

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА
ПСИХОЛОГИЯ**

Д-р Ивайла Каменова Илиева

**ПРЕДИКТОРИ НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ
ОТГОВОР ПРИ ШИЗОФРЕНИЯ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА
И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

ПО ДОКТОРСКА ПРОГРАМА „ПСИХИАТРИЯ“ В ОБЛАСТ НА ВИШЕТО ОБРАЗОВАНИЕ 7.
„ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И СПОРТ“ И ПРОФЕСИОНАЛНО НАПРАВЛЕНИЕ 7.1 „МЕДИЦИНА“

Научен ръководител
Проф. д-р Георги Нейчев Ончев, дм

София
2023

Съкращения

ИТМ	Индекс на телесна маса
МКБ	Международна класификация на болестите
ПАВ	Психоактивни вещества
ПЕШ	Първи епизод на шизофрения
СЗО	Световна здравна организация
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI-I	Clinical Global Impressions – Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions – Severity
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DAS	Disability Assessment Scale
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DUI	Duration of Untreated Illness
DUP	Duration of Untreated Psychosis
DOSMeD	Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders
IPSS	International Pilot Study of Schizophrenia
ISoS	International study of Schizophrenia
GAF	Global Assessment of Functioning
GAF-D	Global Assessment of Functioning – Disability Scale
GAF-S	Global Assessment of Functioning – Symptoms
MOAS	Modified Overt Aggression Scale
LAI	Long-acting injectable
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
RAPyD	Reduction and Assessment of Psychiatric Disability
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SAPS Scale for the Assessment of Positive Symptoms

SCID Structured Clinical Interview for DSM SD Standard Deviation

SOFAS Social and Occupational Functioning Assessment Scale

YLD Years Lost due to Disability

YLL Years of Life Lost due to premature mortality

WHOQOL-BREF World Health Organization Quality-of-Life Scale Brief Version

Съдържание

I. Въведение.....	7
II. Литературен обзор.....	8
1. Дефиниция.....	8
2. Исторически преглед.....	8
3. Епидемиология.....	11
4. Катамнезни проучвания.....	12
5. Бреме на заболяването.....	15
6. Терапевтични интервенции – исторически преглед.....	17
7. Ерата на психофармакологията.....	19
8. Лонгитудинални проучвания и предиктори за изход от болестта.....	23
8.1 Данни от лонгитудинални проучвания при ранно начало на болестта.....	26
8.2 Лонгитудинални проучвания сред пациенти с първи психотичен епизод....	26
9. Ремисия и възстановяване от болестта.....	29
9.1 Етапи и изход от болестта – честотно разпределение.....	31
9.2 Предиктори за ремисия и възстановяване.....	33
9.3 „Лично възстановяване“ и мултидисциплинарен подход при лечение на шизофрения.....	35
10. Терапевтичен отговор и предиктори за него.....	36
10.1 Хетерогенност на терапевтичен отговор	38
10.2 Отговор към терапия и ремисия – концепции за симптоматичен отговор...40	
10.3 Терапевтична резистентност и предиктори.....	41
10.4. Продължителна антипсихотична употреба.....	42
10.5 Биомаркери.....	43
11 . Нозологичен идеал.....	44
12 . Изводи от литературен обзор.....	45
III. Цел, задачи, материали и методи	46
1. Цел.....	46
2. Задачи	46
3. Дизайн.....	46
4. Обект на изследването и формиране на извадката.....	47
5. Инструменти.....	48
6. Качествено изследване.....	51
7. Дефиниране на терапевтичен отговор.....	52
8. Статистически анализ.....	52
9. Етична оценка.....	53
IV. Резултати при постъпване за стационарно лечение (T1).....	54
1. Социо-демографски характеристики на извадката.....	54
2. Клинични характеристики на болестта.....	56
3. Характеристики на настоящия епизод- провеждано лечение.....	62
4. Клинични измерители на T1.....	64
4.1. Психопатология (PANSS) и негативни симптоми (SANS).....	64

4.1.1 Надеждност на скалата за психопатология и негативна симптоматика....	67
4.2. Агресия.....	68
4.3. Функциониране.....	68
4.4. Тежест на заболяването.....	69
4.5. Клинични измерители според формата на болестта.....	72
5. Факторен анализ на изследваните предиктори.....	73
5.1. Факторен анализ на социодемографски данни.....	73
5.2. Факторен анализ на анамнестични данни за болестта.....	74
6. Предиктори за терапевтичен отговор на T1.....	76
6.1. Предиктори от факторния анализ.....	76
6.1.1 Психопатология.....	76
6.1.2 Негативна симптоматика.....	78
6.1.3 Агресия.....	79
6.1.4 Функциониране.....	80
6.1.5 Общо клинично впечатление за тежестта.....	83
6.2 Предиктори от клинични характеристики – провеждано лечение.....	85
V. Резултати след проведено стационарно лечение - клинични измерители на T2.....	87
1. Промяна в клинични измерители след стационарно лечение.....	87
2. Промяна в провежданото лечение след стационарно лечение.....	90
3. Предиктори за отговор след стационарно лечение (T2).....	91
3.1 Дефиниране на отговор към лечение.....	91
3.2 Психопатология.....	91
3.3 Общо клинично впечатление.....	92
4. Продължителност на хоспитализацията.....	96
5. Дефиниция за ремисия.....	98
VI. Резултати след проспективно едногодишно проследяване (T3).....	99
1. Характеристики на извадката на T3.....	99
1.1. Клинични характеристики на проследените пациенти – провеждано лечение и промяна спрямо T1 и T2.....	99
1.2. Клинични измерители на T3 и промяна спрямо T1 и T2.....	104
1.3. Качество на живота.....	107
2. Предиктори от провеждано лечение.....	110
3. Предиктори за терапевтичен отговор на T3.....	113
3.1. Дефиниция за терапевтичен отговор.....	113
3.2 Предиктори – социодемографски фактори и клинични характеристики.....	115
3.2.1 Психопатология.....	115
3.2.2 Функциониране.....	117
3.2.3 Клинично впечатление за тежестта.....	122
3.3 Предиктори за качество на живота.....	124
VII. Качествено изследване.....	127
VIII. Обсъждане.....	129
1. Методика.....	129

2. Социодемографски фактори и клинични характеристики.....	130
3. Клинични измерители.....	134
4. Проследяване при изписване (T2).....	137
5. Проследяване след една година (T3).....	140
6. Субгрупиране в хетерогенна група.....	146
IX. Ограничения.....	148
X. Изводи.....	149
XI. Приноси.....	152
1. Научно – теоретични приноси.....	152
2. Научно – приложни приноси.....	152
3. Приноси с потвърдителен характер.....	152
XII. Приложения.....	153
XIII. Книгопис	171
XIV. Summary.....	195

I. Въведение

Още с обособяването на dementia praecox като отделно заболяване в края на 19-ти век възникват въпроси относно валидността на нозологичната единица, хода на заболяването, възможността за терапевтичното му повлияване и овладяване на инвалидизиращия му характер. Въпреки множеството проучвания, свързани с изясняване на концепцията на заболяването, няма категорични факти относно етиопатогенезата и начина му на протичане, които да са универсални и да допринасят за разбирането на неговата същност и клинични граници. Хетерогенността на болестта се проявява не само в етиология и клиника, но и в хода и изхода от болестта – от ремисия на симптомно ниво до разпад на личността. Глобалните катамнезни проучвания показват крос-културалното разпределение и протичане на заболяването, като се потвърждава хетерогенността в изхода [129]. Засягането на хора в трудоспособна възраст, хроничността в протичането и инвалидизиращият ход определят социалното значение на болестта и икономическото бреме върху пациентите и техните близки.

Исторически възможностите за лечението на психично болните търпят твърде динамично развитие – от прилагане единствено на постелен режим и занимателна терапия, през малиотерапия, кастрация, лобектомия, тироидектомия и инсулино-коматозна терапия до началото на ерата на психофармакологията с хлорпромазина и разработването на поколения от конвенционални и атипични нерволептици. С това се поставят високи очаквания към обратимостта на психичните заболявания. В голямата „група на шизофрениите“ обаче наличните лечения постигат само умерен ефект по отношение на част от симптомите и резултатите са по-скоро на ниво симптомно подобрение.

Търсенето на прогностични фактори за протичането на заболяването също е бил обект на много проучвания. Въпреки това са идентифицирани малко клинично значими предиктивни фактори, върху които може да се повлияе. Такива като период на нелекувана болест (DUI)/ период на нелекувана психоза (DUP), придържане към терапията и коморбидност са глобално свързани с общественото здраве и социалните политики, поради което клиничната ефективност изисква не само адекватни клинични интервенции, но и кооперирането им с национални стратегии за обучение и превенция сред населението.

Клинично приложима и засягаща пряко работата в психиатричните отделения е оценката за терапевтично повлияване, целящо подобряване на психопатологията, качеството на живот и прогнозата на заболяването. Валидизирането на субгрупи сред хетерогенната „група на шизофрениите“ и определянето на фактори с прогностична стойност предполагат обособяване на максимално индивидуализирано лечение, основано на доказателства, и избягване на ятрогенията от полипрагмазия и хоспитализъм. Оскъдните данни относно предиктивната стойност на различни социо-демографски и клинични характеристики върху терапевтичния отговор при шизофрени болни пациенти обуславят и актуалността на представеното проучване.

II. Литературен обзор

1. Дефиниция

Шизофренията е хронично заболяване, засягащо под 1 % от общата популация, но нареждащо се сред 10 водещи глобални причини за инвалидност. Характеризира се с многообразна клинична картина и симптоми, обединени в позитивни, негативни, когнитивни, моторни и афективни домейни, чиято тежест варира между различните пациенти и през етапите на болестта. Налице са мозъчни структурни, функционални и неврохимични промени, включително допаминова дисрегулация, но точните етиологични механизми не са изяснени. Висока хетерогенност е наблюдавана както в клиничната симптоматика, така и в начина на протичане и изхода от болестта. Пациентите с шизофрения варират и спрямо отговора си към терапия като между 10-30 % показват ограничена полза от проведено лечение, а поне 30 % са с частично подобрене, но изпитват психотични или резидуални симптоми, които нарушават тяхното функциониране и качество на живота [140].

2. Исторически преглед

Различни форми на „лудостта“ („insanity“) са обект на описания още от древността като и до днешни дни представляват диагностични и терапевтични предизвикателства. Концепцията за шизофрения като отделно заболяване е от началото на 20-ти век, въпреки че описания на състояние с шизофреноподобни картини, причинени от свръхестествени сили, датират от древността. В библейската легенда за вавилонския цар Навуходоносор е описана „загубата на разума му“ като наказание за извършени грехове. Опит за систематизиране на душевните болести е направен от Целз през III в.от н.е. като под общия термин безумие, *insania*, са описани група от продължителни душевни заболявания, при които могат да преобладават болестни мисли или измами на възприятията, напомнящи за днес познатите позитивни симптоми при шизофрения.

По време на Средновековието и властването на религиозните догми, душевните болести са обеснявани с „обсебване от сатаната“, като подробни описания за „лудостта и методите за разкриване и сломяване“ се намират в ръководството на Светата инквизиция „Malleus maleficarum“ („Чукът на вещиците“) от Henrich Institoris и Jacob Sprenger (1487 г.).

До края на 18 век „лудостта“ е възприемана като метафизично състояние, с изцяло отчужден дух от тялото [40]. С развитието на естествените науки по време на Възраждането започват да се натрупват знания, основани на събирането и описването на различни клинични случаи. С принос към общата психопатология се свързва името на Esquirol (1772 – 1840), който описва халюцинациите и прави разграничението им от илюзиите. Друг френски възпитаник - Ernest-Charles Lasègue, в своята публикация от

1852 г. „Delire de Persecutions“ разглежда въпроса за персекуторните налудни идеи като поставя основата за проучването на параноидните психози.

Стремежът за класифициране на душевните болести през 19-ти век и създаването на многобройни болестни единици, въз основа на единични прояви, без практическа насоченост, довежда до идеята за единната психоза, според която „има само едно единно душевно заболяване, наречено лудост“ [216]. Според тази теория разнообразните клинични картини са само преходи на едно заболяване, чийто краен стадий е дълбок разпад на личността. Привърженик на тази идея в началото на научния си път е Wilhelm Griesinger [41], който смята меланхолията за фундаменталното заболяване. В по-късните си разработки Griesinger оспорва теорията за единната психоза като разделя лудостта на две групи – едната група е афективната, а другата е свързана с нарушения във възприятията и волята, възникващи „не от проблеми с настроението, а от грешни съждения“ [106]. Griesinger формулира душевните болести като болести на мозъка, причинени от психологични фактори. Той представя психотичните картини не като отделни болести, а като симптоми на мозъчния процес, с което дава тласък на търсенето на анатомичната основа на психозите и на школата на мозъчната патологоанатомия с представители Meynert и Wernicke.

Френският психиатър Benedict-Augustin Morel насочва класифицирането на душевните болести при отчитане на етиологията. За първи път е използван термина *démence précoce*, означавайки не отделна диагностична категория, а описание на млади хора, с бързо протичащи симптоми до изходно състояние, наподобяващо деменция. В своите „*Traité des maladies mentales*“ (1860) Morel описва своята дегенеративна теория, според която белези и качества се израждат в следващите поколения и от унаследените „тежки психози“ се стига до дегенерация с вродено слабоумие или ранно настъпващо оглупяване след добро развитие на интелекта - *démence précoce*.

Стъпка към обособяването на душевните болести според изхода от заболяването е направено от Karl-Ludwig Kahlbaum. В своята класификация на психичните заболявания – „*Die Gruppierung der psychischen Krankheiten*“ (1863), въвежда термина симптомкомплекс като група от симптоми в даден момент от болестната картина и описва две заболявания, които необратимо водят до деменция – прогресивната парализа и т.нар. *Vesania typica* – „лудост на мозъка, засягаща всички функции“. Описанието на кататонията в монографията му „*Die Katatonie, oder das Spannungsirresein*“ (1874), както и на хебефренията от неговия ученик – Edward Hecker (1871) като отделни форми на деменция служат за основа за разработване на бъдещите концепции на *dementia praecox*, включително и в съвременни диагностичните категории (МКБ-10, DSM-V). Проблемът в използването на тези симптомни комплекси обаче е невъзможността за използването им при определяне на етиология, прогноза и лечение предвид тяхната хетерогенност [147].

Организирайки минали познания, Emil Kraepelin за първи път описва *dementia praecox* като отделна единица под заглавието „Психични дегенеративни процеси“ в своето 4-то издание на учебника си *Psychiatrie* (1893), докато в по-късните му издания *dementia praecox* е обособено като отделно заболяване [115]. Изхождайки от достижения на соматичната медицина и прогресивната парализа като нозологичен идеал в психопатологията, Kraepelin изгражда критериите за класификацията на психичните болести като включва към тях етиология, патология, клинична симптоматика, протичане и закономерен изход. Kraepelin обединява описаните до този момент кататония, хебефрения и параноидна деменция на базата на ранното начало, хронично протичане,

със склонността към влошаване и устойчиво нарушение в психичните функции или т.нар. преждевременно слабоумие като изход от болестта [156]. Той отделя това заболяване от *folie circulaire* и създава дихотомията – маниакално-депресивната психоза и деменция прекокс. Поради недостатъчните данни върху патологията и етиологията на заболяването, Крепелин се фокусира върху „цялостата клинична картина“ като подчертава разнообразието в нея: „поредица от клинични състояния, чиято обща характеристика е специфичното разрушаване на вътрешните връзки на психичното у личността с най-изразена увреда в емоционалния живот и волята” (1903). Дефинирането на заболяването е на базата на натуралистични описания и клинични наблюдения, като Крепелин е първият, който включва лонгитудиналното проследяване на заболяването [130].

Eugen Bleuler (1857 – 1939) доразвива концепцията за *dementia praecox* в монографията „*Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*” (1911), като през 1908 въвежда термина шизофрения, обозначавайки „разрушаването или разцепването на психичното функциониране“ и подчертава хетерогенността в клиниката и начина на протичане на заболяването чрез обособяването на „група на шизофрениите“. Според него ходът на групата от психози може да бъде хроничен, интермитентен или с белези на подобрение, но вероятно без достигане на пълно *restitutio ad integrum* (1911). За разлика от Крепелин, който смята деменция прекокс за мултисистемно заболяване с подлежаща анатомична патология, Bleuler обръща внимание на „психичното“ и подлежащите личностни характеристики на пациента, влияещи върху болестните симптоми. Въвежда се разделение на клиничните симптоми - фундаментални, характерни за цялата група (изгладен афект, слабост на асоциациите, амбивалентност, аутизъм) и допълнителни (налудности и халюцинации), които не са задължителна проява на болестта. С това се разширява спектъра на шизофренията, в която се включват по-леки случаи, представляващи субтипа на простата шизофрения.

Важен момент в историческото развитие на концепцията за шизофрения е обособяването на първоранговите феномени от Kurt Schneider (1939). Обединявайки споменатите в по-ранни описания „налудности за невидими средства“, разпространени предимно във втората половина на 19-ти век [148] и описания от Кандинский и Slegambaut синдром на психичен автоматизъм, Schneider обособява т. нар. симптоми от първи ранг в труда си „Клинична психопатология“. Според него тези симптоми са патогномични за заболяването шизофрения, при липса на налично органично заболяване, и смята, че ходът и изходът на заболяването могат да бъдат предвидени на базата на търсенето на специфични симптоми [115]. Тази идея се разпространява и чрез лекциите му пред общопрактикуващи лекари, като предоставят лесно разпознаване на болестта и сред хора без специфични познания в психопатологията. Чрез въвеждането на тази категория диагностичните граници на шизофрения се стесняват в сравнение с въведените от Bleuler, като се подобрява надеждността между клиницистите чрез лесни за възприемане симптоми. Въпреки критиките, идеите на Schneider имат значително влияние в съвременните диагностични класификации като присъстват в критериите за поставяне на диагнозата според МКБ-10 и DSM-IV. Чрез обособяването на специфични критерии се поставят въпросите за надеждност и най-вече за валидността на така поставената диагностична категория. Поради липсата на специфичност и появата на първорангови симптоми и при други заболявания, тяхната важност намалява и с отпадането им като специфични критерии в съвременните МКБ - 11 и DSM - V.

Друг опит за по-прецизна класификация е направен от школата на Wernicke – Kleist – Leonhard. Оценявайки лонгитудиналния ход на едногоенните психози Leonhard ги разделя на три категории: циклоидни психози, атипични шизофрени и системни шизофрени [171]. Това разделяне дава прогностични тенденции като разграничава системните шизофрени, включващи парафрени, хебефрени и кататонии, по тяхната лоша прогноза и постоянно задълбочаваща се дисфункция.

Историческият преглед доказва различията в изграждането на концепцията за шизофрения през годините след появата на термина. Краепelin набляга на лонгитудиналния ход и изхода от заболяването като не предлага ясни клинични симптоми, а по-скоро оценка на „цялостната клинична картина“. За разлика от него, Bleuer и Schneider изграждат идеята за ясна клинична картина на заболяването със своите съответно - фундаментални и първорангови симптоми, обхващайки различни аспекти на болестта. Интегрирайки историческите търсения, съвременните класификационни системи определят дефинициите на заболяването, като използват хроничността на Краепelin, позитивните симптоми на Schneider и негативните на Bleuler.

3. Епидемиология

Разликите в дефинициите за поставяне на диагноза шизофрения, следвайки историческия ход на заболяването, несъмнено влияят и върху данните за неговата честота и разпространение. При отразяване на епидемиологични данни, свързани с шизофренията е необходимо да се спомене българския принос с името на Жабленски и изследването на честотата и разпределението на болестта в световен мащаб посредством мащабни крос-културални проучвания [7]. Съвременни епидемиологични проучвания и систематичното им обобщаване представят данни за разпространението на заболяването, което е с честота под 1 %. Според систематични обзори медианата на пожизнена болестност е 0.48 % (IQR: 0.34 %–0.85 %) [266], като са наблюдавани вариации според географската локация. Медианата за моментна болестност на 1000 души е 4.6 (1.9–10.0), а за пожизнения болестен риск - 7.2 (3.1–27.1), като не е намерена статистически значима разлика между полове и между градско и селско население. Болестността при шизофрения обаче е значително по-висока сред мигранти в сравнение с местно население [246]. Предвид високата хетерогенност в използваната методология в различните проучвания чрез систематичен обзор и метаанализ е направен опит за обобщаване на данните от епидемиологични проучвания. Докладваните данни от извършения метанализ са съответно 3,89 и 4,03 на 1000 души за средна моментна и 12-месечна болестност, и 7,49 на 1000 души за средна пожизнена болестност. Установено е, че проучвания, извършени в общата популация, регистрират по-високи честоти в сравнение с проучвания в здравни или социални услуги [208].

Заболеваемостта, която отразява броя на нововъзникнали случаи на година, отнесени към общата популация, е около 0,2/1000 души като варира в граници от 0,11/1000 до 0,7/1000 [206]. По отношение на този епидемиологичен показател е намерена значителна разлика между половете със съотношение мъже : жени - 1,4:1 [201], като се потвърждава и намерената при болестността по-висока честота сред мигранти [202]. Освен по-високата заболеваемост, при мъжете се наблюдава по-тежко протичане и по-ранно начало на заболяването – обикновено между 20 и 24 години, сравнено с начало при жените, при които има пик между 29-32 г. [272]. При сравнение между

половете по време на продромалната фаза са установени повече негативни симптоми, по-лошо социално функциониране и по-дълъг период на нелекувана болест при мъже [39].

Със събирането на нови данни се поставят под въпрос основни принципи в епидемиологията на шизофренията - например еднаквото разпространение сред половете и слабите вариации на заболеваемостта по света. Заболеваемостта е в силна зависимост от установяването на началото на заболяването, което е особено трудно при шизофрения. Основополагащо за търсенето на етиологията на психичните заболявания е измерването на тяхната честота. Различията в стойностите на нововъзникнали случаи по света опосредстват търсенията на рискови фактори за етиологията. Най-общо рисковите фактори се разделят на биологични и социални, както и злоупотреба с канабис или стимуланти. Към биологичните се отнасят генетични фактори, висока бащина възраст, акушерски усложнения – такива по време на бременност като кървене, прееклампсия, диабет, нарушено фетално развитие, усложнения при раждане, както и зимно-пролетен сезон на раждане и инфекции по време на бременността. Като рискови социални фактори се свързват живот в градска среда, както и в северните географски ширини, миграция, травми като загуба на родител в детска възраст, малтретиране, социална изолация [203, 126].

Докато заболеваемостта е полезна за насочване към рискови фактори, болестността отразява бремето на болестта в обществото. Пациентите, страдащи от шизофрения, имат по-кратка продължителност на живот, като съотношението на смъртност при шизофреници в сравнение с това при общата популация е 2,6 пъти повече, с отчетени главни фактори – суицид и сърдечносъдови заболявания [245]. Освен това се установява и увеличение на смъртността при шизофрения при отчитане на данните в периода 1980-2006 като вероятно значение за това има и спада на смъртността като цяло в общата популация.

В България според последни данни от 2018 и 2019 болестността от шизофрения е съответно 3,45 и 3,33 на 1000 души [18]. Тези данни са в съответствие с епидемиологично проучване, направено преди близо половин век от Темков, Жабленски и Бояджиева – с определяне на болестния риск при рискова възраст между 15-45 г на 0,52%, а болестността за градско население над 15 год. – 3,6 на 1000 жители [24].

Шизофренията е хронично заболяване с хетерогенност по отношение на ход и изход от болестта. Описани са различия от интерминентен ход с пълни или непълни ремисии и последващи рецидиви, през непрекъснат ход до пациенти с добра прогноза и достигане на пълноценна ремисия. Епидемиологичните характеристики се регистрират при лонгитудинално проследяване като отговори за глобалното разпространение и начина на протичане на болестта при различни географски ширини и социални системи дават катамнезни проучвания.

4. Катамнезни проучвания

Още с дефинирането на шизофренията от Краерelin се поставя основно значение върху недобрата прогноза и влошаването в състоянието като фундаментална характеристика на болестта. При преглед на литературата, която обхваща изхода при шизофреници в периода 1895 -1992 се установява, че резултатите варират при

използването на различни диагностични критерии, като средно 40,2% от пациентите се смятат за подобрени след проследяване средно 5,6 години (в интервал от 1 до 40 години) [113]. Резултати от последващи лонгитудинални проследявания на шизофрени пациенти се противопоставят на историческите концепции, като според тях около половината от пациентите имат вълнообразен ход с частични или пълни ремисии, последваща от нови релапси, а около една трета са с хроничен, непрекъснат ход и лоша прогноза [58, 109, 117]. Тези данни са и в унисон с резултати от катамензно проучване, направено в България от Ал. Маринов – от 280 пациенти, проследявани между 7 и 48 години от началото на заболяването, 50,7% от тях в дългосрочен план са с благоприятна прогноза, 21,8 % от тях са с относително благоприятна, докато при около една четвърт от тях (27,5%) се е наблюдава лоша прогноза [197].

Както класически изследвания, така и проучвания от началото на 21-ви век доказват хетерогенността в прогнозата и изхода на заболяване. Някои от тях не установяват доказателства за прогресивния ход на заболяването [226], а в други се установява хетерогенен ход, който води до влошаване, последвано обаче от подобрение при по-продължително проследяване [180]. Проучване от Nargow et al. не открива белези на хроничност и непрекъснат ход на заболяването при над 50 % от шизофрениите пациенти в рамките на 15 години, като при над 40 % имат един или повече периоди на възстановяване. Въпреки това, в сравнение с други диагностични групи, включващи психотични и непсихотични пациенти, при шизофрения е установена по-лоша прогноза и ход на заболяването [110]. Тези данни се потвърждават и при преглед на катамнезни поручвания, правени предимно в Северна Америка – хетерогенност на протичане, с възможни епизоди на възстановяване, но предимно лоша прогноза [134]. Подобни резултати са доказани и в 34-годишно катамнезно проследяване в Канада, при което средните стойности на тежест на симптомите са били „умерени“, но при оценка на социалното функциониране само около една пета до една четвърт (18 %, 23 %) от пациентите имат добра резултати, определящо „цялостно лош изход на заболяването“ [217].

Едни от обясненията за различията, наблюдавани при катамнезни проучвания, са различните методологии при изследванията, влиянието на социо-икономически, както и културални фактори върху протичането на заболяването. В отговор на тези ограничения са проведени мащабни интернационални проучвания под ръководството на Световната здравна организация (СЗО) за проверка на универсалността на болестта, използвайки сходна методика и инструментариум. Основополагащото проучване ISoS (International study of Schizophrenia) обобщава хода на заболяването и изхода при пациенти, участващи в предишни проучванията на СЗО - IPSS (International Pilot Study of Schizophrenia), DOSMeD (Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders) и RApYD (Reduction and Assessment of Psychiatric Disability). При проучването са изследвани 1740 пациенти в 18 центъра по света, като проследяването е било между 12 и 26 години.

Един от резултатите от проучванията е доказването на значителна диагностична стабилност при диагноза от шизофрениния спектър – при 88 % от пациентите се запазва първоначалната диагноза. В катамензното проследяване стабилността е по-висока за шизофрения в сравнение с шизоафективно разстройство или остри психози. Откриването на шизофрениен синдром при различни култури и вариациите в изхода от заболяването в различните страни, според Sartorius, доказва универсалната, най-вероятно биологична основа на шизофрениния синдром и влиянието на социални фактори, които играят главна роля в хода и изхода от болестта [252].

Между 48,1 и 53,5 % от проследените шизофренни пациенти са преценени като „възстановени“. Тези данни се отнасят както по отношение на симптоматика, така и по отношение на функциониране. Около половината от тях не са имали психотичен епизод в последните 2 години от проследяването, докато между $\frac{1}{2}$ и $\frac{3}{4}$ от пациентите са работили през по-голяма част от този период. При оценка на симптомите според GAF-S (Global Assessment of Functioning – Symptoms) резултатите са съответно 54 и 56,7 %, което отразява ниска психопатология (липсващи или леки симптоми при оценка над 61%). Между 33,4 и 47,7% от шизофренните пациенти са с добро или отлично функциониране, повече от половината са с липсваща или лека инвалидизация, използвайки Global Assessment of Functioning Scale – Disability (GAF-D) [116].

Като обобщение на резултатите от проучванията се доказва по-неблагоприятната прогноза при шизофренни пациенти в сравнение с пациенти с нешизофренна психоза, като разликата обаче не е значима. В част от центровете има разминаване между тежест на психопатология и социална дисфункция. Изходът от болестта при пациенти, изследвани от центрове в развиващите се страни, е по-благоприятен от този на пациенти от развитите страни. При оценка на резултатите от DOSMeD проучването пълна клинична ремисия е значително по-честа в развиващите се страни в сравнение с развитите – съответно 37 % на 15,5 %. Противно на очакванията за разлика и в хода на заболяването, резултатите за непрекъснато протичащо заболяване са без значима разлика – съответно 11,1 и 17,4 %. Пациентите в развиващите се страни имат значително по-дълги периоди на ненарушено социално функциониране, въпреки че само около 16 % от тях са на непрекъснато антипсихотично лечение, в сравнение с 61 % от пациентите в развитите страни [129]. Като най-значими предиктори за прогнозата на заболяването са идентифицирани тип на начало и място (развити vs. развиващи се страни), следвани от семеен статус, пол, социална изолация и злоупотреба с психоактивни вещества (ПАВ).

Катамнезните проучвания под ръководството на СЗО имат значително българско участие [128, 129]. Един от центровете на проучването RARyD е именно София, България. Изследвани са 60 пациенти като след 16 години са проследени 55 от тях. Средната възраст при първоначален контакт е 27,2 г., изследвани са 21 мъже и 39 жени, а средната възраст при проследяване е 43,2 г. В сравнение с другите центрове, в българския е установен един от най-лошите изходи от боледуване. Само около 1/3 от проследените пациенти имат добър изход, като останалите имат умерени или тежка психопатология и социална инвалидизация. Установени са още ниско ниво на смъртност, високи както клинични симптоми, така и социална дезадаптация и ниски нива на институционализация [99]. Според типа на начало на болестта 32,7 % са с остро начало, 38,2% - подостро, а 25,5 % са с подмолно начало. От изследваните 60 пациенти, 45 са с поставена диагноза шизофрения при първоначален контакт. Според хода на заболяване в рамките на двугодишно проследяване 38,2 % са без психотични симптоми, 12,7 % са с епизодично протичане, а 45,5 % са с непрекъснато протичане. В сравнение с това, ходът за целия период на проследяване е 54,5 % с епизодичен ход и 41,8 % с непрекъснат ход. При оценки на клиничните симптоми чрез скалата GAF-S средната стойност е 49,3 като 21,8 % са без значима психопатология, докато над половината от изследваните (52,8%) имат значителни (предимно психотични) симптоми. При изследване на инвалидността чрез скалата Disability Assessment Scale (DAS) около една трета (30,9%) са с много добро или добро функциониране, 45,5 % със задоволително или лошо, а 23,6 % с много лошо функциониране, докато 35,4% са с тежка инвалидизация според GAF-D (Global Assessment of Functioning – Disability Scale).

Наблюдава се тенденция за задълбочаване на инвалидизацията с нарастване периода на проследяване. За разлика от това, при оценка на клиничните симптоми, тенденцията е за тяхното омекотяване. Това определя и дисоциацията между психопатология и социално функциониране. Значителен процент от изследваните живеят със семействата си, докато само 3,8 % са в институция. 25,4% от изследваните са имали хоспитализация в двугодишно проследяване, като само 3-ма то тях са прекарвали повече от 12 месеца в болница.

При оценка на работна ангажираност в двугодишен период 45 % са работили за някакъв период от време, 43% не са работили, а 13% са ангажирани в домашни задължения. Повече от половината болни са взимали невролептици през по-голяма част от изследвания период (64,8%). Като най-значим предиктор за изхода от боледуване се асоциира типът на начало на боледуване. Острото начало се свързва с по-добра прогноза и по-голяма вероятност за липса на психотични симптоми, за разлика от подмолното начало. При оценка и на културния и социалния контекст на боледуване са установени високи нива на стигма с трудности при намиране и задържане на работно място и поемане на основното бреме от семейството [100].

5. Бреме на заболяването

Въпреки оптимистичните данни от обобщението на епидемиологичните фактори с относително ниската честота на заболяването и процентът на възстановяване и ремисия, установен от катамнезните проучвания, бремето на болестта е значително. Психичните разстройства са водеща причина за инвалидност, като са с най-висок дял от неинфекционните заболявания за загуба на работоспособност в световен мащаб [285], (Фиг.1).

След провеждане на мащабното епидемиологично изследването на Глобалната тежест на заболяванията (Global Burden of Disease) за измерване на тежестта на заболяването се използва показателя DALY (Disability-Adjusted Life Years) – години живот, изгубени поради инвалидност. Този показател е сума от годините живот, загубени поради преждевременна смъртност YLL (Years of Life Lost due to premature mortality) и годините, загубени поради инвалидност - YLD (Years Lost due to Disability). За шизофренията DALY е 7.4 % [299], като е наблюдавана тенденция за увеличаване на бремето на психичните заболявания и в частност на шизофренията, свързано с фактори като увеличаване на броя на световното население, продължителността на живота и стареенето. Шизофренията допринася за 13.4 милиона YLD към глобалното бреме на заболяванията, което е еквивалентно на 1,7 % от общите YLD глобално през 2016 г. [56].

Тежестта на инвалидизация или степента на загуба на здраве, вследствие на определено състояние, се измерва по скала от 0 до 1 като 0 е пълно здраве, а 1 е състояние, равносилно на смърт. При оценяване на тежестта на инвалидизация вследствие на психични заболявания се доказва високото им глобално бреме, като шизофрения и тежък депресивен епизод са сред най-тежко оценените. Остър шизофреничен епизод е оценен с най-висока стойност – 0,778, което съотнесено със соматични болести е съпоставимо с нелекувана лезия на гръбначен стълб на ниво шия

или квадриплегия (0,732), докато резидуален стадий на болестта (0,588) е равносилно на най-тежка степен мозъчен инсулт [249].

Освен инвалидизация при тежките психични заболявания като психози и афективни разстройства продължителността на живота е намалена с 10-25 години в сравнение с общата популация. Смъртността сред шизофренни пациенти е до 2,5 пъти по-висока, като се дължи предимно на усложнени хронични соматични заболявания, както и на преждевременна смърт вследствие на суицид. Сред пациенти с тежки психични болести е по-висок рискът от хронични телесни заболявания [229], като се влошават съдействието към лечението, превенцията и изходът от болестта, вследствие на затруднено здравно обслужване и рискови фактори, свързани с ежедневието и придружаващо антипсихотично лечение. При систематичен обзор и мета-анализ на данните е установено, че при шизофрения потенциалните години загубен живот (potential life lost) са средно 14,5 (95% CI 11·2–17·8), като тези стойности са по-високи при мъже в сравнение с жени [114].

Процентен дял на заболявания, водещи до инвалидизация



Фигура 1. Незаразни заболявания и техния дял към глобалното икономическо бреме и

Вероятно бремето на психичните заболявания е подценено поради negliжирането на връзката на психичните болести с други здравни проблеми. Психичните разстройства увеличават риска за инфекциозни и неинфекциозни заболявания, както и допринасят за високия дял на умишлени и непредумишлени травми. Освен това тежките психични разстройства са свързани с рискови фактори за хронични соматични проблеми – тютюнопушене, намалена двигателна активност, затлъстяване, бедна хранителна диета, хипертония [236].

6. Терапевтични интервенции - исторически преглед

Въпреки че оценяването на загубата на работоспособност и икономическото бреме като измерител на социалната тежест на дадено заболяване да са сравнително нови понятия, опити за противопоставяне срещу бремето на психичната болест съществуват от древността. Лечебните походи са се развивали успоредно с характеристиките на епохата и изграждането на концепцията за психична болест. Те варират от трепанации, доказателства за които има от древността, през методите, сериозно повлияни от религиозната догма по време на Средновековието – от католическите гонения до хуманното отношение към психично болните и лечението им чрез молитва в манастирите.

Преди ерата на психофармакологията, единственото терапевтично поведение е институционализацията. В първата половина на 19^{ти} век с концепцията за „зла воля“, която причинява „лудостта“, са разработени различни машини за потискане и възбуждане на болния – както „усмирителни разпятия“, клетка за лунатици, кожни маски за обездвижване на долната челюст, така и машини за въртене на болния, потапяне в студена вода, въртящи се барабани за „успокояване“ на възбудени болни, различни пургативи [8]. Известният като „бащата на американската психиатрия“ Benjamin Rush е познат не само като пионер в занимателната терапия, но и като създател на усмирителния стол – т.нар. „транквилизатор“ с цел продължителна пълна имобилизация и десенситизация на болния, на предизвикването на повръщане чрез живачен хлорид и методи за лечение на лудостта чрез кръвопускане.

Настаняването на болните от шизофрения в приюти и грижата за тяхното адаптиране на подобни места е смятано като единствен вариант за лечение. В учебник от 1909 година на Харвардския университет - „Mind and its disorders“, лечението на dementia praecox е описано лаконично в размер на една страница, като се ограничава до занимателна терапия или постелен режим, достигащ понякога до 12 месеца. Описани са случаи на тиреоидектомия, „за които обаче няма логична обосновка и са необходими допълнителни доказателства“ [273]. Познати са и други хирургични методи със съмнителен успех като екстирпация на зъби, тонзилектомия, екстракция на яйчници и други жлези с вътрешна секреция.

Поради неизвестността на болестта в етиологичен и патофизиологичен план терапевтичните усилия в повечето случаи са били основани на случайни опити-грешка.

През двайсетте години на 20^{ти} век част от опитите за лечение са чрез кокаин, манганов хлорид, инжектиране на рицинова масло или животинска кръв. Други хипотези за положителен ефект върху психозите са продължителната сънна терапия чрез многобройни медикации с барбитурати или познатото в пресата „газово изцеление на лудите“ чрез инхалиране на въглероден двуокис поради хипотезата за „дефицитни оксидативни процеси“ [170].

Друг метод, високо оценен от научната общност с Нобелова награда през 1927 г., е лечението с пиротерапия. С хипотезата, че след фебрилен период следва подобрене на клинични симптоми на различни невропсихиатрични заболявания, през 1919 г. Wagner von Jauregg заразява 9 сифилистични пациенти, страдащи от прогресивна парализа, чрез интрамускулно приложение на кръв от маларийно болни пациенти. От тях 3-ма се възстановяват напълно, 3-ма имат частично, временно подобрене на симптомите, а при трима няма промяна. Впоследствие пиротерапията се прилага за лечение на шизофрени пациенти, като резултатите са съмнителни, но с това откритие се открива път на нови методи на лечение, оставили следа в историята на психиатрията – инсулин провокирана хипогликемия, медикаментозно предизвикана конвулсивна терапия и левкотомия.

Смятано за революционно откритие, инсулинкоматозната терапия започва приложението си през 1930 г., като е представяна като „единственото специфично лечение за шизофрения“ [71]. Manfred Sakel разработва това лечение по време на работата му със зависими пациенти и използването на инсулин по време на фазата на отнемане на наркотика. На базата на случаен експеримент при даването на инсулин на зависим пациент, който също страда от шизофрения, и изпадане в хипогликемична кома е наблюдавано подобрене по отношение на психотичните му симптоми. Sakel лансира хипотезата, че инсулинът антагонизира ефектите на продукти на адреналната система върху нервните клетки, като сред публикуваните му резултати докладва подобрене от над 88% [135]. Следва широко разпространение на инсулинкоматозната терапия в Европа и пренасянето ѝ в Америка, като се създават специални отделения с обучен за изпълнението ѝ персонал и подем до около 1960 г. Скоро след въвеждането на терапията в Европа, започва и провеждането на лечението в България, като след наблюдения сред 20 пациенти П. Димитров определя това лечение като „значителен прогрес“ и „нов лечебен метод с най-голям процент оздравели в сравнение с всички до сега познати опити за лечение на шизофренията“ [5]. Въпреки оптимистичните данни за възможността за повлияване на психотични състояния, е наблюдавана смъртност около 1 %, както и възможността за персистиращи мозъчни увреждания и затлъстяване. След публикувана в The Lancet на статия, опровергаваща ефективността на терапията – „Митът за инсулина“ [44], и резултатите от рандомизирано проучване за липсата на специфичност по отношение терапевтично повлияване на инсулина, публикувано в същото списание през 1957 г., постепенно приложението на инсулинкоматозната терапия намалява до пълното ѝ отпадане след започването на ерата на психофармакологията.

Друг метод за лечение на шизофрения с промяна в яснотата на съзнанието води началото си от предизвикването на припадъци от Ladislav von Meduna. Според него съществува „биологичен антагонизъм“ между шизофрения и епилепсия. Първите му опити са свързани с инжектиране на епилептично болни с кръв от шизофреници. След неуспеха на този експеримент Meduna пробва обратното – индуцира припадъци при шизофренично болни, първоначално използвайки инжекции с камфор, а впоследствие и с метразол. Било наблюдавана драматична симптоматична промяна, особено в кататонно

болни, която обаче била с кратка продължителност, а инжектирането на химичните вещества криело рискове от индуциране на непредсказуеми по време припадъци и екстремна тревожност [170].

Следващият етап в опитите за предизвикване на припадъци с цел симптоматично повлияване на шизофреници е чрез електрически ток, посредством откритието на Vini и Cerletti през 1938 година. Лечение, което се използва и към момента като най-ефективно средство за фебрилна кататония и кататонна форма на шизофрения, е тествано за първи път след проучване на Cerletti, направено в клиника за прасета, където използвали електричен ток за предизвикване на епилептична кома преди клането. След модифицирането на техниката за приложение на електрически поток от Vini и използването на битемпорален ток започва масовото приложение на електроконвулсивната терапия за лечение именно на шизофреници [301].

Въпреки липсата на ефективност при други форми на шизофрения към днешна дата, след разработването на електроконвулсивната терапия следват десетилетия на „лечение“ на шизофренично болни, което заедно с лоботомията е увековечено в художествени произведения като „Полет над кукувиче гнездо“ [14]. Това изиграва роля върху обществените нагласи и стигмата върху психиатричните методи на лечение и развитието на антипсихиатричното движение. Именно за разработването на техниката на лоботомията през 1936 г. метод на като лечение при психози, около десет години по-късно Egas Moniz получава Нобелова награда. Широко прилаган в САЩ, този неврохирургичен метод цели отстраняване на връзката на челните дялове с останалите мозъчни структури и намаляване на усилените подтици и агресията при шизофреници. Също като електроконвулсивната терапия, лоботомията е загубила своето широко значение при лечение на шизофрения и използването ѝ е силно ограничено и предимно за тежки терапевтично резистентни обесии и компулсии.

Друг хирургичен метод, намерил широк критичен отзвук, е кастрацията на психично болни. Започнала в началото на 20-ти век и продължила до 70-те години, стерилизацията в САЩ и главно в щата Калифорния, съгласно принципа на евгениката е отговорна за кастрирането на 65,000 случаи на хора с психични разстройства и умствена изостаналост. Като доказателство на идеите за расовото прочистване в Европа е публикацията на немския психиатър Alfred Hoche „Освобождение от разпада на безсмисления живот“ и нацистките идеи и действия за евтаназиране на шизофренично болни [16]. За чест на българското психиатрично общество по времето на Втората Световна война кастрирането на психично болните след обсъждане на заседание на нервно-психиатрично дружество е отхвърлено като лечебен метод [9].

7. Ерата на психофармакологията

С разработването на нови фармакологични методи постепенно залязва използването на „крайни методи“ като опити за терапевтично повлияване. Въпреки това откриването на средства, използвани за повлияване на психични разстройства като морфин, хлорал и натриев бромид не били лишени от риск и сериозни странични ефекти на седативи, предизвикващи зависимост. Първият психофармацевтик, наречен транквилизант и открит през 1950 година – мепробамат, става медикамент, широко

предписван за различни състояния – от психози до зависимости. Нуждата от лекарство, насочено към психичните проблеми, се доказва с масовото му разпространение - една от всяка трета рецепта, издадена в САЩ е именно за този медикамент [184]. Въпреки успеха си като успокоително, този медикамент не успява да предизвика промяна за пациентите с тежки психични болести.

Революционно откритие за психиатрията и психотичните пациенти е откриването на първия антипсихотик – медикамент със симптоматично действие. Пътят от синтезирането до използването на хлорпромазин в психиатричната практика започва от употребата му като боя в бояджийската промишленост, а впоследствие като антималярийно средство. Революционно става приложението на атихистаминните му свойства от френски военен хирург – Henri Laborit, с цел потенциране на анестезията и опитите за намаляване на хирургичният шок. Поради наблюдаваните ефекти, настъпващи при пациенти след предоперативно приложение, и състояние на безразличие се предполага, че действието на медикамента е централно и дори е определено като „фармакологична лоботомия“ [17].

Мостът между антихистамин и невролептик е изграден чрез изследванията на Simone Courvoisier на фармакологичните му централно действащи свойства върху плъхове [38], което дава тласък върху изследването на нови фенотизинови деривати. За първи път през 1952 г. хлорпромазинът е приложен при силно възбуден пациент в парижката болница Val-de-Grace. Заслуга за утвърждаването на хлорпромазина в психиатричната практика имат френските психиатри Pierre Deniker и Jean Delay, които натрупват емпирични резултати за клиничното му действие и изнасят доклади пред научното психиатрично общество. До 1964 година около 50 мил. души по света са лекувани с хлорпромазин, който се утвърждава като лекарство с по-добра ефективност и безопасен профил в сравнение с използвани дотогава средства с частична ефективност към психози, какъвто е резерпинът [142].

С въвеждането на хлорпромазина в клиничната практика се поставят и основите на клиничната психофармакология, изследването на биологичната основа на шизофренията и разработването на допаминергичната хипотеза, свързана с продукцията на позитивни симптоми. Следва развитие в приложението на различни невролептици със „заглушаващо“ и „режещо“ действие, като се утвърждава мнението, че антипсихотичните ефекти са пряко свързани с предизвикването на екстрапирамидни симптоми. Според този критерий антипсихотиците се разделят в зависимост от „невролептичната им мощност“ [25] и фокусът при използването им е терапевтичен отговор и контрол над симптоматиката.

След преместване на вниманието от острия стадий към постигането и запазване на ремисия и превенция на релапс, фокусът се измества не само върху терапевтична ефективност, но и върху страничните ефекти от продължителната употреба на невролептиците и стигматизиращото влияние на късните дискинезии върху пациентите. През 1958 година в група на трициклични съставки, основани върху химичната структура на антидепресанта имипрамин, е синтезирана и съставка на име „клозапин“. В животински модели неговото действие наподобявало това на хлорпромазина, но без да предизвиква каталепсия. С това клозапинът става първият медикамент от групата на атипичните антипсихотици, обозначен с това име поради липсата на екстрапирамидни симптоми [66].

Поради докладваните случаи на агранулоцитоза сред финландски пациенти през 1975 г., широкото навлизане на клозапин в клиничната практика се забавя. Въпреки това след поредица от клинични изпитвания и натрупване на емпирични данни, [81, 139], след 1990 година този медикамент се утвърждава като „златен стандарт“ при терапевтично резистентни пациенти поради подобрената му ефективност спрямо други невролептици [267]. Освен това клозапинът служи като прототип за развитието на ново поколение антипсихотици с различен профил на рецепторно свързване [223].

Развитието на различни видове атипични антипсихотици и наблюдаваните странични метаболитни ефекти отново преместват фокуса от нежеланите неврологични симптоми към овладяване на общото соматично здраве и повишената смъртност от кардио- и цереброваскуларни инциденти при пациенти с продължителна употреба на атипични. С оптимизирането на страничните ефекти се разработват и медикаменти с нов профил на действие. Таргетирането на различни от допаминовите рецептори или фармакодинамичната промяна от антагонизъм към агонизъм води до опити за повлияване не само на позитивни, но и негативни и когнитивни симптоми. С фокус върху допаминовите D2 и серотониновите 5-HT_{2A} са разработени нови медикаменти като lurasidone [189], brexpiprazole [227], които са одобрени за лечение на шизофрения и са с подобрен профил относно страничните метаболитни ефекти.

С безопасен профил за екстрапирамидни симптоми и липса на значително покачване на тегло е и D2/D3 парциалния агонист карпипразин, който е предимно насочен към повлияване на негативни симптоми [215]. В рандомизирани клинични изпитвания с добра ефективност и безопасен профил е докладван lurasidone сравнен, както с плацебо [62], така и с рисперидон [74]. Опит за комбинирана терапия, редуцираща страничните метаболитни ефекти, е комбинирането на μ -опиоиден рецепторен антагонист- samidorphan с olanzapine [198].

С адресиране на опитите за по-добро придържане към терапията се разработват различни форми на приложение на медикаментите. След одобрението на дългодействащия флуфеназин деканоат през 1968г., следва разработването на различни депо-медикаменти под формата на интрамускулни приложения. Към момента се тестват приложението на paliperidone palmitate веднъж на 6 месеца под формата на дългодействаща инжекция (LAI), трансдермалното приложение на asenapine и действието на risperidone чрез системата ISM (in situ microparticle), позволяваща постигане на терапевтични кръвни нива на антипсихотика без допълнителен перорален прием на медикамента [157].

Разширявайки допаминовата хипотеза и търсейки етиологична причина и за другите домейни на клинична симптоматика, се разработват нови медикаменти, които са в етап на изпитване. Pimavanserin, е серотонинов обратен агонист, който е одобрен за лечение на психози при Паркинсонова болест. Смята се, че като допълнителна терапия намалява страничните ефекти поради редуциране на необходимата терапевтично ефективна доза антипсихотик [204] и има ефект върху негативните симптоми. Друг медикамент, без отношение към допаминергичните рецептори е xanomeline, чиято M1/M4 активност води до подобрене в когницията и ефективност при клинична оценка по PANSS и BPRS [90], като подобни положителни когнитивни ефекти са очаквани и при повлияване на alpha7-никотинови и NMDA рецептори [152]. Чрез агонизъм към trace aminoreceptor 1 в предклинични изпитвания е установено намаляване на допаминовата невронална активност и е докладвана ефективност на съставката SEP-363856 в сравнение

с плацебо [151]. Във Фиг. 2. са обобщени данните от развитието на фармакологичната и психологична терапия при шизофрения според хода на времето.



Фигура 2. Еволюция на лечението при шизофрения, адаптирано от Tandon R, Nasrallah H, 2010) [284].

Въпреки представените достижения до момента и бързото развитие на психофармакологията от 50-те години на 20-ти век, все още има незасегнати нужди от медикаментозно лечение и необходимост от разработване на нови молекули. На Фиг. 3 са представени обобщено терапевтични цели за разработването на нови медикаменти с цел подобряване на терапевтичния отговор при шизофрения [84]:

Търсенията на съвременни медикаменти с влияние върху персистиращите негативни и когнитивни симптоми при шизофренни пациенти опосредстват опитите за подобряване не само на клиничната картина, но и на качеството на живот и възстановяването от болестта.



Фигура 3. Незасегнати нужди при разработване на нови медикаментозни лечения при шизофрения

8. Лонгитудинални проучвания и предиктори за изход от болестта

Въпреки напредъка в терапевтичното повлияване на заболяването след ерата на психофармакологията, остават въпросите, свързани с развитието на болестта в надлъжен срез и липсата на предвидимост относно нейния ход и изход. Хроничният ход като патогномонична черта, определена от Крепелин, се оборва от изложените по-горе катамнезни проучвания. Впечатление прави хетерогенността на заболяването не само в психопатологичните прояви в напречен срез, но и в типовете ход и изход.

Като изход може да се дефинират всички промени, настъпващи в здравето на пациента, които са в резултат на справянето му със здравословния проблем. Добър изход може да се определени като подобрение във функциониране, както и липса на симптоми или по-общо като стабилен, непрогресиращ ход на заболяване. Това дефиниране може да бъде оценено от изследователите, имайки предвид предимно симптоми и функциониране, но и субективно измерено чрез оценката на пациента за качеството му

на живот. Изходът от болестта е състояние, оценено в късните стадии на болестта, в надлъжен срез и на специфични интервали.

Обзор, включващ лонгитудинални проучвания с проследяване минимум 5 години, потвърждава данните, че пациенти с шизофрения имат по-лош изход от боледуването, за разлика от пациенти от други диагностични групи като шизоафективни и афективни разстройства. Авторите систематизират проучвания, използващи диагностичните критерии по DSM и МКБ (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV и ICD-10), но не успяват да идентифицират група от пациенти с хомогенен ход и изход, като показват голямата вариация в изхода според различните проучвания. Въпреки че изходът при шизофренни пациенти е хетерогенен, психопатологичните симптоми остават относително стабилни през хода на болестта. Идентифицират се някои предиктори за по-лош изход като мъжки пол и изразени негативни симптоми [164].

Отчитайки средните стойности от скалите BPRS и SANS, друг систематичен обзор, включващ проучвания с проследяване над 5 години, потвърждава данните за продължително наличие на психопатология [296]. Според същото проучване функционално и симптоматично влошаване започва между 5-та и 8-та година след първа хоспитализация, а като независим предиктор за лош изход от болестта се оценява агресията, измерена на изходно ниво, както и по-високите стойности на негативни симптоми [263].

Метаанализ от Penttilä et al. доказва статистически значима корелация на дълъг DUP с лош изход по отношение на психопатология – по-изразени позитивни и негативни симптоми, по-малка вероятност за ремисия и лошо социално функциониране [231]. С прогностично значение е и типът на начало на болестта като случаи с подмолно начало и по-дълъг DUP с по-лоша прогноза от тези с остро начало, независимо от оценените позитивни симптоми на изходно ниво [138]. Негативното влияние на по-дълъг DUP е потвърдено и от ретроспективно проучване при проследяване на шизофренни пациенти средно за 25.2 години ($SD \pm 8.68$). При тези пациенти по-дългото време на нелекувана психоза е свързана с повече хоспитализации, по-лошо функциониране (оценено посредством GAF), и по-лош ход на болестта (определен като непрекъснат ход или епизодичен с резидуални симптоми между пристъпите). Предполага се по-интензивното протичане и по-бърза прогресия на невродегенеративен процес в първите години от нелекуване на болестта [235].

Изходът от боледуване при психоза е проследен при натуралистично проучване, изследващо психотични пациенти при първа хоспитализация и последващо изследване след 6-, 24-, 48- месеца, 10- и 20- години – проучването Sufflok County [259]. Клиничният ход през 20-те години на проследяване показва предимно хроничен ход при групата на шизофренни пациенти като добър изход, дефиниран чрез оценка по $GAF > 60$, имали 4 % от тях. При шизофрения е наблюдаван постоянен и значителен спад във функционирането, като във втората декада спадът е значителен (спад в средни стойности на GAF – 49 при 6-я месец и 36 при изследване 20 години след първия контакт). Започването на лечение значително повлиява симптомите на дезорганизация и изкривяване на реалността, отчетено като разлика от начален контакт и 6 - месеца по-късно (използвани инструменти са SANS; SAPS; BPRS, SCID). При дългогодишно проследяване обаче симптомите са постепенно възстановени, като при 20-та година ползите от терапията са заличени, вероятно поради непридържане и релапси [154].

При изследване на социалното функциониране в същата извадка са установени дългосрочни увреди, със стабилен ход след начало на заболяването. В шизофренната група като предиктор за социалното функциониране в трите години след начало на болестта е оценено преморбидното адаптиране. Авторите на това проучване смятат, че през годините между ранно юношество и първа хоспитализация, значителна част от пациентите с психотично разстройство имат рязък спад в социалното функциониране (75 % от шизофренните пациенти), което го прави важен предиктор за дългосрочния изход от болестта и се превръща във важна терапевтична цел. При сравнение с контролна непсихотична група, само 1,5 % от шизофрениците след начало на болестта достигат съпоставими нива с контролите по социално функциониране. Друга установена зависимост е положителната корелация между тежестта на социална увреда с дозата на антипсихотик [292].

Лонгитудинално изследване в рамките на Кохорта на родените в Северната Финландска през 1966 година (The Northern Finland 1966 Birth Cohort) проследява пациенти с поставена диагноза Шизофрения от средна гестационна възраст до 35-та им годишнина. Jääskeläinen et al. използват извадката с цел идентифициране на връзката между ранното развитие и изхода при развитие на шизофрения. Въпреки че забавеното развитие като късно изправяне, прохождение, проговаряне са асоциирани като рискови за шизофрения в общата популация, при пациентите, вече развили болестта, тези фактори нямат отношение за тежестта на протичане. С тези резултати авторите на това проучване подкрепят идеята, че не е задължително рисковите фактори за шизофрения да са и прогностични за хода на болестта [124].

При проследяване на изхода на болестта в същата кохорта резултатите са хетерогенни. За дефиниране на клиничен изход е използвана оценка по PANSS и необходимост от психиатрични хоспитализации, а за социално функциониране са използвани данните за професионална ангажираност, получаване на пенсия по болест и оценка по скалата SOFAS. Предобладаващите резултати са за лош клиничен изход – между 41% и 77% от изследваните, и лош социален изход - 37% и 54% от проследените. Като предиктори за лош изход със статистическа значимост са установени липсата на приятели по време на детството, баща от висок социален клас, слабо представяне в училище и ранно начало на болестта [167]. В това проучване малка част от шизофренните пациенти са оценени като възстановени до възраст 35 години – 3,4 % са оценени като напълно или частично възстановени.

В търсенето на специфични предиктори за изход от болестта, са проследени 103 пациенти с шизофрения в рамките на същата кохорта (The Northern Finland 1966 Birth Cohort) средно за 16,4 години. По-лош клиничен изход от болестта в дългосрочен план е идентифициран от липса на партньор, ранно начало на болестта, суицидни мисли при първа хоспитализация, рехоспитализации, както и подмолно начало. Според резултатите от това проучване, подмолното начало е и предиктор за рехоспитализация вследствие на обострена психоза в 2-те години след първа хоспитализация [137]. Освен това по-ранна възраст и несемеен статус при начало на болестта са свързани както с по-лош клиничен, така и социален изход. Наличието на фамилна анамнеза за психотично разстройство и подмолно начало на болестта са асоциирани с необходимост от рехоспитализации, а лоши успехи в училище, психосоциални стресори преди начало на болестта и повече симптоми при първи епизод са свързани с липса на ремисия и по-тежка психопатология при проследяване [123]. В друг систематичен обзор са намерени статистически значими

корелации между по-ранна възраст за начало на болестта и повече хоспитализации, повече негативни симптоми, релапси и по-лошо цялостно социално функциониране [121].

8.1 Данни от лонгитудинални проучвания при ранно начало на болестта

В противоречие с тези данни, при друго 10 годишно проследяване, търсецо предиктори за изход от болестта при ранно начало (под 18 год.), не е намерена асоциация между възраст на начало на поява на симптомите с изхода от болестта. Такава връзка е намерена между по-високо ниво на образование като фактор за по-добро функциониране [303].

При друг систематичен обзор, отново при ранно начало на шизофрения, нито възрастта на начало на симптомите, нито полът са идентифицирани като предиктори за изход от боледуване. Преморбидни затруднения и тежест на симптомите, в частност негативни симптоми, оценени на изходно ниво са едни от най-повтарящите се предиктори за по-лош клиничен, функционален и когнитивен изход от боледуване при ранно начало [73].

Систематичен обзор, направен върху проучвания за дългосрочния изход при пациенти с ранно начало на заболяването (под 18 год.), потвърждават данните за по-лош изход при шизофренни пациенти в сравнение с други психотични разстройства. С „добър изход“, оценен със стойности на GAF>70, са 15,4 %, с „умерено добър“ изход са 24,5 % (GAF=51-70), а с „лош изход“ (GAF≤ 50) са 60.1% в сравнение с 46.8 % от пациентите с други психотични разстройства. Резултатите се хетерогенни в различните проучвания, като при такива с висок процент на отпаднали пациенти (над 28 %) са наблюдавани по-малко с „умерено добър“ изход и повече с „лош изход“. По-неблагоприятен изход е регистриран при мъже, както и при катамензни проучвания с по-голяма давност на проследяването (над 10 години) [61].

8.2 Лонгитудинални проучвания сред пациенти с първи психотичен епизод

Дизайните на лонгитудинални проучвания, проследяващи кохорти от идентифицирани случаи на шизофренни пациенти (или неафективни психози), е възможно да отклоняват извадката към такива с по-лош изход от болестта, което подвежда и дългосрочната прогноза на заболяването. При изследване на пациенти с шизофрения често в извадката се включват лица с множество епизоди, част от които са неотговарящи към терапия или с недобро придържане, което представлява реалната клинична картина, но нарушава точното определяне на отговора към терапия. Използването на хронични пациенти в търсене на предиктори за изход от болестта се усложнява от фактори, които увеличават хетерогенността и намаляват възможността за

генерализиране на резултатите. Пациентите са с вариращата продължителност на болестта, както и с различен терапевтичен път, като информацията за преморбида и първите изяви на болестта са по-малко надеждни с времето.

Тези ограничения са минимизирани при пациенти с първи епизод, като проучванията сред тях могат да се използват като по-репрезентативни за оценка на отговор към терапия. Десетгодишно лонгитудинално проучване сред пациенти с първи епизод установява няколко предиктивни фактора за изход от болестта. Кратък DUP е свързан с дългосрочна клинична ремисия, докато висок образователен ценз и по-кратък период на професионална неангажираност през първите три години на заболяването опосредстват функционална ремисия. Предиктори за ремисия са образование, по-дълъг период на трудова заетост и планирано спиране на медикаментите през първите три години след поставяне на диагнозата [55]. В друго проучване сред пациенти с първи епизод се установява, че женският пол е по-благоприятен за отговор към терапия, докато анамнезата за акушерски и постнатални усложнения увеличават шанса за липса на отговор 4 пъти [241].

С цел подобряване на обективността при продължително проследяване е проведено проспективното проучване AESOP-10, което проследява 557 индивиди с първи епизод на психоза в рамките на 10 години. Като критерии за ремисия са определени липса на изразени психотични симптоми (оценени с резултат 2 или 3 чрез инструмента SCAN) за период от поне 6 месеца, а като възстановяване – запазена ремисия за 2 или повече години. От проследените случаи 23 % са оценени с персистиращ ход на болестта, без периоди на ремисия, 13 % са имали симптомна ремисия до 6 месеца след първоначалния контакт и са запазили това състояние по време на проследяването, 20 % са показали епизодичен ход на болестта с периоди на ремисия и психотични епизоди с продължителност под 6 месеца.

Оставащите случаи – 44 % са имали поне една ремисия за ≥ 6 месеца, както и психотичен епизод за ≥ 6 месеца – т.нар „междинна група“. При проследяването 46 % са покрили критериите за симптомно възстановяване. Въпреки този процент само около 12 % от проследените са имали платена работа за повече от 75 % от годишния период като симптомната ремисия/възстановяване е оценена като много по-вероятна, отколкото социалната (ре) интеграция след първи психотичен епизод. Като индикатори за по-лош симптоматичен изход са оценени пациентите с неафективни психози, мъжете и случаите от по-големия град (югозичен Лондон в сравнение с Нотингам, откъдето е набрана извадката) [209].

В рамките на друго 10-годишно проследяване на пациенти с първи психотичен епизод – OPUS проучване, са проследени траекториите на позитивните и негативни симптоми. Позитивните симптоми показват по-голям процент на терапевтичен отговор в сравнение с негативните, като са обединени в различни траектории – съответно отговор (47 % при позитивни симптоми и 28 % при негативни), отложен отговор (12 % на 19 %), релапс (15 % на 26 %) и липса на отговор -13 % и съответно 27 % при негативна симптоматика. По-тежката позитивна симптоматика се свързва от авторите на това проучване с по-дълъг период на нелекувана психоза и злоупотреба с ПАВ, а по-високите нива на негативни симптоми – с лошо социално функциониране, дезорганизираны симптоми и шизофренна диагноза. При проследяването позитивните симптоми показват тенденция за намаляване и стабилизиране (при 59 % от извадката), докато негативните симптоми показват по-малка вариация в период на 10 години [36].

Проучването Age-Beginning-Course (ABC) Schizophrenia Study проследява пациенти с първа хоспитализация и поставена Диагноза Шизофрения за период от 12 години. Чрез лонгитудиналното проследяване и обединяването на симптомите на болестта в основни синдроми – позитивни, негативни, депресивни и неспецифични е опитано групирането на пациенти според техния ход на заболяване. Идентифицирани са две основни групи – „подобрена“ и „хронична“ група, което отново доказва хетерогенността на заболяването в рамките на една диагностична категория. „Подобрената“ група включва в себе си клъстър с преобладаващи психопатологични симптоми през 134 месеца на наблюдение – съответно „негативни+неспецифични симптоми“, „неспецифични“, „незабележими“, а хроничната група – съответно „изцяло депресивни“, „алтерниращи позитивни и негативни“ и „депресивни симптоми заедно с негативни и позитивни“.

През периода на проследяване жените са показали липса на психопатология за време почти двойно повече в сравнение с това при мъжете (20.4 месеца и съответно 11.6), което е в съответствие с това, че заболяването протича по-тежко при мъжете в началните етапи от болестта. Пациентите от „подобрената“ група са показали шизофренни симптоми (позитивни и негативни) само за определен период след първа хоспитализация, след което са установени или неспецифични симптоми или липса на психопатология. В „хроничната“ група е идентифициран клъстър с изцяло депресивни симптоми, при който продромите на болестта са започнали в по-ранна възраст в сравнение с другите групи. В същата група е установена по-висока възраст на майката при раждане, както и по-висока честота на пре- и перинатални усложнения. В други два клъстъра на „хроничната“ група е установен по-дълъг DUP, по-голяма част от пациентите пенсионирани по болест и 0 % възстановени при финалното проследяване. Въпреки терапевтичните усилия около половината от случаите са показали хроничен ход. Само 31,8 % от общата извадка пациенти покриват критериите за ремисия в последните 6 месеца [30].

Подобно корелиране на изхода със симптомни дименсии е направено и от Salokangas в проучване с извадка от първи епизод шизофренни и хронични пациенти [248]. В групата на пациенти с първи епизод при по-младите са установени по-малко налудни симптоми и повече негативни. При мъжете са по-изразени налудностите в сравнение с женския пол. В тази група депресивните симптоми на по-късен етап от заболяването са предиктори за лоша психосоциална ситуация, докато тяхната поява в ранен етап от заболяването е предиктор за добра прогноза. В извадката с хронични пациенти мъжете, и в частност самотните мъже, имат повече негативни симптоми. При хроничите по-високите резултати във всички дименсии (негативна, позитивна, депресивна, враждебна, дезорганизация) корелират с по-лош изход.

Като заключение за хетерогенността в протичането на болестта и неясната прогноза свидетелства цитат от Clerambaut „Краят в хода на една психоза обяснява началото, но началото не може да обясни края“ [15].

9. Ремисия и възстановяване от болестта

Лонгитудиналното проследяване отново хвърля светлина върху хетерогенността в протичането на заболяването, предвид определянето на изхода от болестта с термините ремисия и възстановяване (Фиг.4). Изходът от болестта може да се изрази в континуум, който е съставен от няколко дименсии. Те включват клиничния изход, определен чрез дефиницията за **ремисия**, изразена чрез брой релапси, нуждата от хоспитализация, симптоматиката по категории (позитивна, негативна, обща), общото клинично впечатление (CGI) както и по-широко дефиниране, включващо освен клиничната картина, и социалното и професионално функциониране.



Фигура 4. Изход от болестта – оценка на отговор, ремисия и възстановяване

Катамнезни проучвания доказват, че при значителна част от проследените пациенти, след проведено лечение, настъпва симптомна ремисия. При проучване от Liebermann 83 % от пациентите с първи епизод, лекувани с антипсихотици по протокол (n=70), достигат до ремисия в рамките на година [185]. Подобни са и резултатите от друго негово рандомизирано, двойно сляпо проучване, в което 80% от пациенти с първи епизод, които получават хлорпромазин или клозапин, достигат до ремисия, постигната във времеви интервал до година [186]. Друго рандомизирано, двойно-сляпо проучване

доказва, че ниски дози антипсихотици - рисперидон (средна доза 3,3 мг) и халоперидол (средна доза 2,9 мг) водят до значително намаляване на симптомите при повечето шизофренни пациенти с първи епизод [258]. Въпреки това последващи релапси могат да увеличат рефрактерността към лечението, което се смята, че е асоциирано с биологични промени в мозъчната морфология, както и с намаляването на вероятността пациентите да се върнат към своето начално ниво на функциониране с всеки следващ релапс [302].

Критериите, използвани за дефиниране на ремисията обаче, са различни за всяко проучване, което прави несъпоставими резултатите между различните проучвания. За да се избегне този методологически проблем са изработени стандартизирани критерии за ремисия при шизофрения [31]. Тези критерии са базирани на запазването на определени гранични стойности, както и достигането и запазването на подобрение за определено време (поне 6 месеца), което да е приложимо за пациентите по време на всички стадии на заболяването.

Подобрението в основни симптоми трябва да е до степен оставащата симптоматика да е с толкова ниска интензивност, че да не нарушава значително функционирането и да не оправдава поставянето на първоначалната диагноза шизофрения [166]. При изследване на симптоматична ремисия между 30 и 70 % от лекуваните пациенти постигат критериите за ремисия, но тази величина е динамична [69, 163], като при проспективни изследвания е доказана промяната в тези стойности. 35 % от пациенти, постигнали ремисия, не успяват да я задържат при 3-годишно проследяване, като липсата на стабилност е асоциирана с ниски оценки на нивото на функциониране, удовлетворение от услугите и качество на живота [291].

Отговорът към терапия обикновено се дефинира като процентна редукция в нивото на психопатология (напр. обща оценка по PANSS или BPRS). Това обаче дефинира отговора като дихотомна величина според избрания праг и е възможно пациенти, които покриват критериите за ремисия, да са с клинично значими нива на симптоми, както и обратното. Освен това използването на прагов резултат изключва информативността на континуума на различни индивидуални отговори и класифицира пациентите в бинарен резултат. Прежеждането на резултатите от намаление на психопатология към клинично впечатление на тежестта (CGI-S) показва, че 20-25% намаление отговаря на „минимално подобрение“ по скалата за оценка на клиничната тежест, докато 40-50% намаление е свързано с оценка „много подобрен“ [181].

При оценяване на дадена извадка и избиране на прагова стойност е от значение нейната структура. Пациенти с първи епизод и остро боледуващи имат много по-добър отговор към терапия, като в този случай намаление от 50 % по скалата за психопатология би била клинично значима. Въпреки това, при оценка на хетерогенна популация от реалната клинична практика, в която често голям процент от пациентите са хронично боледуващи или терапевтично резистентни, за да се представи клинично значим ефект е оправдано използването на намаление с 20-25 % от изходната симптоматика.

От друга страна има разминаване между представите на клинициста за хода на болестта и изместване към по-тежко протичане, както и фокусирането предимно върху клиничната картина, и приоритетите на пациента и неговите близки, които са свързани повече с функционирането и качеството на живота [67]. Във връзка с тези нужди се обръща внимание и на т.нар. **функционален изход и възстановяване**, за което е установено, че се влияе повече от негативни и когнитивни симптоми, отколкото от

позитивния домейн. Възстановяването се дефинира като процес, а не като дихотомна величина [238]. Оптималният отговор към терапия включва в себе си различни дименсии, които както се припокриват и са свързани, така и представляват независими фактори за повлияване (Фиг.5). Симптоматичната ремисия подобрява функционирането и качеството на живот, но не е гаранция за постигането им.

Често цитирани критерии за **възстановяване** са тези на Liberman. Те включват оценка по-малко или равна на 4 на всички позитивни и негативни айтъми за психоза на BPRS, както и професионална/обучителна заетост, дори и на намалено работно време, независимо справяне с финанси и медикаменти, както и социализиране с връстници веднъж седмично. Освени тези критерии е добавен и времевия фактор за запазването им в продължение на поне две години [183].

Други автори добавят като метод за измерване на възстановяването оценка на скалата за глобално функциониране от поне 65 точки. Възстановяването може да се оценява като дименсионална категория, като включва в себе си две големи групи: обективно възстановяване (намаляване на обективните проблеми, свързани с болестта, оценени с тежест на симптомите и функционирането) и друга, свързана със субективната оценка на живота – качество на живот, самочувствие, надежда, готовност да се търси помощ и подкрепа от други [243], (Фиг.5).



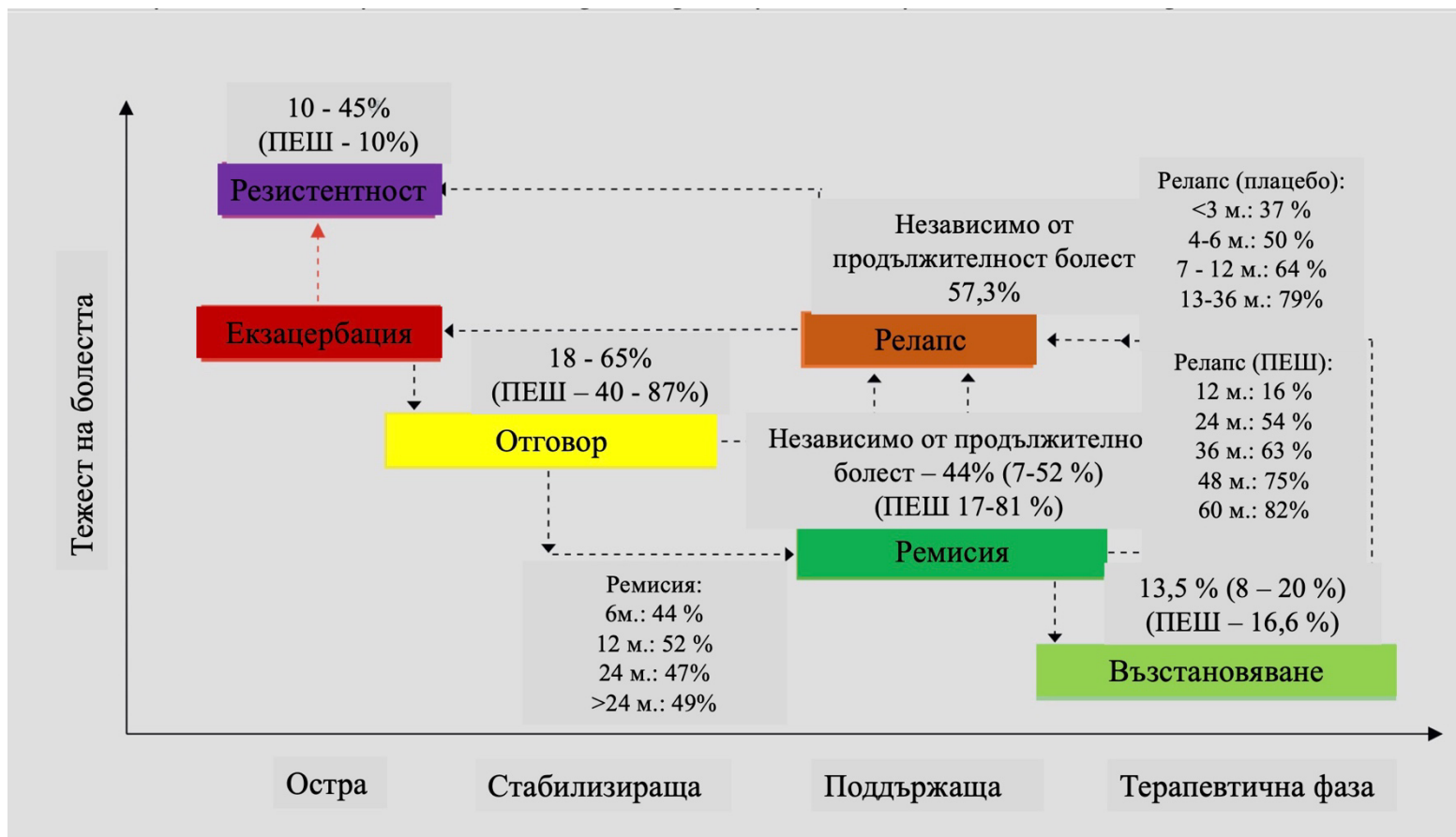
Фигура 5. Оптимален изход при лечение, адаптирано от Remington G, Foussias G, 2010 [238].

Възстановяването от болестта може да се интерпретира като пълна липса на симптоми и „връщане към нормална функция“. Тази дефиниция обаче е трудно да се приложи сред хетерогенната група от шизофрени пациенти, като е предложен мултидименсионален подход. Възстановяването е по-широк и динамичен процес и включва фактори като това дали индивидът се е научил да се справя с болестта си, дали познава ограниченията наложени от нея и дали има цели как да постигне пълноценен живот. Обединяващи критерии за възстановяване включват психопатология (с домейни на позитивни, негативни симптоми и дезорганизация), съдействие към терапия, странични ефекти, когнитивни възможности, хоспитализации, суицидалност, независимо живеене, интерперсонални взаимоотношения, социално бремене и бремене върху близки, работа, агресия и качество на живота [262].

Според Shrivastava et al. изходът трябва да се измерва поне с два параметъра: клинична ремисия и социален изход, като функционирането и социалното включване трябва да бъдат оценявани независимо от клиничното подобрене. Области на специфичен интерес са професионалната ангажираност, социалната когниция и независимото живеене [262]. Според панел на експерти фактори, които влияят върху функционалния изход, са комбинация от средови влияния, стресиращи житейски събития, злоупотреба с вещества, социоекономически, културални фактори, както и семейната динамика [160]. Въпреки фокуса върху този изход от болестта, направен метаанализ съобщава за все още твърде ниски нива на възстановяване при пациентите с шизофрения. Според авторите на проучването през последните пет декади процентът на възстановени пациенти е средно 13,5 % [125].

9.1. Етапи и изход от болестта – честотно разпределение

Обобщените данни от лонгитудинални проучвания са представени на Фиг. 6. Изобразени са различните етапи на болестта, изхода от нея, както и процентът на пациенти, преминаващи през тях. Направено е разграничение между продължителност на болестта като изрично са посочени данните и при пациенти с първи епизод на шизофрения.



Фигура 6. Етапи на болестта при шизофрения и честото разпределение на пациенти според изход, адаптирано от Carbon M, Correll, 2014 [50].

*ПЕШ – първи епизод на шизофрения

9.2 Предиктори за ремисия и възстановяване

Като негативни предиктори за постигане на ремисия се установяват дълъг DUP, тежестта на негативна симптоматика [132], както и мъжки пол. Значението на психопатологията, и в частност на негативната симптоматика с водещо социално оттегляне, е доказано в проспективно проучване, където пациенти с ниска тежест на основните симптоми на изходно ниво е по-вероятно да са в симптоматична ремисия 16 години по-късно [193]. Друг фактор, имащ отношение върху възможността за постигане на ремисия, е броят релапси и времето прекарано в психоза предвид данните за невропластични промени, асоциирани с тях [166].

Други предиктори за ремисия са ранният отговор към медикаментозна терапия, както и изходната тежест на симптомите и субективната оценка за удовлетворение [77]. Пациенти, постигнали ремисия, имат по-голяма вероятност за по-добро социално и

занимателно функциониране, както и по-добра нагласа към терапия, по-малко релапси, по-добро качество на живота и по-ниски дози на антипсихотична терапия [80]. Освен за постигане на ремисия, са изследвани предиктори и за нейното запазване във времето. Като такива са установени по-доброто преморбидно функциониране, доброто придържане към терапия, както и подобрението на депресивните симптоми и социалната компетенция [59].

Като мултидименционална концепция възстановяването зависи от разнообразни фактори. Обзор върху литературата потвърждава демографските характеристики като начало на болестта и пол, клинични фактори - негативни и когнитивни симптоми, злоупотреба с вещества, преморбидно ниво на функциониране, продължителност на болестта и на нелекувана психоза, както и социални фактори като стигмата като предиктори, имащи отношение върху постигането на функционално възстановяване [294]. Друг фактор, който се явява значим за възстановяването, е когницията, докато устойчивостта, стигмата и ангажираността с психиатричните служби медиатират връзката между психопатология, когниция и функциониране [97].

По-млада възраст, професионална ангажираност, по-малка продължителност на настоящия епизод и по-ниски нива на негативна и обща психопатология по субскалите на PANSS при изходни резултати са предиктори за функционална ремисия [254]. В допълнение към професионалната ангажираност и ниските стойности на изходните основни психопатологични симптоми, в друго проучване като предиктори за функционална ремисия се установени по-високото образование, инсайт към необходимостта за лечение, както и семейната среда и наличие на подкрепа и от други близки, различни от родителите [103].

При проучване, разделящо негативните симптоми на първични и вторични, е установено влиянието на първичните негативни симптоми за всеки домейн на функционирането, като това е потвърдено и при контролиране на негативните симптоми и при пациенти без антипсихотична терапия [86]. При последващо изследване на вида негативна симптоматика, имаща най-голямо влияние, като предиктор за функционалната ремисия са установени дефицитите в мотивацията [87]. Ролята на по-лошото социално функциониране и на дефицитите в социална когниция е потвърдена и от друго проучване за групата на пациенти с негативна симптоматика предимно в домейна на абулия/апатия [274]. Влиянието на негативните симптоми е установено и в извадка с хронична шизофрения, като негативната субскала на психопатологията се явява най-значимият предиктор за функционирането, както и за неговата промяна при проследяване след 18 месеца [237]. Придържането към терапията и изходните нива на социално функциониране са предиктори за постигане на възстановяване в голямо наблюдателно проучване, докато високите нива на негативна симптоматика и смяната на терапия поради липса на ефективност в началото на проучването се явяват негативни фактори [222].

Систематичен обзор доказва значението на антипсихотичната терапия като предиктор за достигане до симптоматична и функционална ремисия. Резултатите за изход от болестта при лонгитудинално проследяване са значимо по-лоши в групите на нелекувани пациенти. Освен това, липсата на лечение е свързана с по-висока смъртност, по-високи нива на бездомност, живеене сам, без наличие на близък, който да полага грижи, или лоша семейна среда. Нивата на симптоматична и функционална ремисия са по-благоприятни при пациенти, които нямат периоди без лечение, както и при тези с по-

ниски дози на антипсихотици [295]. Противно на това, високите дози антипсихотици, както и полипрагмазията са свързани с по-лош изход. В допълнение на данните за лечение, като независим предиктор за лош изход се идентифицира агресията на изходно ниво.

9.3 „Лично възстановяване“ и мултидисциплинарен подход при лечение на шизофрения

Предвид хетегоренността в хода и изхода от шизофрения, и улавяне на личното при неговото изследване е въведен термина „лично възстановяване“, който включва в себе си 4 важни процеса: намиране на надежда, възстановяване на личността, намиране на смисъл в живота и „поемане“ на отговорност за възстановяване [33]. При изследване на връзката между клинично и лично възстановяване е открита малка до умерена асоциация, като психотичните симптоми показват по-малка връзка с личното възстановяване (personal recovery), отколкото афективните. Освен това в метарегресионен анализ възрастта е идентифицирана като моделиращ фактор – колкото е по-млад пациентът, толкова е по-силна негативната корелация между тежест на симптомите и лично възстановяване [290].

Като полезни интервенции за подобряване на шанса за постигане на възстановяването се докладват рехабилитационни програми, обучението в социални умения, както и когнитивно-поведенческа терапия. Данни от проучване с пациенти с първи психотичен епизод доказват по-високата ефективност на мултидименсионален подход, включващ медикаментозно лечение и психосоциални интервенции [144]. Тези различия са по-силно изразени при пациенти с по-кратък период на нелекувана психоза, което опосредства необходимостта от ранни интервенции и определя този терапевтичен прозорец като съществен за изхода от болестта. Използването на антипсихотична терапия може да осигури период на стабилност, който да бъде използван за допълнителни психосоциални интервенции, които има съществена роля в подобряването на шансовете за възстановяване.

Оптимизирането на индивидуалния отговор е свързано с повлияването на лечението върху различни домейни на ефективност, като целта е не само лечение на клиничната симптоматика, обединена под термина ремисия, но и воденето на продуктивен и смислен живот и достигане до възстановяване от болестта (Фиг.7)



Фигура 7. Мултидисциплинарен подход при лечение на шизофрения, адаптирано от Tandon R, Targum SD, 2006, [282].

10. Терапевтичен отговор и предиктори за него

Въпреки данните за важноста на психосоциалните рехабилитационни програми, както и ранните интервенции за определяне на хода и изхода от болестта, те са глобално свързани с общественото здраве и социалните политики, поради което клиничната ефективност изисква не само адекватни клинични интервенции, но и кооперирането им с национални стратегии за обучение и превенция сред населението. С пряко клинично приложение в реалната психиатрична практика е оценката за терапевтично повлияване, целящо подобряване на психопатологията, качеството на живот и прогнозата на заболяването.

Изходът от болестта е крос секционна перспектива на хода на заболяване в определен момент – при естествен ход на болестта или под действие на различни терапевтични интервенции. Отговорът към терапия е концепция за изхода от болестта, свързан с провежданата терапия, като представлява определена промяна в хода на

болестта, във връзка с влиянието на терапия. Симптомната ремисия може да се дължи на спонтанна ремисия, плацебо ефекти или терапевтичен отговор. Освен лечението, спонтанният ход на заболяването се оформя и модифицира от различни фактори, които са потенциални предиктори от страна на пациент, клинични характеристики и фактори от средата.

В биопсихосоциалния модел тези фактори могат да се разглеждат на различни нива като демографски характеристики, психиатрична анамнеза, клинични характеристики, диагностични категории, вид на провеждано лечение, плазмени нива, фармакодинамика, субективна оценка на отговор и т.н. Рядко един предиктор може да обясни голям процент от вариацията (рядко надвишава 10 %) в изхода от болестта, а комбинации на множество различни предиктори обикновено достигат до 30-40% от обяснената вариация [93]. Това вероятно е свързано с комплексността и влиянието на множество фактори, както и огромната вариабилност в индивидуалния отговор към терапия. Връзката между статистическата асоциация между предиктор и отговор не е ясна, поради което предикторът рядко може да се определи като детерминанта за изход или отговор. Поради това Gaebel предлага като по-точно наименование за предиктор - „статистически асоцииран рисков фактор“ за успешен/неуспешен отговор и/или странични ефекти или „неспецифичен индикатор за терапевтичен отговор“ [93].

Целта на търсенето на предиктори за терапевтичното поведение е от една страна повлияване на променливи рискови фактори или използването на непроменливи фактори за разделяне на пациентите в терапевтично значими субгрупи. Повечето клинични предиктори са непроменливи и неспецифични. Такива, свързани с по-малък шанс за достигане на отговор са мъжки пол, ранна възраст при начало на болестта, лоша преморбидна адаптация и тежка изходна психопатология. Фактори с възможност за промяна и доказана връзка с по-лош терапевтичен отговор са период на нелекувана болест, непридържане към антипсихотици, коморбидност и в частност злоупотреба с психоактивни вещества, както и липса на ранен отговор към антипсихотик или липса на подобрене при използване на антипсихотик, различен от клозапин [50].

Информацията относно прогностичните фактори може да подпомогне избора на оптимално лечение и избягването на множество, ненужни смени на терапевтичните схеми. Намирането на предиктори би подпомогнало отделянето на пациенти в субгрупи, вероятно с различни подлежащи биологични нарушения, свързани с хетерогенността в терапевтичния им отговор и провеждането на по-индивидуализирано лечение. Част от изброените по-горе предиктори са валидни и за предсказване на релапс (не добро придържане, депресивни симптоми и злоупотреба с ПАВ) [228]. Въпреки това освен доказаната роля на липсата на съдействие, ролята на останалите фактори остава хетерогенна и противоречива като липсват ясни данни за индивидуални предиктори. Търсенето на предиктори за релапс не покрива необходимостта от по-добро познаване и предвиждане на отговор и ремисия.

От друга страна предикторите за възстановяване и функционален изход от болестта зависят от психосоциалната среда и нефармакологичните интервенции, които помагат за постигане на по-добро психосоциално ниво, както и образователно и занимателно ангажиране. Клиничната работа е свързана и с избор на най-подходяща антипсихотична терапия, като търсенето на **клинични предиктори** за отговор към нея може да има пряка полза за реалната клинична практика.

10.1 Хетерогенност на терапевтичен отговор

Шизофренията е хетерогенна не само по отношение на ход и изход от болестта, но и по отношение на терапевтичен отговор към медикаментозно лечение. Грубо разделение спрямо отговор към терапия при психотични пациенти може да бъде направено на 3 категории: 25 % от пациентите имат пълен отговор към терапия и възстановяване при първи епизод, при 50 % от тях остават рекурентни епизоди, екзацербации и ремисии, и 25 % от пациентите са с непълен отговор и възстановяване след първи психотичен епизод [185]. Липсата на отговор към терапия е свързана с по-дълга продължителност на хоспитализацията, по-лош функционален изход от болестта и е често във връзка с негативни и когнитивни симптоми, които все още нямат специфично лечение. Всяко решение около терапия е свързано с концепции като отговор, ремисия, релапс, понякога без ясни дефиниции и съгласие с клиничната преценка.

Терапевтичният отговор се изразява с намаление на тежестта на симптомите по избрана скала, без значение дали пациентът продължава да има или не симптоми. Обикновено се използва дихотомно разделено процентно намаление, като по този начин не се отчитат индивидуалните вариации в отговора към терапия. Като доказателство за хетерогенността спрямо отговора към терапия в едно проучване са установени четири различни групи – две групи пациенти, показващи постепенно подобрене на симптомите, както и две групи неотговарящи на терапия. Едната група от пациенти е с най-висока тежест на психопатология на изходното ниво и с постепенно подобрене, а в другата подобрието не се задържа. При пациентите с липса на отговор към терапия са установени повече екстрапирамидни симптоми, по-високи нива на депресивни симптоми, ниско качество на живота, по-ранно начало на заболяването, както и по-високи стойности на психопатология и клинично впечатление за тежестта [54].

При изследване на отговора към терапията при амбулаторни пациенти са открити и различия спрямо социо-демографския фактор пол. При жените е установен по-добър отговор, използвайки скалата за клиничното впечатление за тежестта, и подобрене на качеството на живот, като тези различия са наблюдавани при терапия предимно с типични антипсихотици и клозапин [289]. Друго проучване, което намира полови различия, открива при мъжете не само по-малка вероятност за терапевтичен отговор, но също и негативни предиктори като акушерски усложнения, нарушено внимание при когнитивно изследване, по-тежки психотични симптоми и по-често развитие на паркинсонизъм при започване на лечение с антипсихотици [240]. При изследване на социодемографски, преморбидни и клинични характеристики при пациенти с първи епизод на неафективна психоза се потвърждават данните за по-лош отговор към терапия при пациенти с ранно начало на болестта и дълъг период на нелекувана психоза, лошо преморбидно функциониране в юношеството, както и по-ниска тежест на изходна психопатология [65].

Друг установен предиктор е ранният отговор към терапия (отговор на 2-ра седмица), който е свързан с по-късно подобрене. Липсата на такъв дори и в началните етапи на лечение е показание за смяната на вида медикаменти с цел избягване на ненужни странични ефекти и търсене на по-бърза ефективност [250, 271]. В други проучвания предиктивната стойност на ранния отговор е установена с висока точност – 79% - 80% позитивна предиктивна стойност и 75% - 84% негативна предиктивна

стойност [244]. Като фактори, имащи отношение върху бързия отговор, са идентифицирани женски пол и по-малка продължителност на болестта [57, 244].

Възможността за бързо идентифициране на пациенти, които не биха имали добър отговор, позволява ранни интервенции с промяна в дозов и времеви режим на медикамента, смяна на лекарствената терапия и води до подобряване на симптоматичния отговор, подобрява придържането към терапия, както и намалява бремето от тежката психична болест на пациента и неговото семейство, както и социо-икономическото бреме. Търсенето на предиктори за отговор към терапия е от особено значение при първи психотичен епизод поради данните за невроанатомични и когнитивни промени, както и по-лош функционален отговор при неадекватно и отложено лечение [89]. Освен това липсата на ранен отговор е свързана с по-високи нива на преустановяване на медикаментозно лечение и непридържане [82], (което от своя страна е един от най-често доказваните предиктори за релапс [228]).

Хетерогенността спрямо отговор е наблюдавана и в друго рандомизирано проучване, където пациентите се групират в различни класове спрямо 5 антипсихотика. Интересен резултат е, че пациентите попадат в различни групи на отговор спрямо различни медикаменти. При последващ регресионен анализ не са установени демографски или клинични характеристики, които да предсказват отговора към терапия добре [60]. Хетерогенността в отговора е изследвана и при използване на статистически метод „анализ на траекторията“. Този метод идентифицира група от хора, които имат еднакви характеристики според променлива, изследвана неколккратно, което позволява изследване на тежестта на симптомите лонгитудинално. При използване на този метод сред 1124 пациенти се установява че 18,9 % са отговарящи на терапията като значимо повече пациенти на терапия с оланзапин попадат в тази група [182].

Друго изследване сред 16 рандомизирани проучвания отново потвърждава хетерогенността спрямо отговора към терапия. Пациентите са разделени на 4 групи спрямо процентното намаляване на психопатологията след проведено лечение. Висок процент от пациентите показват пълна липса на отговор (близо 20 %), както и неуспех за достигане на симптоматична ремисия (66,9%). Установени предиктори за това са по-ранното начало на болестта, по-ниски стойности на изходна психопатология, както и видът на използвания антипсихотик [251]. Друго проучване, целящо прогнозиране на ремисия и използване на клинични характеристики за това, установява дискриминативна сила на първоранговите симптоми – чуване на гласове, говорещи помежду си, коментиращи нечий действия и излъчване на мисли като свързани с по-лош изход [192].

10.2 Отговор към терапия и ремисия – концепции за симптоматичен отговор

Ремисията, която се използва като синоним за терапевтичен отговор, е по-широк термин и в много проучвания се използват обсъдените по-горе критерии на Andreasen et al. [31], при които за поне 6 месеца е необходимо да има липса или лека тежест на симптоми, които не нарушават ежедневното функциониране. При оценка на

терапевтичен отговор не се осигурява информация относно колко симптоматични са пациентите при изходните нива, докато критериите за ремисия не отразяват количеството на промяна. Затова при докладване на резултати за терапевтично повлияване на пациенти с шизофрения е уместно включване и на двете концепции [63].

При сравняване на предиктори за отговор към лечение и за постигане на ремисия са набелязани както прилики, така и различия. По-голяма продължителност на DUP, нарушено функциониране и злоупотреба с психоактивни вещества намаляват шансовете за постигане както на отговор, така и на ремисия. По-голямо когнитивно нарушение е свързано с по-лош отговор към терапия, докато наличието на непълноценен инсайт е свързано с по-малка вероятност за достигане до ремисия [50].

Парадоксална изглежда разликата, че по-висока психопатология е предиктор за по-висок шанс на отговор, но по-ниска вероятност за достигане на ремисия. Това е поради относителната природа на термина отговор, докато ремисията зависи от падане на психопатологията под определен праг. Колкото по-високо е нивото на първоначална стойност на психопатология, толкова по-вероятно е да има някакъв вид отговор, но дори при достигане на плато във фазата на отговор е вероятно психопатологията да е над прага за ремисия. Обратно на това, ниска базова психопатология дава по-ниски резултати при процентно намаляване на психопатология, но е в близост до границата на ремисия.

Друго различие между отговор, който е краткосрочен маркер за ефикасност, и запазване на ремисия като среден маркер за терапевтична успеваемост е при изследване на негативна симптоматика. Не е доказана връзката на изходни негативни симптоми към релативния терапевтичен отговор, докато ремисията е асоциирана с по-малко негативна симптоматика. Вероятно това е във връзка с асоциацията на негативните симптоми с функционирането в реалния свят чрез интерперсонални взаимоотношения, активности в общността и работни умения, което има пряко отношение към концепцията за ремисия. Пропорционалната промяна в психопатология чрез измерване с BPRS, PANSS или CGI може да е доминирана от промяна в позитивната симптоматика при провеждане на лечение в остри периоди на болестта. Промяната в общите резултати на психопатология не отразява адекватно отговора към терапия спрямо негативна симптоматика, към която съвременните антипсихотици нямат съществен ефект [50]. Поради това при изследване на терапевтичен отговор е необходимо разглеждане на промяната в психопатология по-детайлно и в различните домейни на болестта.

10.3 Терапевтична резистентност и предиктори

За **терапевтично резистентни** се смятат пациенти, които са преминали през две последователни антипсихотични лечения, всяко с продължителност поне 4 седмици и дневна доза от поне 400-600 мг хлорпромазинов еквивалент, но въпреки съдействие към лечението остават симптоматични с поне умерена тежест на един или повече позитивни симптома [214]. Терапевтично резистентните се определят като отделен субтип сред шизофренно болните. Установени са различия с глутаматергични дисфункции, липса на допаминергични такива, както и значително намаляване на сивото мозъчно вещество и

значително фамилно обременяване в сравнение с пациенти, имащи отговор към терапия [101]. Терапевтичната резистентност е свързана с по-ранно начало на болестта, както и с по-сериозни когнитивни дефицити [92]. По литературни данни около 1/3 от пациентите са определени като терапевтично резистентни, като в някои проучвания този процент е дори над 40% [76].

Преди да се определи даден пациент като резистентен е необходимо на първо място оценка на придържането към терапия. Изследване сред пациенти с „терапевтична резистентност“ доказва, че всъщност при 34 % от тях няма намерени плазмени нива на антипсихотици, което адресира възможността за несъдействие, а не резистентност към терапия [200]. Придържането към антипсихотично лечение и запазването на поддържаща терапия са сред най-често потвърждаваните фактори за по-добър изход от болестта [50].

Въпреки че пациенти с първи епизод или с кратка продължителност на болестта имат по-благоприятен отговор към лечение, е установено, че близо една четвърт от пациентите с първи епизод показват персистиращи симптоми на психоза [253]. Ранното разпознаване на пациенти, неотговарящи на терапия, може да предотврати продължителната употреба на неефективни медикаменти и съответно риска от странични ефекти. Това от своя страна е свързано с по-малка продължителност на хоспитализациите, необходимост от допълнителни грижи, медикаменти и съответните фармакоикономически последствия. От съществено значение се явява идентифицирането на биологични и клинични променливи с цел разграничаване на наличие или липса на отговор и търсене на най-добро терапевтично поведение. Бързата интервенция е ключова предвид данните за намаляване на отговора към терапия и необходимостта от по-високи дози антипсихотично лечение при последващи релапси [280].

При 10-годишно проспективно проучване сред пациенти с първи епизод на шизофрения е установено, че 84 % от установените в по-късни стадии на болестта като терапевтично резистентни са показали тази особеност още от самото начало. Предиктори, установени за това, са негативна симптоматика, ранно начало на болестта и дълъг период на нелекувана психоза [72]. При друг систематичен литературен обзор сред проспективни проучвания като предиктор за терапевтична резистентност от първи психотичен епизод е установена по-ранната възраст при начало на болестта [269]. Този фактор, както и по-малкото години обучение са доказани като предиктивни за терапевтична резистентност в проучване, обединяващо 10 проспективни изследвания в Европа сред пациенти с първи епизод.

Освен това авторите определят риска за терапевтична резистентност чрез комбиниране на факторите възраст при начало на болестта, години учене, пол, ИТМ, семеен статус, алкохолна употреба и позитивни симптоми (с точност 65 %, сензитивност 48 % и специфичност 76 %) [268]. По-краткият период на нелекувана психоза, както и доброто преморбидно функциониране са свързани с по-добър клиничен отговор както на обща психопатология, така и на негативна симптоматика [232, 253]. Други автори установяват в допълнение на по-горните и перинатални усложнения, повече релапси, както и история за злоупотреба с вещества.

Част от пациентите, наречени „суперрефрактерни“, показват резистентност и към клозапин, като около 30 % от терапевтично резистентните имат персистираща

психотична симптоматика дори и след адекватен медикаментозен режим [224]. Хетерогенността в отговора на терапия е доказан и в проспективно проучване, разделящо шизофренно болните в различни групи спрямо отговора им, което установява професионалната анагажираност като предиктор за бърз отговор, а високите изходни нива на тежест на болестта, както и изразените негативни симптоми като негативни предиктори за изхода при 6-месечно проследяване [221].

10.4. Продължителна антипсихотична употреба

Съществуват противоречиви данни за необходимостта от продължително антипсихотично лечение. Въпреки неоспоримите данни за ефективността при остри психотични епизоди, колебанията за продължителна терапия са свързани предимно с възможни странични ефекти (метаболитни ефекти), както и рискът от намаляване на ефективността поради дозозависима десентизация на допаминовите D2 рецептори, с дискусията за намаляване на сивото мозъчно вещество при дозозависима корелация с антипсихотична употреба, както и с голямата вариабилност за хода на заболяването при лонгитудинално проследяване [212]. Поради това е изложена необходимостта от баланс и използването на възможно по-малки дози медикаментозно лечение и редовно мониториране с цел минимизиране на странични ефекти.

Предвид притесненията, свързани с дългосрочните метаболитни ефекти и физическото здраве, проведен метаанализ сред проспективни проучвания, изследващи антипсихотично лечение и смъртен риск, установява повишен риск сред пациенти, които не са на антипсихотично лечение при проследяването [293]. При изследване на 65 проучвания, свързани с протичането на заболяването, метаанализ доказва положителните ефекти на антипсихотичното лечение във връзка с предотвратяване на релапси [178]. При изследване сред стабилизирани пациенти, които са провеждали терапия за поне 6 месеца, е установен 3 пъти по-голям риск за релапс при последващо спиране на медикаментите под формата на интермитентна интервенция или включване към плацебо [68], а при петгодишно проследяване е установен 5 пъти по-висок риск за релапс след спиране на антипсихотичното лечение [240].

Друг метаанализ доказва, че в рамките на година антипсихотичните медикаменти запазват своята ефективност, докато пациентите на плацебо се влошават [279]. При десетгодишно проследяване е доказано значението на антипсихотичното лечение, което намалява рисковете за релапс и за лош изход при лонгитудинално проследяване [118]. Въпреки съображенията за дългосрочните неблагоприятни ефекти, към момента експертите поддържат становището за необходимостта от продължително антипсихотично лечение [79, 172] и потвърждават ефективността за остро лечение, превенция на релапс, както и на ранните интервенции за подобряване на изхода от болестта. В потвърждение на това голям метаанализ доказва, че близо два пъти повече пациенти се подобряват на антипсихотично лечение, в сравнение с плацебо като въпреки това малка част от тях постигат добър отговор (намаляване на оценка по PANSS/BPRS с поне 50 % или оценка по CGI-I с много подобрен) [177].

При проследяване сред шизофренни пациенти в продължение на поне 10 години е установено, че високата средна кумулативна доза и използването на няколко

антипсихотика в хода на проследяването е свързано с по-лош изход, докато при пациенти с липса на периоди без терапия са наблюдавани по-добри оценки на функциониране и клинично впечатление за тежестта [207]. Включването на алтернативни немедикаментозни терапии могат да подобрят субгрупа от пациенти, но крият висок риск за релапс [102].

10.5 Биомаркери

С цел намиране на обективни предиктори, свързани с прогнозата и терапевтичния отговор при шизофрения, има множество изследвания относно търсене на различни биомаркери. В опит към едно по-персонализирано лечение са търсени генетични, потенциални невронални и глиални абнормности като основа за търсене на етиологията на заболяването. Въпреки това до момента няма превеждане на тези трудно достигнати находки към реалната практическа клинична употреба. Поради това в научната литература има тенденция за търсене на биомаркери в периферията, така че тяхното изследване да бъде улеснено. Данни от изследвания потвърждават множество находки: нарушени нива на мозъчно-изолиран невротрофен фактор (BDNF), биомаркери свързани с имунната система и цр-регулация на интерлевкин-6, 2, тумор некортизиращ фактор (TNFs), нарушения в биохимичните пътища на моноамини, глутаматергичната система, γ -аминомаслена киселина, епигенетични фактори и регулаторна роля на микро РНК в генната експресия [162]. Въпреки доказаните нарушения, рядко намерените маркери имат значителна специфичност и сензитивност, често са находка и при други психиатрични заболявания (напр. биполарно разстройство, за което е известно, че споделят и множество общи генетични фактори) и по-скоро очертават пътя за повече научни търсения, отколкото за реално приложение към клиничната практика.

11. Нозологичен идеал

Терапевтичният отговор е един от валидизаторите на една диагностична категория на клинично ниво – заедно с клиниката, хода и изхода на болестното разстройство в съчетание с демографската и културална стабилност [131]. Според Киров „няма достатъчно основания да се говори за нозологична единица, носеща наименованието шизофрения“ поради липсата на известна етиология, патоанатомия, протичане и изход, а многообразието на клиничната картина превръща клиничният критерий в ненадежден [13]. Шизофренията е силно хетерогенна група, като не винаги е възможно разграничаването на случаи чрез категорийния подход и прогнозиране на хода и изхода от болестта. Различните психози често се припокриват по отношение на рискови фактори, клинична картина, лечение, което към момента е чисто симптоматично, както и като изход от болестта.

Отделните пациенти се различават значително според различни домейни, смятани за „ключови“ при шизофрения като групирането им в четири субтипа през последните

20 години загубва своето значение в научната литература [46, 281]. Това е и в съзвучие с отпадането им в съвременните диагностични категории [52], както и с липсата на значими различия между субтиповете според социо-демографски и клинични характеристики [153]. Концепцията за липсата на валидност в класическите субтипове не е нова, като основанията за това са невъзможността да се разграничат ясно една от друга, както и липсата на предиктивна стойност. Преди повече от 40 години е предложено субгруппиране на пациентите спрямо ход, терапевтичен отговор или биологични и генетични корелати [51].

Една подкрепа за отпадането на диагностични субтипове е терапевтичният отговор. Различните субтипове не отговарят на индивидуализиран терапевтичен подход, като различните медикаментозни лечения, когнитивни, психосоциални и фамилни интервенции нямат специфична субтипова индикация. Предвид хетерогенността в групата на шизофрениите се цели по-скоро персонализирано лечение, което обаче все още остава далечна цел. От друга страна в литературата има противоречиви данни, като някои проучвания потвърждават валидността в разделянето на субтипове, но намират валидни 3 типа поради комбинирането на хебефренната и кататонна форма в една [234], а други възприемат хебефренната картина и субтипа на проста шизофрения като кроссекционни описания на различни степени на тежест на едно състояние [51].

Възможност за премахване на ограниченията, наложени от категориалния подход, и интегриране на хетерогенността на заболяването е обединяването на пациенти във факторни дименсии или отделни клъстери. Друга възможност е разполагането на пациентите в един психотичен континуум според клинична картина, биологичен континуум спрямо патофизиология и различни невробиологични измерители или интегрирането на един хибриден диагностичен модел от категории и континуум [168]. Въпреки опитите за промяна на дефинициите на шизофрения с цел научен прогрес и разработване на по-успешни терапевтични интервенции, към момента няма по-добра класификационна система, която да отрази хетерогенността на шизофренията с липсата на еднозначна етиология и патофизиология [94].

Валидизирането на субгрупи сред пациентите, включени в хетерогенната диагностична „група на шизофрениите“, според терапевтичния им отговор, предполага подобряване на лечението в реалната клинична практика с възможност за персонализирано лечение, избягване на риск от странични ефекти от различни терапевтични схеми и скъсяване продължителността на болничния престой. Оскъдните данни относно влиянието на различни социо-демографски и клинични характеристики върху терапевтичния отговор и използването им като предиктори при шизофрени болни пациенти обуславят и **актуалността на представеното проучване.**

12. Изводи от литературен обзор

Определена като „най-лошото заболяване, засягащо човечеството“ преди половин век [75], шизофренията продължава да има значително глобално социоекономическо бреме, както и сериозни ефекти върху функционирането и качеството на живота на засегания индивид и неговите близки. Въпреки множеството научни търсения, към

момента няма категорични данни относно етиология, патофизиология, диагностициране поради хетерогенността и комплексността на заболяването. Хетерогенността е наблюдавана в етиопатогенеза, симптоматология и ход на болестта. Шизофренията е хронично и рецидивиращо разстройство с най-общо непълни ремисии, варираща тежест на функционално нарушение и социална инвалидизация, честа коморбидност с психични и соматични заболявания и намалена продължителност на живота.

Комплексността на болестта се изразява и в множеството фактори, които влияят на концепции като отговор към терапия, ремисия и възстановяване. Мъжки пол, ранно начало на болестта, дълъг DUP, лошо преморбидно функциониране, злоупотреба с ПАВ, непридържане към терапия, повече негативна психопатология са определени най-общо като негативни предиктори за различни етапи от болестта и концепциите за изход от нея. Често информацията е противоречива като влиянието на индивидуалните фактори върху изхода от болестта е минимален.

Към момента лечението се основава на базата на антипсихотични медикаменти, комбинирани с психосоциална терапия, социална подкрепа и рехабилитация, но продължава да има сериозна нужда от разработване на повече ефективни лечения и достъп до услуги. Предвид високите стойности на липса или частичен отговор към терапия, смяна на терапевтични схеми, непридържане и странични ефекти от медикаментозно лечение, както и данните за невродегенеративни промени и по-лош отговор към антипсихотично лечение след всеки следващ релапс [280], е необходима яснота относно фактори, които предсказват терапевтичния отговор. Това обуславя актуалността на дисертационния труд, който представя изследване за търсене на предиктори на този отговор. Възможността за субтипирание на пациентите с шизофрения според отговора на лечение може да допринесе за категоризация, основана на емпирични доказателствата, за по-добро разбиране на подлежащите патофизиологични механизми и за по-оптимизирано лечение.

III. Цел, задачи, материали и методи

1. Цел

Целта на настоящото проучване е да се оцени влиянието на социодемографски фактори, анамнестични данни и клинични характеристики върху терапевтичния отговор при шизофрено болни пациенти и да се обективизират фактори с прогностична стойност, целящи постигане на по-добър терапевтичен отговор.

2. Задачи

За постигане на тези цели се поставиха следните задачи:

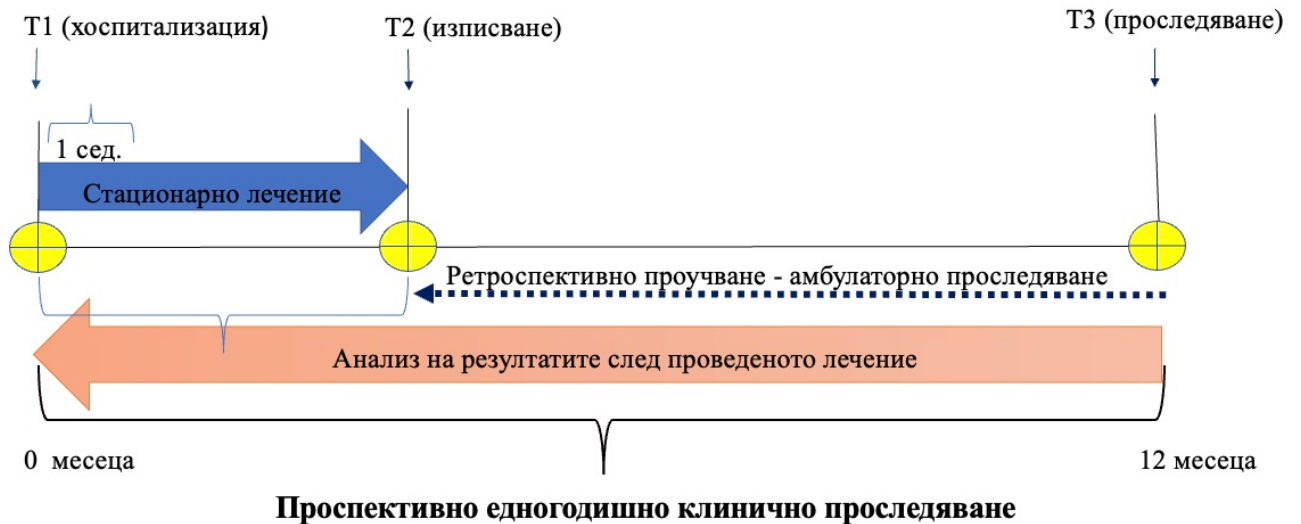
- да се оценят социодемографски, анамнестични данни и клинични характеристики при изследваната група пациенти
- да се идентифицират променливи и непроменливи фактори в клиничния ход
- да се изследва промяната в резултатите в оценката на психопатологията, функциониране и качеството на живот при хоспитализация, при изписване и една година след болничното лечение
- да се оцени терапевтичния отговор, изразен като промяна в изследваните клинични показатели
- да се обособят групи от пациенти според отговора към проведената терапия
- да се идентифицират променливи и непроменливи предиктори за терапевтичен отговор
- да се изработят стратегии за подобряване на променливите предиктори

При така поставените цели и задачи се формулира следната *работна хипотеза* на изследването: съчетанието на определени социодемографски фактори, анамнестични данни и клинични характеристики може да се използва за прогнозиране на терапевтичния отговор с обособяване на относително хомогенни групи от пациенти според отговора и за оптимизиране на лечението при шизофрения.

3. Дизайн на проучването

Проучването е клинично, неинтервенционно и включва едногодишно проспективно проследяване с оценки в три среза – при постъпване за стационарно лечение (T1), при изписване (T2) и една година по-късно (T3). Наблюдението отразява това, което се случва в реалната клинична практика в рамките на една година (T1→T3), като се провежда ретроспективен анализ на получените данни за изследваните конструкти (T2→T1) чрез оценка на промяната по време на стационарното лечение,

ретроспективен анализ на резултатите в амбулаторни условия (T3→T2) и анализ на резултатите преди и след проведено лечение (T3→T1) (Фиг.8).



Легенда: T1 – начало на изследването (до 1 седмица от постъпване на стационарно лечение)

T2 – проследяване при изписване

T3 – проследяване една година след началото на хоспитализацията

Фигура 8. Дизайн на проучването – проспективно едногодишно проследяване

4. Обект на изследването и формиране на извадката

Обект на изследването са пациенти с диагноза шизофрения по МКБ -10 (F20) и DSM-V, постъпили за стационарно лечение в Клиниката по психиатрия на УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София. Оценяването се провежда в три точки във времето – при постъпване за стационарно лечение, при изписване и една година след началото на хоспитализация.

В проучването са включени пациенти, отговарящи на посочените в Табл. 1 критерии за участие.

Извадката се състои от хетерогенна група пациенти, отговарящи на критериите за включване в изследването. Пациентите са изследвани в „натуралистичен“ порядък, като са оценявани всички потенциални кандидати, последователно постъпващи в клиниката през този период. Тези, които отговарят на критериите за включване и дадат информирано съгласие, се изследват детайлно с представените по-долу инструменти в

три точки във времето в продължение на една година според описания дизайн. Извън структурираното изследване е използвана и цялата налична друга информация за комплексна клинична и социална оценка – медицинска документация, данни от близките и персонал, клинично наблюдение.

Включващи критерии:	Изключващи критерии:
<ul style="list-style-type: none"> • Пациентът отговаря на критериите за шизофрено разстройство по МКБ- 10 и DSM – 5, като диагнозата е потвърдена от поне двама психиатри • Хоспитализиране по повод на болестен епизод или обостряне на състоянието • Възраст над 18 години • Подписано информирано съгласие за участие, включващо съгласие с целите и условията на проучването и готовност за контакт за проследяване след една година 	<ul style="list-style-type: none"> • Тежка декомпенсирана телесна болест • Злоупотреба с ПАВ • Липса на възможност за контакт след изписване

Таблица 1. Критерии за участие в изследването

5. Инструменти

Проучването изследва социодемографски фактори, психопатология, качество на живот чрез следните инструменти (представени на Табл. 2), използвани за оценка в трите времеви среза (T1, T2, T3).

Карта на пациента

Картата е създадена за целите на проучването, като предоставя информация за социодемографски фактори и анамнестични данни за заболяването. Тя съдържа информация като възраст, семейно положение, образование, трудова заетост, фамилна анамнеза, коморбидност с телесни заболявания, индивидуално развитие, клинични характеристики на заболяването до настоящата хоспитализация, както и на сегашния епизод, наличие на рисково поведение, съдействие към лечението, вид провеждана

терапия. Информацията се събира по време на трите среза на проучването като в T2 и T3 се прави и оценка след проведено лечение – порвеждано лечение, съдействие, критичност, наличие на рецидиви, трудова заетост.

Конструкт	Инструмент	T ₁	T ₂	T ₃
Социодемографски и клинични характеристики на боледуването	Карта на пациента	X		
Характеристики на епизода	Карта на пациента	X	X	
Изход след лечение	Карта на пациента		X	X
Психопатология	PANSS	X	X	X
	SANS	X	X	X
Клинична оценка на:	CGI – S	X	X	X
				X
<ul style="list-style-type: none"> ▪ тежестта ▪ подобрението 	CGI – I		X	X
Агресивност	MOAS	X	X	X
Функциониране	GAF	X		X
Качество на живот	WHOQOF-BREF			X

Таблица 2. Изследван конструкт, използван инструмент и време на изследване

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Скала за оценка на позитивни и негативни синдроми)

Скалата е широко разпространен инструмент за оценка на психопатология при шизофрения с утвърдена валидност и надеждност (Kay SR, Fiszbein A, 1987). Инструментът се състои от 30 айтема, разделени в три категории – подскали за позитивни симптоми, за негативни симптоми и за обща психопатология. Чрез клинично полуструктурирано интервю се оценяват отделните симптоми, които варират от 1 – липса на симптом до 7 – тежко изразен симптом. Резултатите могат да бъдат представени като общ сбор за цялата скала (с минимален резултат – 30 точки максимален – 210 т.) и

сбор за трите субскали. Скалата се приема като „златен стандарт“ за оценка на симптоматологията при шизофрения по света, широко използвана е в клинични проучвания, валидирана на различни езици, включително и използвана за оценки на психопатология в големи българска извадки [Толев Т, Трънов В, 2018]. Използва се версия на български след превод, обратен превод и редакция и проверена надеждност.

Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Скала за оценка на негативни симптоми)

Скалата се използва за оценка на негативни симптоми и се състои от 25 айтема, разделени в 5 категории: афективно изравняване или притъпен афект, алогия, липса на мотивация/апатия, анхедония/асоциалност и внимание [Andreasen, N, 1983]. Оценяването е по скала от 0 до 5, като по-високото число означава по-голяма тежест на симптома. Освен като аритметичен сбор от оценките на айтемите, всяка една категория може да бъде оценена и с една по-обща оценка, която отразява тежестта на негативния синдром като цяло в даден момент [Kirkpatrick B, Fenton WS, 2006]. За целите на проучването скалата бе преведена на български от един клиницист, бе направен обратен превод и редакция от друг, след което бе приложена пилотно, с последващи окончателни корекции и редакция. Подобно апробиране в българска извадка е познато и от минали трудове [Бояджиева Р, Бояджиев Х, 1990].

Modified Overt Aggression Scale (MOAS) (Модифицирана скала за открита агресия)

Модифицираната скала оценява тежестта и честота на агресивно поведение чрез наблюдение в четири категории: вербална агресия, агресия към предмети, автоагресия и физическа агресия [Joyal CC, Gendron C, Côté G, 2008]. Всяка от категориите се оценява по точки от 0 (липса) до 4 (най-тежка изява) като се поставя най-високата приложима оценка за дадения период като тежестта на симптомите е най-ниска при вербална агресия и най-висока при физическа [Yudofsky SC, Silver JM, 1986]. Използва се версия на български след превод, редакция и проверена надеждност [Ончев Г, 2010].

Global Assessment of Functioning (GAF) (Скала за глобална оценка на функционирането)

Представява скала за цялостна оценка на функционирането, изразена чрез оценка от 1 до 100 в континуум психично здраве – болест. Скалата е разделена на десет дефинирани интервала, като са възможни и междинни оценки (1-10.....91-100). Оценката се основава на тежестта на симптоматиката и нивото на функциониране през последната седмица. Скалата обективизира нарушението във функционирането, дължащо се на психопатология или други психични фактори, и се прилага след предварително обучение. Най-ниската възможна оценка е 1, а най-високата - 100. Използва се версия на български след превод с двойна редакция и проверена надеждност [Ончев Г, Ганев К, 2004], като инструментът е прилаган сред българска популация както в международни проучвания [Ganev K, Onchev G, 1998; Ончев, 2010], така и в дисертационни трудове, използван за оценка сред шизофренно болни пациенти [Алексиев С. 2015; Владимирова Р, 2014].

Clinical Global Impression (CGI) (Общо клинично впечатление)

Скалата е кратка клинична оценка за глобалното функциониране на пациенти с различни психични разстройства, която отчита състоянието преди и след проведено лечение [Guy W.1976]. Общото клинично впечатление се състои от оценка на тежест на заболяването (CGI-S – severity of illness) – в скала от 1 (изобщо не е болен) до 7 (сред най-тежко болни пациенти) и глобално подобрене (CGI-I – global improvement), което оценява общото клинично състояние на пациента след първоначалната оценка отново по аналогична 7-рангова скала. За оценяването е съществено да се отчита наличието на симптоми, тяхната честота, интензивност и тежест в 7-дневен период, както и отражението им върху главни области от живота на пациента – работа, дом, взаимоотношения [Busner J, Targum SD, 2007].

Скалата е бърз за прилагане инструмент, чрез който може да се изследва ефекта от лечението. Демонстрирано е, че корелира добре със стандартизирани скали за оценка на повлияването на психопатологията (PANSS, BPRS, Hamilton scale for depression, Hamilton scale for anxiety). Тази корелация може да се използва за пренасяне на резултатите от проучванията в реалната клинична практика [Leucht S, Kane JM, 2005], [Leucht S, Engel RR, 2006]. CGI е широко използвана скала за оценка на клинично приложимия ефект от проведена терапия в клинични изпитвания. Скалата е преведена и валидизирана на български, като е използвана не само в клинични проучвания, но и в научни изследвания сред пациенти на стационарно лечение [Игнатова, Д., 2019].

World Health Organization Quality of Life Short Version Scale (WHOQOL – BREF) (Скала на СЗО за оценка на качество на живота – кратка версия)

Кратката версия на скалата е самооценъчен въпросник, който се състои от 26 въпроса и изследва субективната удовлетвореност на пациента от здравето му през последните две седмици [Skevington S, Lotfy M, 2004]. Въпросите са обединени в четири области: телесна, психологична, отношения и среда. Оценява се степента на удовлетвореност – от 1 (най-ниска) до 5 (най-висока). Използва се версия на български език след превод, обратен превод и редакция, като въпросникът е валидизиран в българска популация [Петков В, 1999].

6. Качествено изследване

В допълнение към обективно измерените промени в психопатология и функциониране чрез представения инструментариум, към проучването е включено и качествено изследване. С това се цели обхващане на аспекти, които не могат да бъдат измерени количествено, и излагане на личната, субективна оценка на пациентите [Игнатова Д, Ончев Г, 2019]. Качественият подход е прилаган предимно в социологични проучвания, основава се на културната антропология и е ориентиран към отчитане влиянието на средата и оценка на *съдържанието*, а не на честотата на феномените [Ончев, 2010]. Най-общо, качествените изследвания могат да бъдат определени като „широк термин за изследователски методи, които описват и обясняват преживяванията,

поведението, взаимодействията и социалния контекст на хората“ [Strauss, A, and Corbin, 1990].

На Т3 срез, съвместно със субективно измереното качество на живот, чрез отворен отговор на съдържателно ниво се изследва степента на подобрение на пациентите и причините, които според тях са спомогнали в най-голяма степен за това. Отговорите на всеки пациент се записват, след което се предвижда тяхното систематизиране в категории, които могат допълнително да се променят според съдържанието на отговорите. По индуктивен път „суровите данни“ от клиничното описание и наблюдение могат да се отнесат към формирането на причинно-следствени хипотези, а представената субективна гледна точка на пациента позволява сравнение с обективно отчетените причини за подобрението.

7. Дефиниране на терапевтичен отговор

За оценка на отговор към лечението са разгледани разликите в клинични измерители при постъпване за стационарно лечение, при изписване и една година след това. За по-детайлно изследване и обхващане на различните изходи от боледуването се използва оценка по няколко оси: психопатология, функциониране и общо клинично впечатление. При разглеждане на разликата преди (Т1) и след проведено стационарно лечение (Т2) е използвана формулата за намаляване на психопатологията с поне 25 % (Δ PANSS (%) $\geq 25\%$), намаляване на тежестта на клинично впечатление с поне 1 (Δ CGI-S ≥ 1), както и подобрение, оценено чрез общото клинично впечатление ($\text{CGI-I} = 1 \div 3$).

При изследване една година след постъпване за болнично лечение (Т3), освен посочените по-горе промени в клиничните измерители, е включена и промяната във функционирането. Като отговор е дефинирано повишаването на оценката с поне 10 точки по скалата за глобално функциониране (GAF).

8. Статистически анализ

Обемът на извадката е изчислена на базата на достатъчна статистическа сила на анализите. Статистическият анализ на резултатите използва количествените оценки по различните инструменти, отразяващи цялата вариация на данните, които са представени сумарно чрез техните средни стойности и стандартни отклонения. Използвани са стандартни методи от дескриптивната статистика с вариационен, честотен анализ и графични изображения, проверка на хипотези с параметрични и непараметрични тестове – съответно t-test, изследване на разпределение за нормалност с тест на Колмогоров – Смирнов (Kolmogorov-Smirnov), и тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney U test), Wilcoxon signed ranks test. Използвани са Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) за търсене на връзка между две качествени променливи. Използвани са корелационни анализи с коефициент на Spearman и Pearson, експлоративен факторен анализ - главни компоненти, варимакс ротация, с Kaiser'ова нормализация, както и

множествена стъпкова и логистична регресия за количествена оценка на факторното влияние върху терапевтичния отговор.

9. Етична оценка

Изследването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания към Медицински Университет – София. Всички участници са дали информирано съгласие за участие преди включване в проучването. Участието е доброволно, без предвидени финансови стимули, като анонимността на участниците е запазена.

IV. Резултати при постъпване за стационарно лечение (Т1)

1. Социодемографски характеристики на извадката

В началото на проучването са изследвани 108 лица, като според дизайна на проучването набирането на пациенти става на последователен принцип и включва лица, постъпващи за стационарно лечение и имащи диагноза Шизофрения по МКБ-10 и DSM-5. На Табл.3 са представени социодемографските характеристики на пациентите на Т1. За целта е използвана цялата налична медицинска документация, както и данни от близките на пациентите.

В периода на изследването са включени 108 пациенти на възраст от 18 до 79 години със средната възраст 39 ± 13 г.. Преобладаващият дял са мъже (54%), неженени (81%), живеещи в големи градове (София) (69%), без деца (80%), имащи подкрепа главно от родители (62%). При 14 % от пациентите няма подкрепяща среда, а при 24 % подкрепата е частична. Пациентите са учили средно 13 ± 3 години като повечето са със средно образование (60%), неработещи (87%) като около половината от тях са пенсионирани по болест (51%). Анамнестични данни за злоупотреба с алкохол имат 10 % от пациентите, а с психоактивни вещества в миналото – 13%.

Социодемографски характеристики		Средна стойност \pm SD или дял (%)
Възраст		39.05 \pm 12.726
Пол	Мъжки	58 (53.7%)
	Женски	50 (46.3%)
Сезон на раждане	Зима	31 (28,7 %)
	Пролет	28 (25,9%)
	Лято	27 (25%)
	Есен	22 (20,4%)
Семейно положение	Неженен	87 (80.5%)
	Омъжени/с партньор	11 (10.2%)
	Разведен	10 (9.3%)
Местоживеене	Град/София	74 (68,5%)
	Град/друг	25 (23,2%)
	Село	9 (8,3%)
Деца	Не	86 (79,6%)
	Да	22 (20,4 %)
Подкрепяща среда	Не	15 (13,9%)
	Да	67 (62%)
	Частично	26 (24,1%)
Близки, полагащи грижи	Родители	67 (62%)
	Брат/сестра	10 (9,3%)
	Съпруг/съпруга	7 (6,5%)
	Приятели	2 (1,9%)
	Комбинация	14 (12,9%)
	Без подкрепа	4 (3,7%)
	Деца	4 (3,7%)
Образование	Основно	13 (12%)
	Средно	65 (60,2%)
	Висше	29 (26,9%)
	Следдипломно	1 (0,9%)
Години учение		13.31 \pm 2.482
Настоящо занимание	Безработен	36 (33.3%)
	Работещ	8 (7,4%)
	Студент	7 (6,5%)
	Пенсионер	2 (1,9%)
	Пенсионер по болест	55 (50,9%)
Професионална ангажираност	Безработен	94 (87%)
	Пълно работно време	9 (8,4%)
	Непълно работно време	5 (4,6%)
Години работа	<5 години	76 (70,4%)
	5-10 години	10 (9,3%)
	>10 години	22 (20,3%)

Хоби	Не	91 (84,3%)
	Да	17 (15,7%)
Спорт	Не	102 (94,4%)
	Да	6 (5,6%)
Злоупотреба с ПАВ	Не	83 (76,9%)
	Да	14 (12,9%)
	Алкохол	11(10,2%)
Пушене	Не	31 (28,7%)
	Да	77 (71,3%)

Таблица 3. Социодемографски характеристики на Т1 (N=108)

2. Клинични характеристики на болестта

По отношение на клиничните характеристики на боледуването, изследваните пациенти са с 16 ± 10 средна продължителност на болестта в години, 52% от тях имат фамилна история за психиатричен проблем, 44% имат соматична коморбидност. Във връзка с рисково боледуване 36 % са имали суициден опит, 54 % са имали проява на агресия, а 44 % са имали недоброволни хоспитализации. Обобщени, резултатите за клиничните характеристики на болестта са представени на Табл. 4.

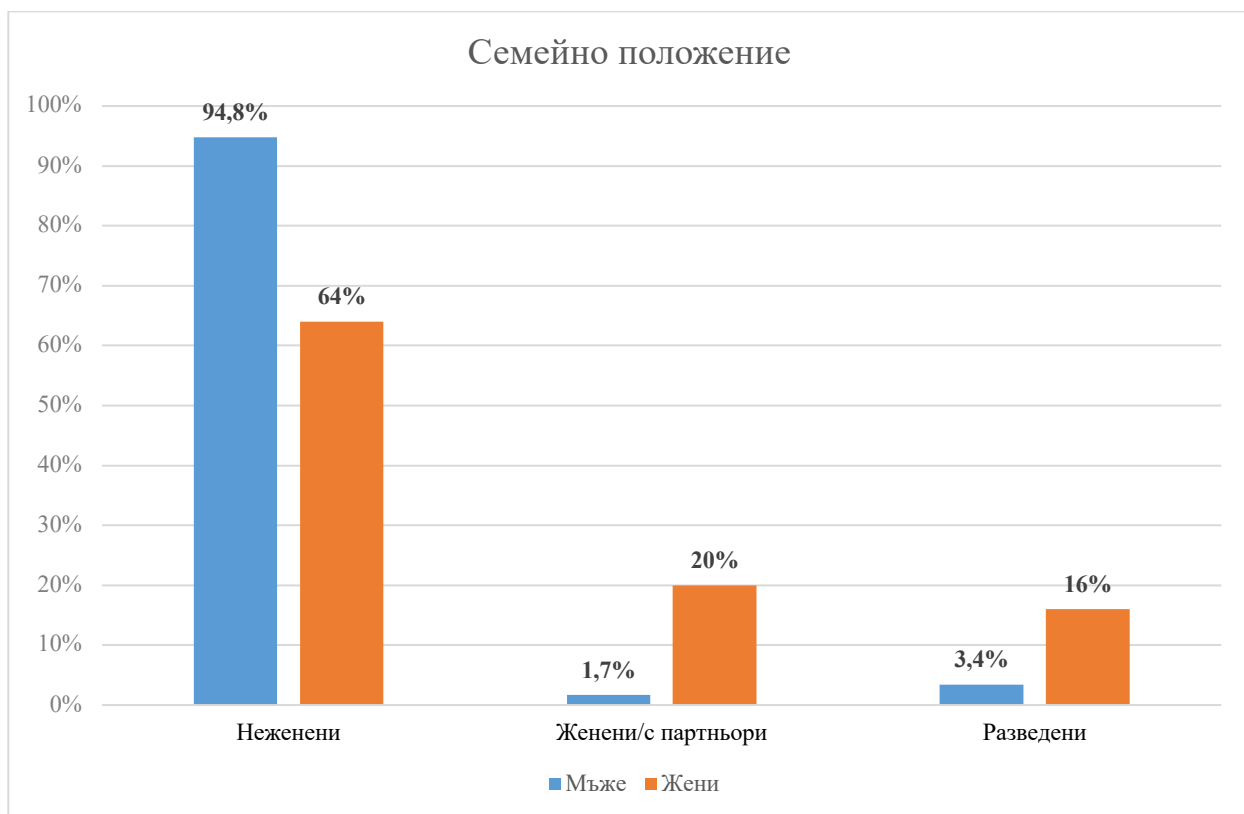
Клинични характеристики на болестта		Средна стойност \pm SD или дял (%)	
Телостроенеж	Астеничен	49	(45,4)
	Нормостеничен	39	(36,1)
	Атлетичен	8	(7,4)
	Пикничен	12	(11,1)
Индекс на телесна маса	<18.5	39	(36,1)
	18.5-25	54	(50)
	>25	15	(13,9)
Усложнения в пре- и перинаталния период	Да	16	(14,8)
	Не	84	(77,8)
	Неизвестно	8	(7,4)
Усложнения в ранно биологично развитие	Да	5	(4,6)
	Не	96	(88,9)
	Неизвестно	7	(6,5)
Фамилна анамнеза	Да	56	(51,9)
	Не	51	(47,2)
	Неизвестно	1	(0,9)
Кардиоваскуларна коморбидност	Да	8	(7,4)
	Не	100	(92,6)
Ендокринологична коморбидност	Да	15	(13,9)
	Не	93	(86,1)
Друга соматична коморбидност	Да	25	(23,1)
	Не	83	(76,9)
Възраст при начало на болестта		20,5 \pm 8.2 (медиана)	
Преципитиращи фактори	Да	34	(31,5)
	Не	74	(68,5)
Продължителност на нелекувана болест (DUI) в месеци (N=72)		24 \pm 33.8 (медиана) 33.83 (средна стойност)	
Продължителност на нелекувана психоза (DUP) в месеци (N=82)		5 \pm 42.5 (медиана) 19.93 (средна стойност)	
Острота на начало на болестта	Остро	3	(2,8)
	Субостро	4	(3,7)
	Подмолно	101	(93,5)
Клинични характеристики на начало на боледуването	Негативни симптоми	26	(24)
	Псевдоневротични/депресивни	34	(31,5)
	Поведенчески особености/психотични	45	(41,7)
	Комбинация	3	(2,8)
Продължителност на болестта		16,08 \pm 10,1 (медиана)	

Ход на болестта	Първи епизод	1	(1)
	Интермитентен	24	(22)
	Прогресиентен	59	(55)
	Хроничен	24	(22)
Клиничен тип на болестта	Параноиден	99	(91,7)
	Непараноиден	9	(8,3)
Суициден опит	Да	39	(36,1)
	Не	69	(63,9)
Агресия	Да	58	(53,7)
	Не	50	(46,3)
Недоброволни хоспитализации	Да	47	(43,5)
	Не	61	(56,5)

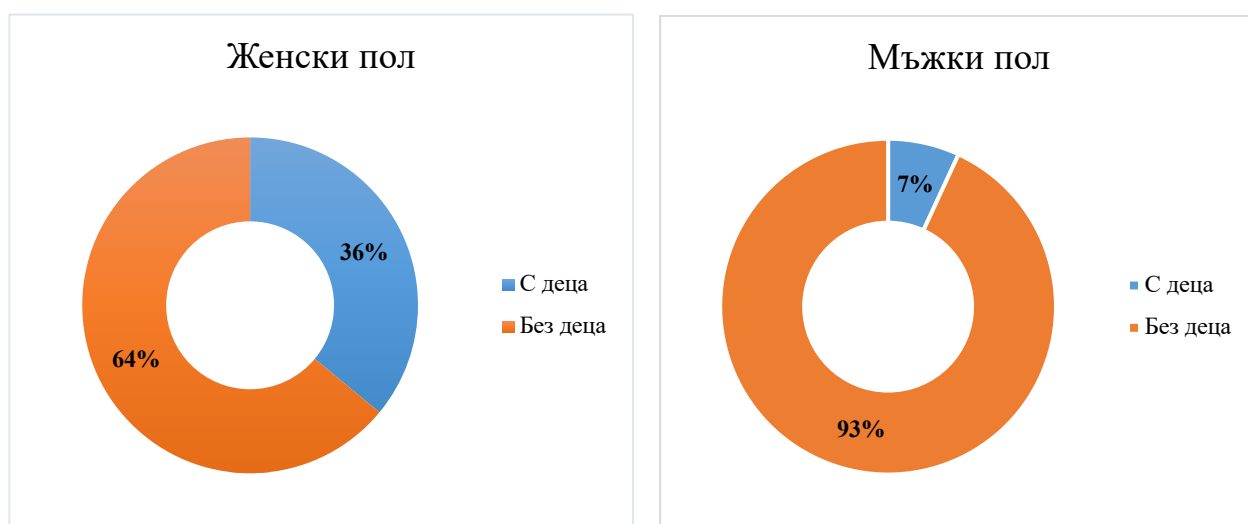
Таблица 4. Клинични характеристики на болестта

По отношение на половото разпределение са наблюдавани следните различия:

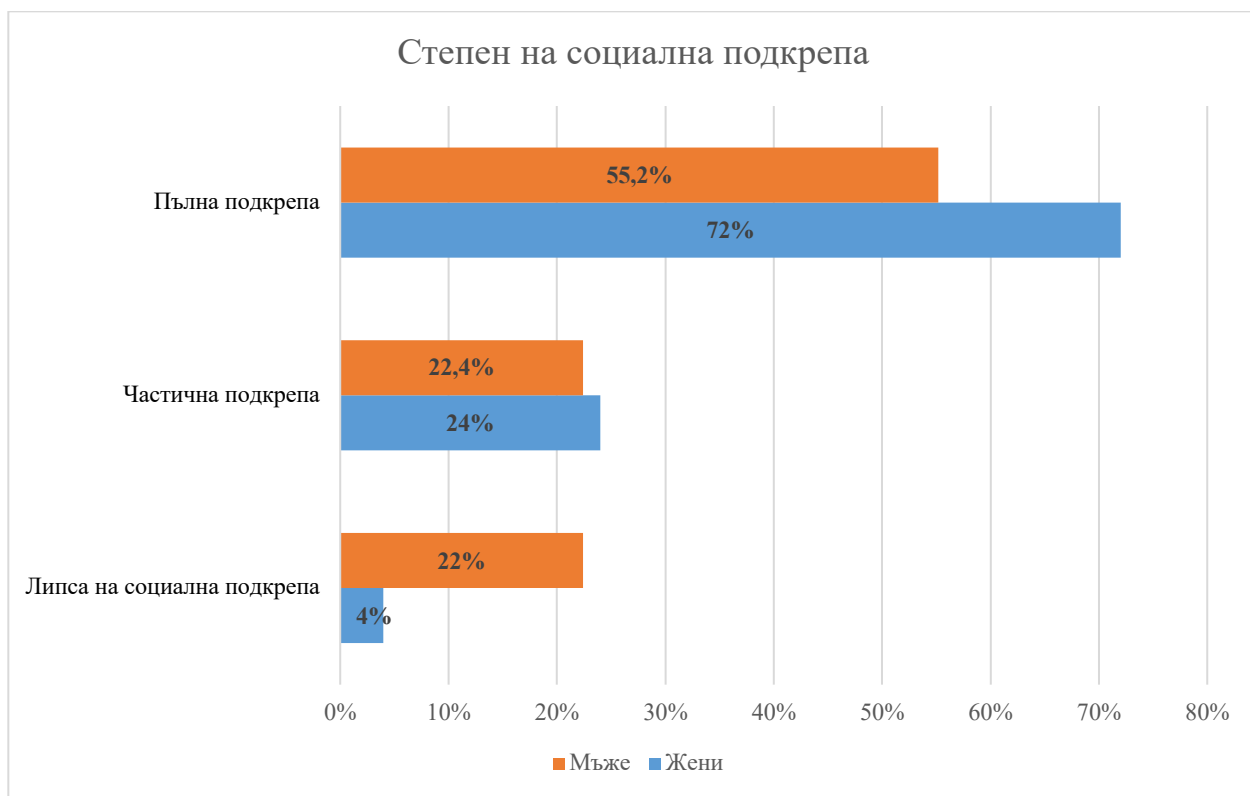
- Значимо повече жени са омъжени или са имали партньор в сравнение с мъжете ($\chi^2(2)=16.542$, **p<.001**) (Фиг.9).
- Жените с диагноза F20 имат деца по-често, сравнено с шизофренните пациенти от мъжки пол ($\chi^2(1)=14.021$, **p<.001**) (Фиг.10).
- При оценка на наличието на социалната подкрепа по полово разпределение се вижда, че няма значими разлики при наличието на пълна или частична подкрепа, но липсата на подкрепа е значимо повече при мъжете ($\chi^2(2)=7.792$, **p=.020**) (Фиг.11).
- При проследяване на разпределението на близки, които полагат грижи за пациентите, при жените има повече подкрепа от страна на съпруг и деца, дори и този дял да е малък, докато бремето за грижи при мъжете е предимно върху родителите им (Фиг.12)



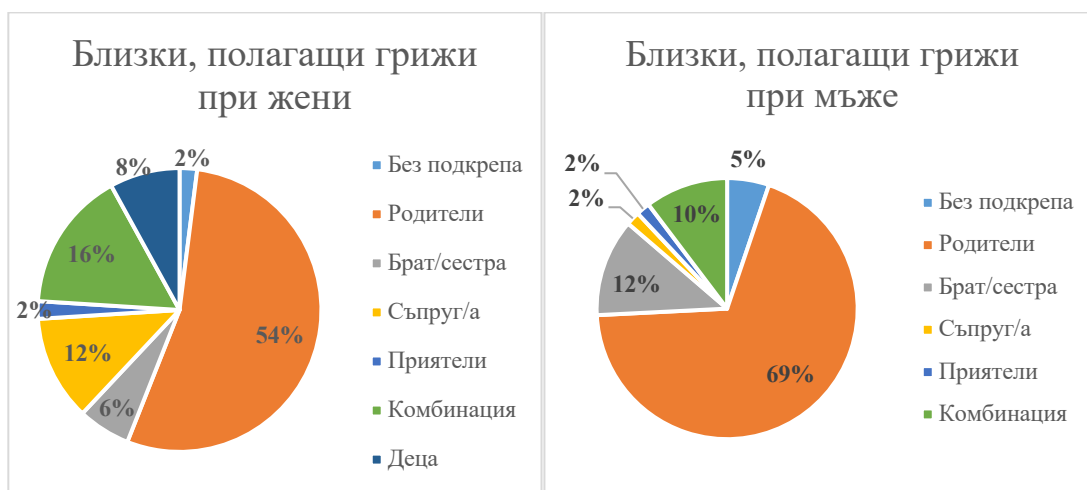
Фигура 9. Семейно положение сред пациентите и разделение полове



Фигура 10. Наличие на деца и разделение полове



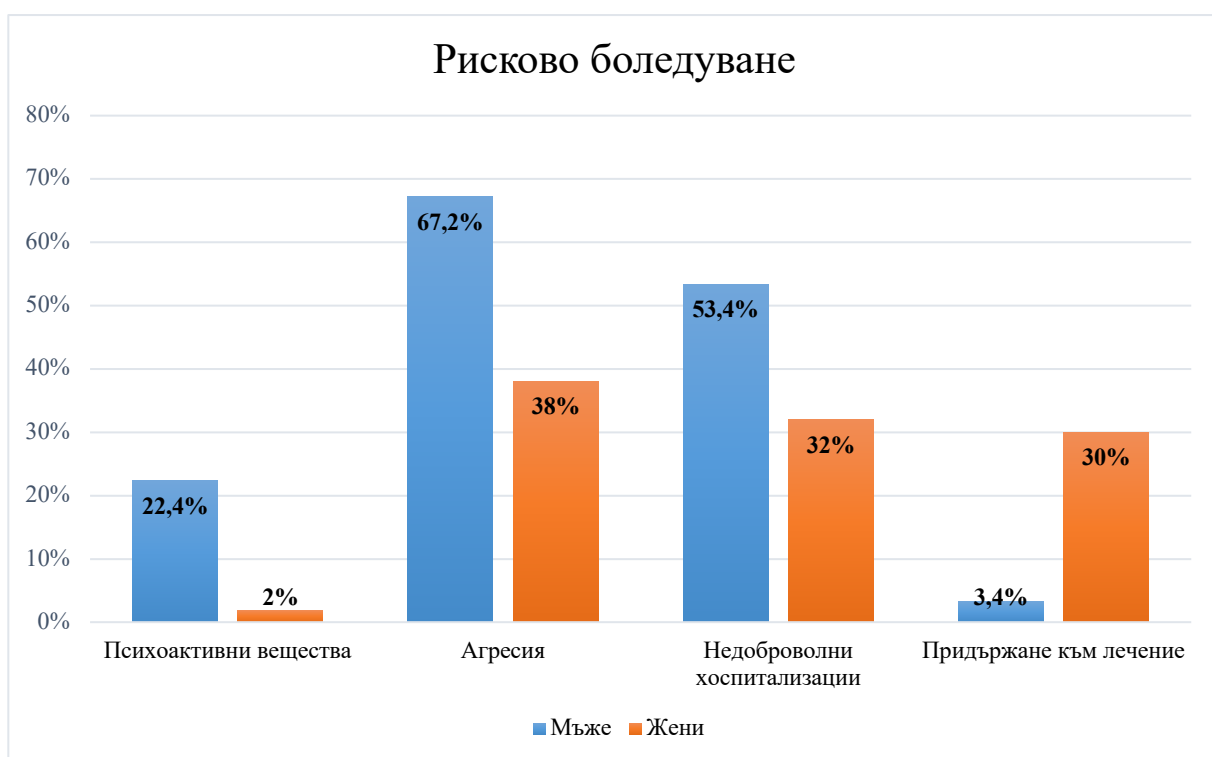
Фигура 11. Степен на социална подкрепа и разделение по полове



Фигура 12. Близки, полагащи грижи и разделение по полове

Други полови различия са свързани с „риското боледуване“, което е по-често наблюдавано при мъжете (Фиг. 13).

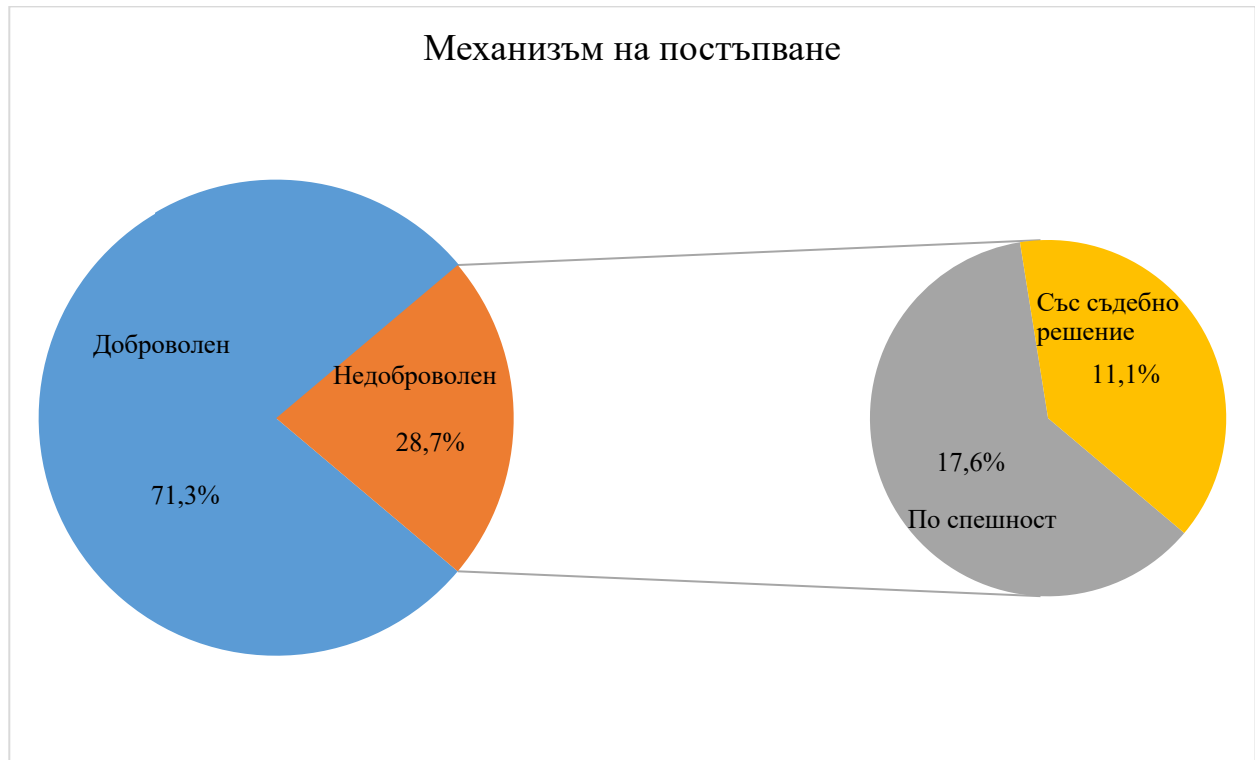
- При жените има значимо по-малко злоупотреба с ПАВ в миналото ($\chi^2(2)=13.01$, $p=.001$), както и с гранична значимост по-малко от тях са пушачи ($\chi^2(1)=3.93$, $p=.047$).
- Различие е наблюдавано и при значимо по-чести хоспитализации на задължителен принцип ($\chi^2(1)=5.03$, $p=.025$), както и анамнестични данни за агресия ($\chi^2(1)=9.24$, $p=.002$) при мъжкия пол.
- При сравнение на нивото на придържане към терапия мъжете значително по-рядко имат пълно съдействие ($\chi^2(2)=14.27$, $p=.001$).



Фигура 13. Рисково боледуване и разпределение полове

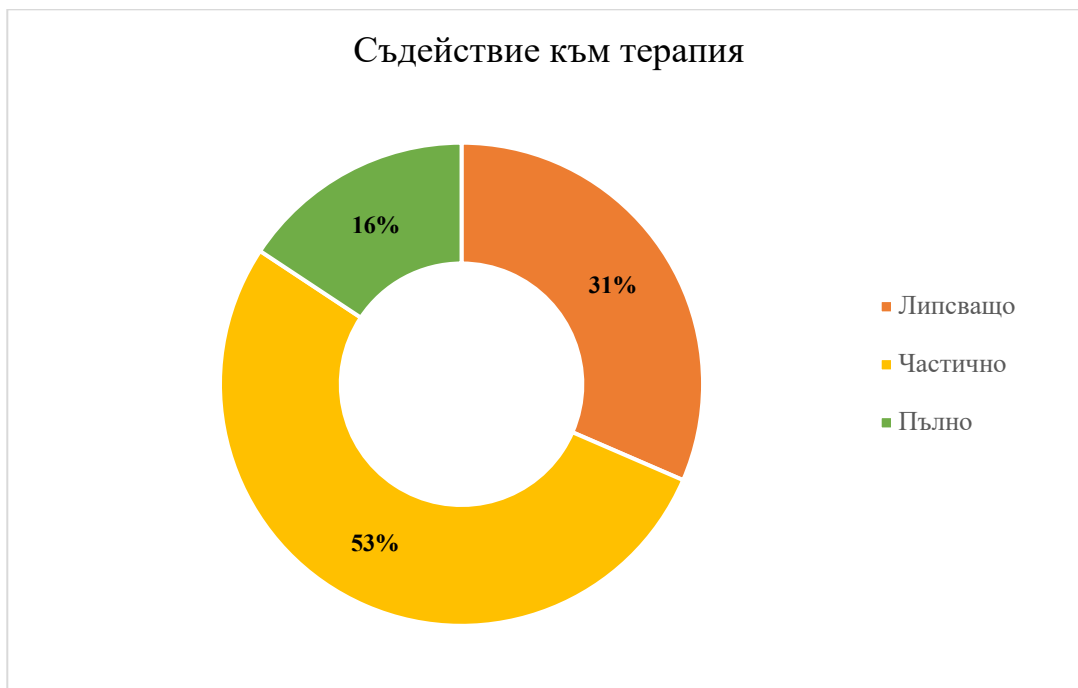
3. Характеристики на настоящия епизод - провеждано лечение

Механизмът на постъпване за стационарно лечение е обобщен във Фиг. 14.



Фигура 14. Механизъм на постъпване за стационарно лечение

19,4 % от извадката не провежда медикаментозна терапия преди постъпването за стационарно лечение. Съдействието към терапията значимо корелира негативно с наличието на хоспитализации по недоброволен механизъм ($r_s = -.410$, $p < .001$). От пациентите 31,5 % имат липса на съдействие към терапията, като двойно по-малко (15,7%) имат пълно съдействие, а близо 53% са оценени като такива с „частично съдействие“ (Фиг 15).



Фигура 15. Съдействие към терапия на T1

Вид на използваните класове медикаменти е представен на Фиг.16.



Фигура 16 . Вид медикаменти, приемани на T1

Характеристиките относно провежданата медикаментозна терапия са обобщени в Табл. 5.

Провеждано лечение на T1		Средна стойност \pm SD или дял (%)
Вид антипсихотик	Типичен	11 (10,2%)
	Атипичен	47 (43,5%)
	И двете	27 (25%)
	Нито един	23 (21,3%)
Клозапин	Не	79 (73,1%)
	Да	29 (26,9%)
Брой антипсихотици	Нито един	23 (21,3%)
	1	42 (38,9%)
	2	34 (31,5%)
	3	8 (7,4%)
	>3	1 (0,9%)
Форма на медикамента	Перорална	52 (48,1%)
	Депо	8 (7,4%)
	Без терапия	21 (19,4%)
	Комбинация	27 (25%)
Общо		108 (100%)

Таблица 5. Характеристики на настоящия епизод- провеждано лечение

4. Клинични измерители на T1

Данните от проведените клинични скали на T1 (до 7 дни от постъпване за стационарно лечение) са представени на Таб.6 Продължителността на настоящия епизод няма нормално разпределение като медианата е 30 ± 89 .

4.1 Психопатология (PANSS) и негативна симптоматика (SANS)

Средната стойност за психопатология, измерена при постъпването е $112,8 \pm 16,2$, докато негативните симптоми, измерени чрез SANS, са $89,09 \pm 16,7$. Средните стойности по субскали и за двата клинични измерителя са показани на Фиг.17 и Фиг.18.

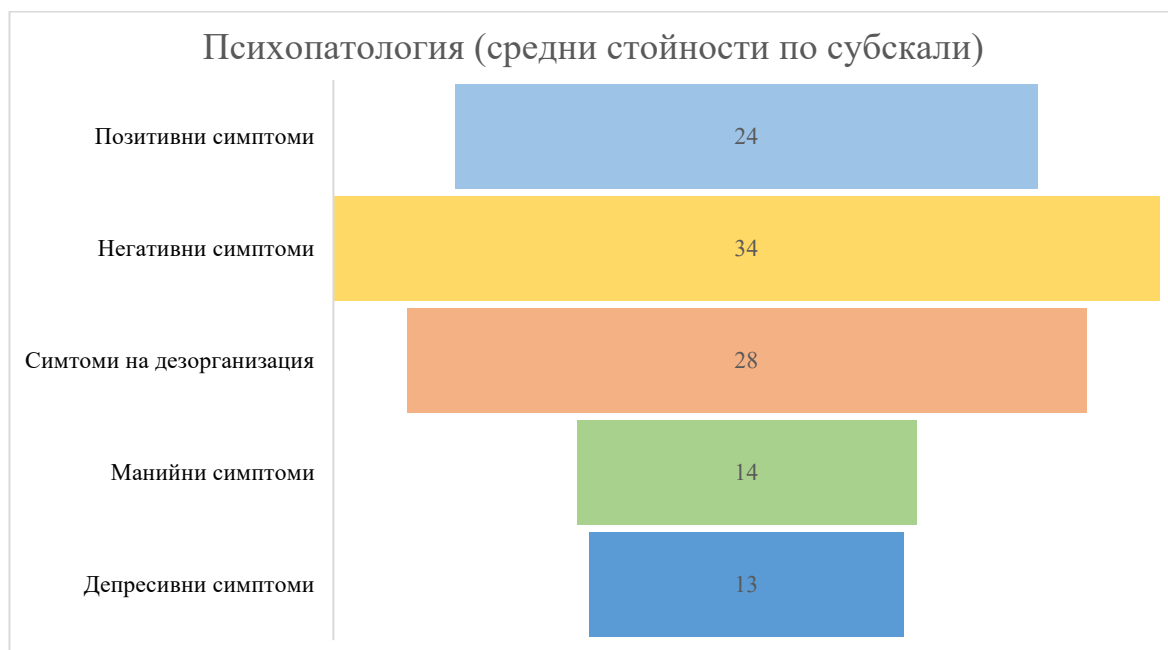
Няма значими разлики по пол, възраст, образователен ценз, социална подкрепа, наличие на деца, местоживеене, фамилна анамнеза за психиатрична болест и предходни хоспитализации по недоброволен принцип или прояви на агресия и за двете оценки. Няма значими различия и по отношение на тип на настояща хоспитализация (доброволен, по спешност и със съдебно решение), както и от степента на придържане към терапия по отношение на скалата за негативна симптоматика.

По отношение на психопатология:

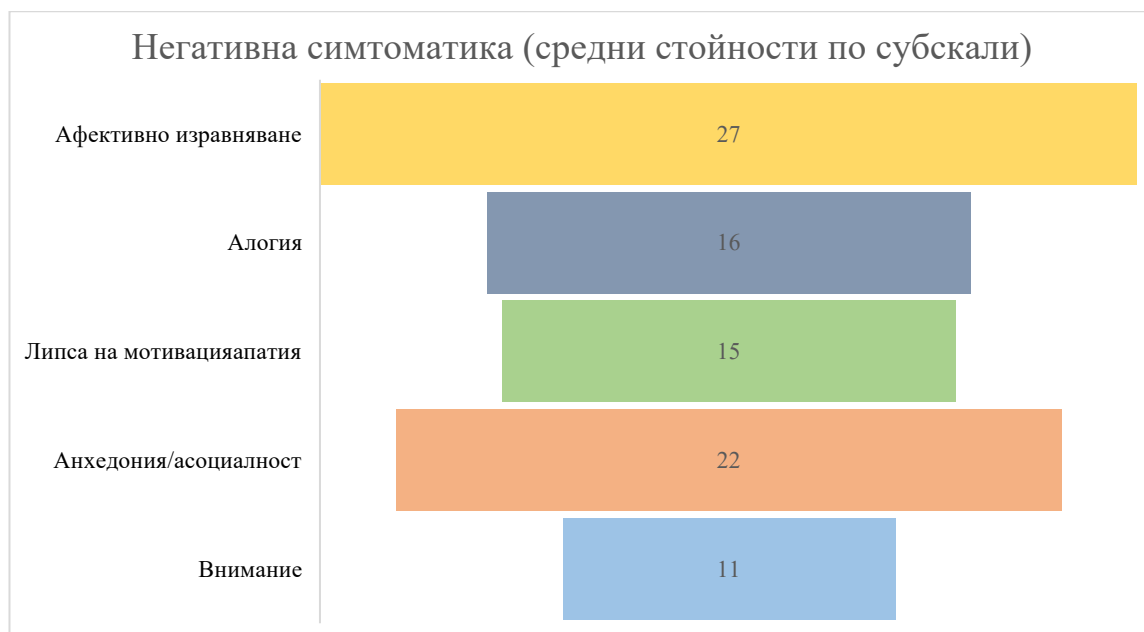
- Има значимо по-високи нива на психопатология в групата на пациентите с липса или с частично съдействие към терапия ($H(2)=11.050$, $p=.004$) (Фиг. 19). Значими различия в оценката на психопатологията има спрямо начина на постъпване – постъпване по спешност и по съдебен ред е свързано с по-високи нива на психопатология ($H(2)=6.556$, $p=.038$) (Фиг.20).

Клинични измерители на T1	Средна стойност \pm SD или дял (%)
Продължителност на епизода в дни	30 \pm 89.1 (медиана) 60 (средна стойност)
Психопатология (PANSS)	112.8 \pm 16.2
Позитивна субскала	27.2 \pm 5.6
Негативна субскала	31.5 \pm 6.6
Обща психопатология	54.1 \pm 8.9
5-факторен модел	
Позитивна симптоматика	24.2 \pm 5.4
Негативна симптоматика	33.5 \pm 8.4
Дезорганизация	28.3 \pm 6.5
Мания	14.2 \pm 4.7
Депресия	12.6 \pm 5.4
Негативна симптоматика (SANS)	89.09 \pm 16.7
Афективно изравняване	26.95 \pm 5.9
Алогия	15.64 \pm 4.3
Амотивация/апатия	14.56 \pm 3.4
Анхедония/асоциалност	21.69 \pm 3.4
Внимание	10.87 \pm 2.3
Агресия (MOAS)	5.97 \pm 8.1
Вербална	0.8 \pm 0.96
Към предмети	0.58 \pm 1
Автоагресия	0.46 \pm 0.9
Физическа	0.71 \pm 1.4
Функциониране (GAF)	25.1 \pm 11.4
Тежест на заболяването (CGI-S)	5.3 \pm 0.9
3 (леко болен)	2 (1,9%)
4 (умерено болен)	14 (13%)
5 (значително болен)	54 (50%)
6 (тежко болен)	29 (26.9%)
7 (сред най-тежко болните пациенти)	9 (8,3%)
Общо	108 (100%)

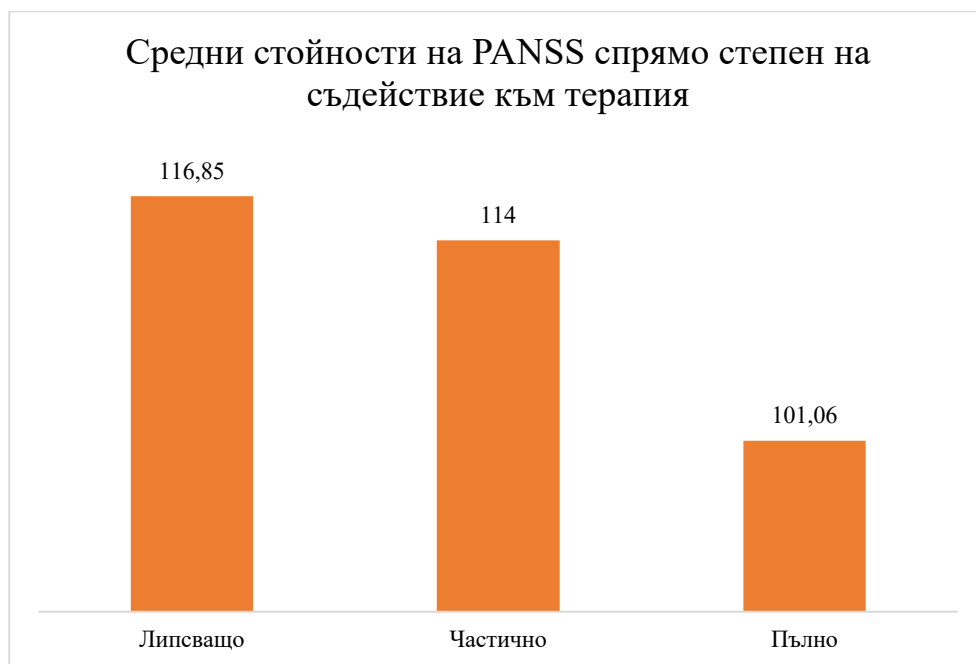
Таблица 6. Оценки по клинични измерители на T1 и техните средни стойности



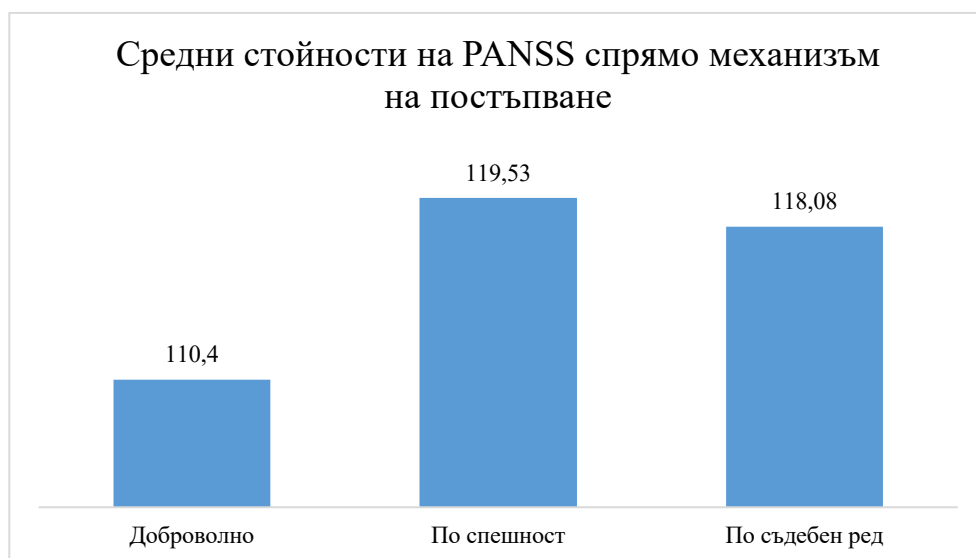
Фигура 17. Средни стойности по субскали на психопатология, измерена чрез PANSS



Фигура 18. Средни стойности по субскали на негативна симптоматика, измерена чрез SANS



Фигура 19. Психопатология спрямо съдействие към терапия



Фигура 20. Психопатология спрямо механизъм на постъпване

4.1.1 Вътрешна консистентност на скалите за психопатология и негативна симптоматика

Скалите за психопатология и негативна симптоматика – обща оценка, както и оценките по субскали показват вътрешна консистентност над приемливото ниво като това е проведено и за трите времеви рамки на изследването (Табл.7).

<i>PANSS</i>	Cronbach's α			<i>SANS</i>	Cronbach's α		
	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>		<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>
Обща оценка	.809	.849	.905	Обща оценка	.921	.943	.956
Позитивна субскала	.616	.604	.740	Афективно изравняване	.831	.848	.886
Негативна субскала	.849	.864	.873	Алогия	.779	.784	.787
Обща психопатология	.654	.713	.799	Липса на мотивация/апатия	.784	.835	.902
				Анхедония/асоциалност	.821	.870	.892
				Внимание	.814	.857	.869

Таблица 7. Вътрешна консистентност на скалите за психопатология и негативна симптоматика

4.2. Агресия

Стойностите на агресия са средно 5.97 ± 8.1 , разделени в 4 домейна.

- Значимо по-високи стойности по този клиничен измерител са наблюдавани при пациенти с анамнеза за агресия в миналото ($U=694.50$, $z=-4.77$, $p<.001$).
- Същото се отнася и за минали хоспитализации по недоброволен механизъм ($U=936.0$, $z=-3.16$, $p=.002$) (Фиг.21).
- По-младата възраст корелира с по-високи нива на агресия ($r_s = -0.246$, $p=0.01$).
- Агресията е значимо по-висока при постъпване по спешност или по съдебен път ($H(2)=29.20$, $p<.001$) (Фиг.22).
- Липсата на придържане към терапията (съдействие) е свързан със значимо по-високи нива на агресия ($H(2)=24.347$, $p<.001$) (Фиг.23).

4.3. Функциониране

Средната оценка за нивото на функциониране при постъпването е 25.1 ± 11.4 . Няма значими различия по пол, социална подкрепа, деца, образователен ценз, местоживееене или фамилна анамнеза.

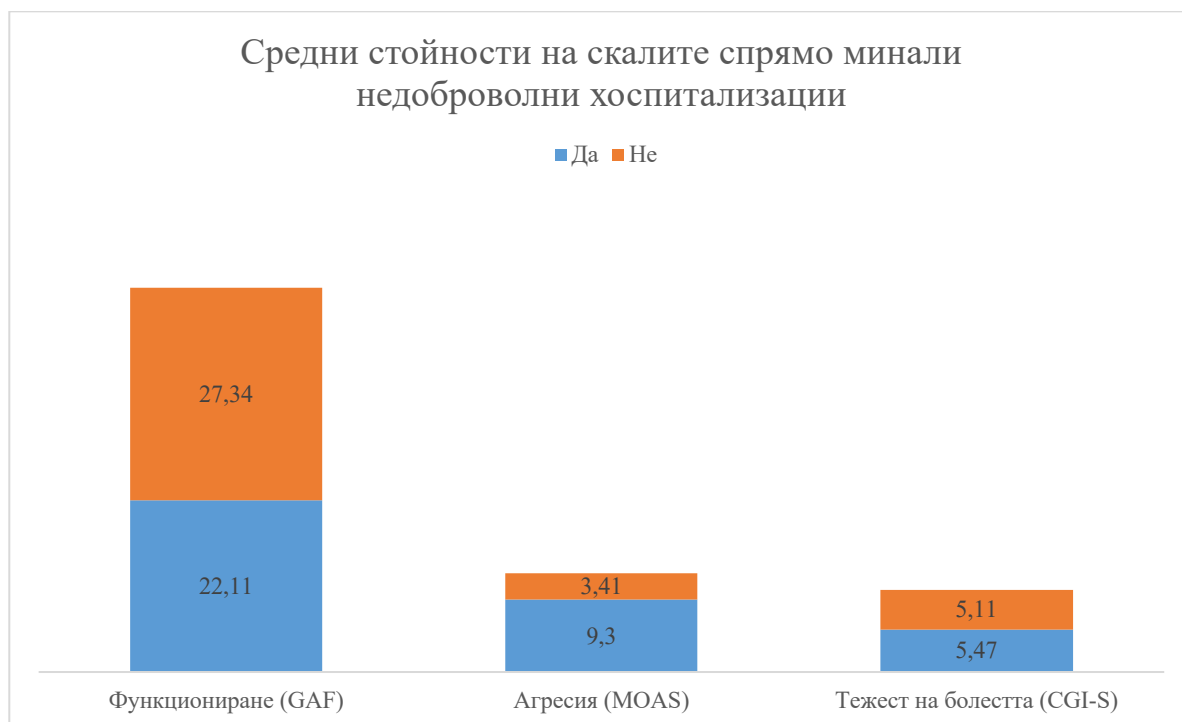
- Резултат с гранично ниво на значимост е различието в нивото на функциониране според тютюнопушенето – функционирането при пушачи е оценено по-високо от това при непушачи ($U=779.0$, $z=-2.83$, $p=.005$).
- По-високата възраст е свързана с по-високи нива на функциониране ($r_s=.303$, $p=0.001$).

- Непараноидната форма на болестта е свързана с по-ниско ниво на функциониране (Фиг.25).
- Наличието на минала агресия ($U=1063.0$, $z=-2.397$, $p=.017$), както и хоспитализация по недоброволен механизъм ($U=1005.50$, $z=-2.66$, $p=.008$). са свързани с по-ниско функциониране. (Фиг.21)
- Функционирането е значимо по-ниско при постъпване за лечение по спешност или по съдебен ред ($H(2)=27.60$, $p<.001$). (Фиг.22)
- Липсата или частичното придържане към терапия също са свързани с по-ниско функциониране ($H(2)=19.679$, $p<.001$). (Фиг.23)

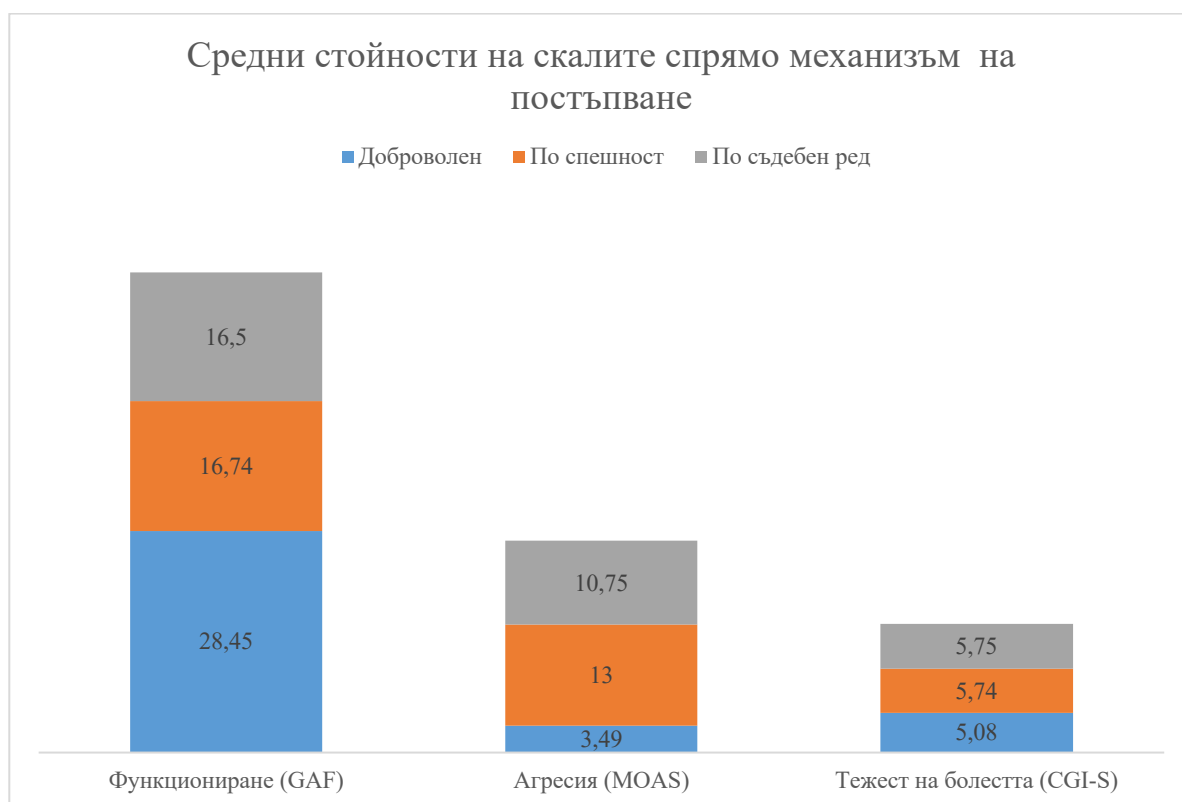
4.4. Тежест на заболяването

Средната оценка на тежест на заболяването е 5.3 ± 0.9 , като разпределението на пациентите според тежестта на заболяването е показана на Фиг. 24.

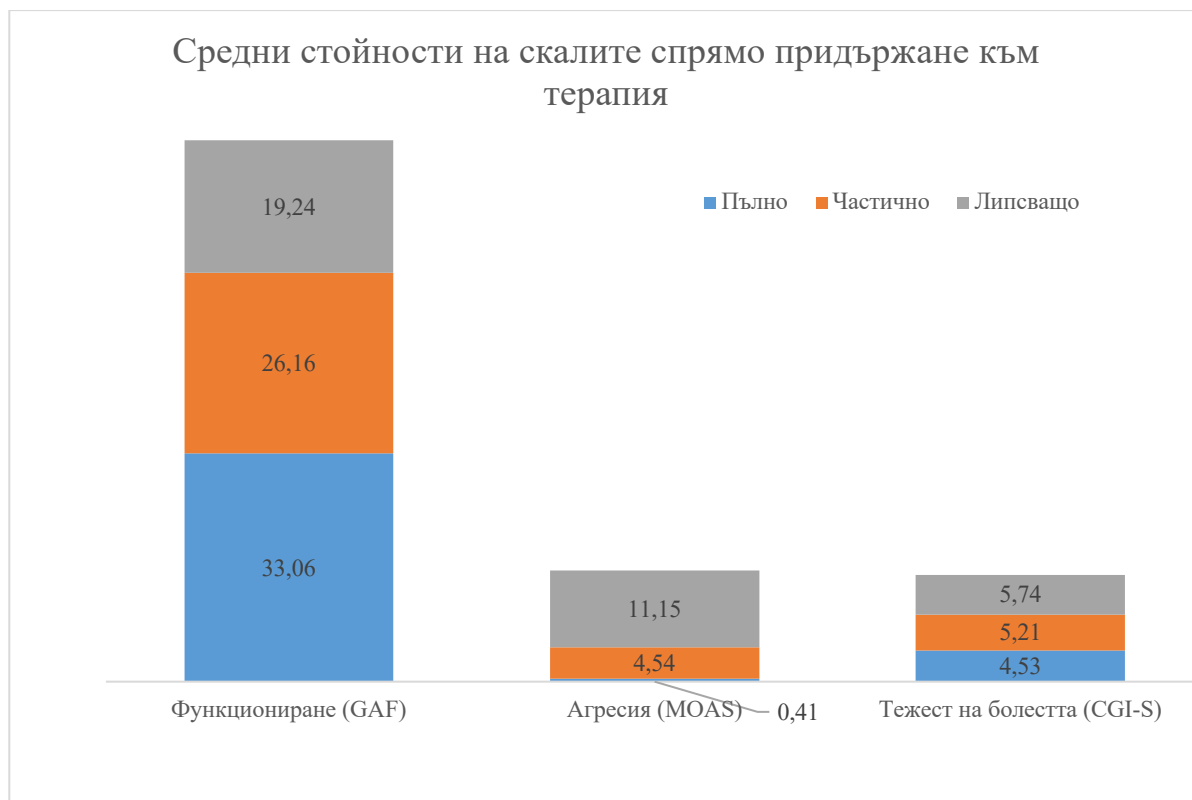
- Оценката за тежест на клинично впечатление на болестта зависи от пола, като са установени по-високи оценки при мъжки пол ($U=1144.50$, $z=-2.038$, $p=.042$).
- Различия са наблюдавани при формата на болестта (Фиг.25)
- Наличието на недоброволна хоспитализация в миналото е свързано с по-високи стойности на тежест на болестта ($U=1075.50$, $z=-2.402$, $p=.016$). (Фиг.21) Освен анамнестичните данни, значение има и статута на настоящата хоспитализация. Значимо по-високи оценки по този клиничен измерител са наблюдавани при хоспитализация по спешност или по съдебен път ($H(2)=13.990$, $p=.001$) (Фиг.22).
- Различия са наблюдавани и според придържането към лечение ($H(2)=21.306$, $p<.001$). Значимо по-високи оценки са свързани с липса или частично придържане към поддържащо лечение (Фиг. 23).



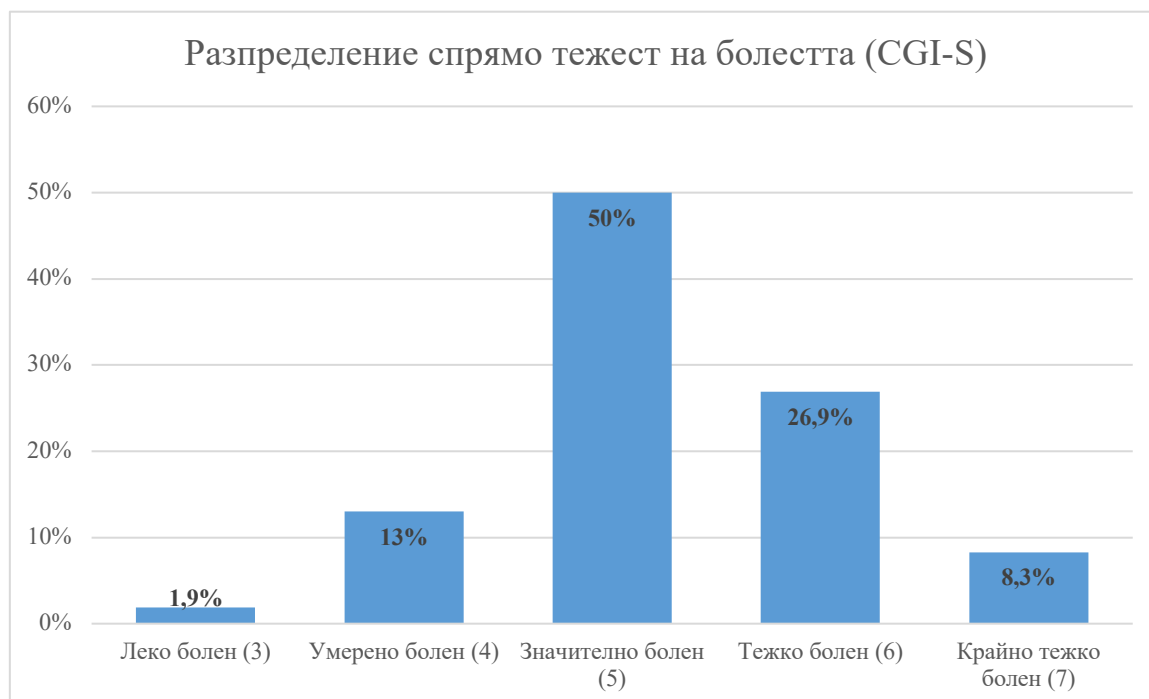
Фигура 21. Средни стойности на скалите за функциониране, агресия и тежест на болестта спрямо минали недоброволни хоспитализации



Фигура 22. Средни стойности на скалите за функциониране, агресия и тежест на болестта спрямо механизъм на постъпване



Фигура 23. Средни стойности на скалите за функциониране, агресия и тежест на болестта спрямо придържане към терапия

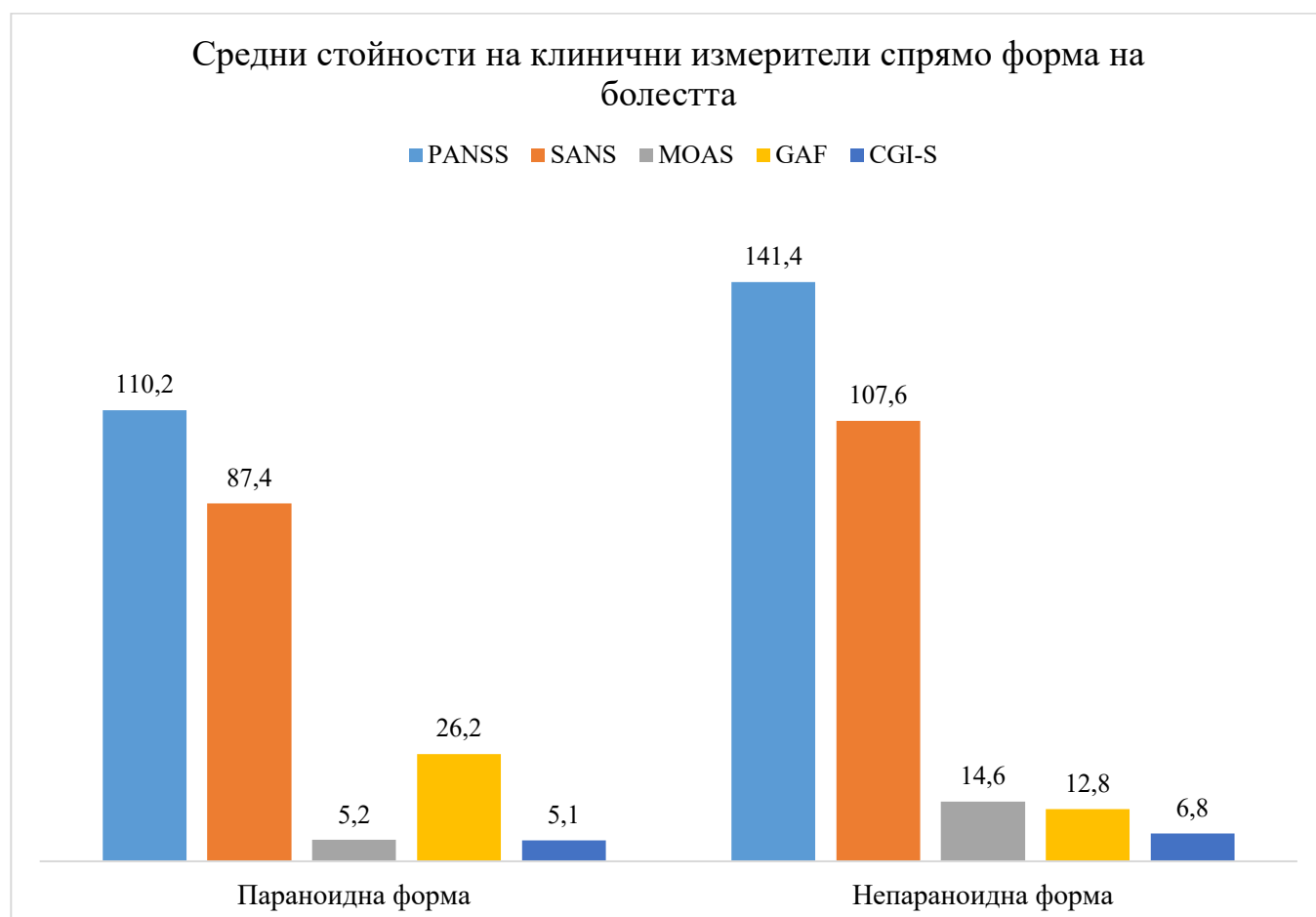


Фигура 24. Разпределение на пациентите спрямо скалата за тежест на болестта (CGI-S)

4.5. Клинични измерители според формата на болестта

Всички изследвани клинични измерители се различават значимо при пациенти с параноидна и непараноидна форма на болестта (Фиг.25).

- Психопатологията е значимо по-висока при непараноидна форма на болестта ($U=90.0$, $z=-3.95$, $p<.001$).
- Същото се отнася и за негативната симптоматика, измерена чрез SANS ($U=158.0$, $z=-3.19$, $p=.001$).
- При непараноидната форма има значително по-високи нива на агресия ($U=247.50$, $z=-2.25$, $p=.024$).
- Функционирането е значително по-ниско при непараноидна форма ($U=142.50$, $z=-3.39$, $p=.001$).
- Тежестта на болестта от клиничното впечатление е значимо по-голяма при непараноидна шизофрения ($U=38.0$, $z=-4.91$, $p<.001$).



Фигура 25. Средни стойности на клиничните измерители спрямо формата на болестта

5. Факторен анализ на изследваните предиктори

В хода на проучването са събрани множество социодемографски и клинични характеристики, които могат да играят ролята на потенциални предиктори за отговор към лечение. С цел групирането им в общи компоненти според тяхното взаимно корелиране и редуцирането на броя на независимите променливи, които се включват впоследствие в регресионния анализ, се приложи факторен анализ. Той се извърши на две стъпки – факторен анализ на изследваните социодемографски характеристики, и на втори етап – факторен анализ на клинични характеристики на болестта.

5.1. Факторен анализ на социодемографски данни

Върху 17 социо-демографски характеристики бе проведен факторен анализ: главни компоненти (principal component analysis - PCA) с ортогонална (varimax) ротация. Чрез коефициента на Kaiser–Meyer–Olkin се потвърди адекватността на анализа : КМО = .64. Тестът на Bartlett за сферичност $\chi^2(136) = 505, p < .001$, показва, че връзките между елементите са достатъчно големи за PCA. За да получи всеки компонент собствена стойност (eigenvalues), бе проведен първоначален анализ. Шест компонента имат собствени стойности над критерия на Кайзер от 1 и в комбинация обясняват 62,42% от дисперсията. Табл.8 показва факторните натоварвания след ротация. Елементите, които се групират върху едни и същи компоненти, предполагат оформянето на следните групи:

- Компонент 1: Социална стабилност
- Компонент 2: Образование
- Компонент 3: Свободно време
- Компонент 4: ПАВ
- Компонент 5: Социална подкрепа
- Компонент 6: Местоживеене

Компонент 1 обединява социодемографските характеристики възраст, семейно положение, години работа, наличие на деца, подкрепа от вид близки и настоящо занимание като бе наречен *социална стабилност*. Към този компонент, на база клинична преценка и близки стойности между два от компонентите, е добавена и променилвата пол. Вторият компонент, *образование*, включва нивото на образование и годините учене. В третия компонент, *свободно време*, се групират наличието на хоби, спортуване и сезон на раждане. *Психоактивните вещества* обединяват характеристиките пушене и минала употреба на ПАВ (четвърти компонент). Като отделен компонент се отделя наличието на подкрепяща среда – компонент *социална подкрепа*. Последният шести компонент, *местоживеене*, обединява времето на професионална ангажираност и местоживеенето.

	Компоненти					
	1	2	3	4	5	6
Възраст	.800	.106	-.090	-.073	-.079	-.100
Семейно положение	.753	-.093	.007	.062	.245	.304
Години на работа	.748	.163	.162	-.175	.006	-.153
Деца	.653	-.133	-.073	-.030	.248	.419
Близки	.593	.077	-.066	.153	-.204	.083
Настоящо занимание	.550	-.434	-.113	-.087	-.129	-.200
Ниво на образование	.091	.936	.005	-.087	-.037	.007
Години учене	.025	.925	.079	-.087	.024	-.016
Спорт	-.152	.011	.783	.096	.198	-.047
Хоби	.234	.197	.620	.118	-.102	.112
Сезон на раждане	-.177	-.104	.523	-.245	-.301	.012
Злоупотреба с ПАВ	-.064	.018	.121	.695	.065	-.081
Пушене	.173	-.173	-.221	.642	-.159	.130
Пол	.451	.099	-.190	-.596	.175	.103
Подкрепяща среда	-.061	-.025	-.009	-.113	.841	-.016
Местоживеене	.086	.150	.014	-.035	.057	.723
Време на професионална ангажираност	.097	.203	-.062	.009	.336	-.488
Eigenvalues/Собствена стойност	3.386	2.287	1.485	1.264	1.132	1.057
% на вариация	19.918	13.455	8.737	7.437	6.656	6.219

Таблица 8. Факторен анализ на социодемографските данни

5.2. Факторен анализ на клинични характеристики на болестта

Върху 18 клинични характеристики на болестта бе извършен факторен анализ, главни компоненти (principal component analysis - PCA), с ортогонална (varimax) ротация. Чрез коефициента на Kaiser–Meyer–Olkin се потвърди адекватността на анализа : КМО = .54. Тестът на Bartlett за сферичност $\chi^2(153) = 480,27$ $p < .001$, показва, че връзките между елементите са достатъчно големи за PCA. Беше проведен първоначален анализ, за да се получат собствени стойности за всеки компонент в данните. Седем компонента имат собствени стойности над критерия на Кайзер от 1 и в комбинация обясняват 66,72% от дисперсията. Табл.9 показва факторните натоварвания след ротация. Елементите, които се групират върху едни и същи компоненти, предполагат оформянето на следните компоненти:

- Компонент 1: Телостроеж+ССЗ
- Компонент 2: Невроразвитиен/наследственост
- Компонент 3: Ход и продължителност на болестта

- Компонент 4: Опасно боледуване
- Компонент 5: Суицидност/телесна коморбидност
- Компонент 6: Начало на болестта/острота, кл.характеристики, преципитиращи фактори/
- Компонент 7: Форма на болестта/възраст при начало

В първия компонент (*Телостроеж*) корелират телостроеж, индекс на телесна маса (ИТМ), както и наличието на сърдечно-съдова коморбидност. Вторият компонент – *Невроразвитиен*, включва усложнения по време на перинаталния период, усложнения в ранното биологично развитие, както и наличието на фамилна анамнеза за психиатрично заболяване. Лонгитудиналният ход на болестта (първи епизод, интермитентен, прогресивен, хроничен) и нейната продължителност са групирани в третия компонент (*Ход и продължителност на болестта*). В четвъртия компонент, *Опасно боледуване*, се включват минали недоброволни хоспитализации и агресия. Петият компонент обединява минали суицидни опити и телесна коморбидност, различна от сърдечно-съдовата (*Суицидност/телесна коморбидност*). Наличието на преципитиращи фактори, остротата на начало на болестта, както и клиничните характеристики на началото (негативна, превододепресивна симптоматика, поведенчески особености) се групират в шестия компонент *Начало на болестта*. Последният, седми компонент – *Форма на болестта*, включва в себе си възраст при започване на болестта и форма на болестта (параноидна или непараноидна).

	Компоненти						
	1	2	3	4	5	6	7
Телостроеж	.890	-.036	.013	.039	.041	.094	.080
Индекс на телесна маса	.867	-.058	.082	-.169	-.071	-.003	.002
Усложнения по време на бременност и раждане	-.096	.922	.069	-.025	.035	.057	-.038
Усложнения в ранно биологично развитие	-.074	.906	.022	.046	-.014	.004	-.027
Фамилна анамнеза	.065	.475	-.059	.356	.000	-.003	.068
Продължителност на болестта	.036	-.020	.864	.079	.132	-.037	-.005
Ход на болестта	.034	.073	.820	-.087	-.089	.034	-.035
Недоброволни хоспитализации	-.169	.080	-.005	.859	.078	-.079	-.038
Агресия	-.020	.059	.010	.853	-.165	.066	-.116
Суицидни опити	.020	.035	-.175	-.139	.812	.071	-.043
Ендокринологична коморбидност	.106	-.019	.361	.045	.551	-.094	.243
Друга коморбидност	-.352	.032	.184	.126	.508	.265	-.065

Клинични характеристики на начало на болестта	.076	-.027	-.059	.025	-.030	-.741	.137
Преципитиращи фактори	.195	.004	-.083	-.025	.085	.665	.080
Острота на началото на болестта	-.394	.052	.029	.138	-.431	.477	.189
Начало на болестта	.094	-.062	-.005	-.185	-.084	.042	.820
Сърдечно-съдова коморбидност	.456	-.112	.265	-.089	.270	-.018	.518
Форма на болестта	-.227	.251	-.279	.209	.066	-.141	.477
Eigenvalues/Собствена стойност	2.961	1.990	1.643	1.525	1.420	1.271	1.199
% на вариация	16.452	11.054	9.130	8.470	7.889	7.062	6.662

Таблица 9. Факторен анализ на клинични характеристики на болестта

6. Предиктори за терапевтичен отговор на T1

Изследвани са различни модели, търсещи предиктори за терапевтичен отговор. Използвани са множество клинични измерители с цел обхващане на хетерогенността в начина на протичане на болестта. За дефиниране на клиничния отговор към терапия са използвани различни конструкти: симптоматичен отговор, изразен с изследване на психопатология, негативна симптоматика, агресия, общо клинично впечатление на тежестта, както и обхващане на социалното функциониране с глобална оценка за функциониране.

6.1. Предиктори от факторния анализ

6.1.1 Психопатология

Изследването на компонентите от факторния анализ със социодемографските данни като предиктори за психопатология не репрезентират добре модела, поради което не бяха интерпретирани.

По отношение на клиничните характеристики, два от компонентите на факторния анализ се установяват като значими – компонент Телостроеж ($p=.004$) и компонент – Форма и възраст при начало на болестта ($p=.007$) (Табл.10).

При последваща множествена стъпкова регресия с независимите променливи, включени в тези компоненти, с цел по-детайлно разглеждане на влиянието им, на стъпка 4 предикторите се редуцираха до два: индекс на телесна маса ($p=.038$) и форма на болестта ($p<.001$). Ниското тегло, както и непараноидна форма на болестта са свързани с по-високи нива на психопатология (Табл. 11).

	B	Std. Error	Beta (β)	P
(Константа)	112.861	1.466		.000
Телостроеж	-4.336	1.473	-.267	.004
Невроразвитиен компонент/наследственост	2.668	1.473	.164	.073
Ход и продължителност на болестта	-.528	1.473	-.033	.721
Опасно боледуване	1.258	1.473	.078	.395
Суицидност/телесна коморбидност	1.198	1.473	.074	.418
Начало на болестта- острота, преципитиращи фактори	.553	1.473	.034	.708
Форма/начало на болестта	4.085	1.473	.252	.007

*Зависима променлива: психопатология, измерена чрез PANSS

Таблица 10. Регресионен анализ на факторни компоненти от клинични характеристики – предиктори за психопатология

Модел – Телостроеж и Форма/начало на болестта		B	Std. Error	Beta (β)	P
1	(Константа)	82.276	8.565		.000
	Телостроеж	.180	2.091	.011	.932
	Индекс на телесна маса	-5.211	2.992	-.217	.085
	Сърдечно-съдова коморбидност	10.637	5.673	.172	.064
	Начало на болестта	-.199	.172	-.101	.250
	Форма/начало на болестта	30.129	4.852	.516	.000
2	(Константа)	82.141	8.380		.000
	Индекс на телесна маса	-5.025	2.060	-.209	.016
	Сърдечно-съдова коморбидност	10.744	5.510	.174	.054
	Начало на болестта	-.199	.171	-.101	.248
	Форма/начало на болестта	30.150	4.823	.516	.000
3	(Константа)	81.014	8.338		.000
	Индекс на телесна маса	-5.166	2.060	-.215	.014
	Сърдечно-съдова коморбидност	8.578	5.194	.139	.102
	Форма/начало на болестта	29.370	4.784	.503	.000
4	(Константа)	88.672	6.986		.000
	Индекс на телесна маса	-4.165	1.985	-.173	.038
	Форма/начало на болестта	29.163	4.822	.499	.000

*Зависима променлива: PANSS общ сбор на T1, F(2)=23.979, p<.001, R² =.314 за стъпка 4

Таблица 11. Множествена стъпкова регресия – предиктори за психопатология от значими клинични характеристики от факторния анализ

6.1.2 Негативна симптоматика

При оценка кои компоненти от клиничните характеристики влияят върху негативната симптоматика освен Телостроеж ($p=.001$) и Форма на болестта ($p=.039$), идентифицирани и като предиктори за психопатология, се добавя и Невроразвитийният компонент ($p=.002$), (Табл.12).

		B	Std. Error	Beta (β)	p
1	(Константа)	89.093	1.456		.000
	Телостроеж	-5.104	1.463	-.306	.001
	Невроразвитийен компонент/наследственост	4.576	1.463	.274	.002
	Ход и продължителност на болестта	1.446	1.463	.087	.325
	Опасно боледуване	-1.696	1.463	-.102	.249
	Суицидност/телесна коморбидност	1.783	1.463	.107	.226
	Начало на болестта- острота, преципитиращи фактори	.699	1.463	.042	.634
	Форма/начало на болестта	3.067	1.463	.184	.039
*Зависима променлива : SANS общ сбор на T1; $R^2=.233$ $F(7)=4.342$, $p<0.001$					

Таблица 12. Регресионен анализ на факторни компоненти от клинични характеристики – предиктори за негативна симптоматика

При последващо разглеждане на променливите, включени в тези компоненти, като значими на последна стъпка от множествена регресия, се установяват отново индекс на телесна маса ($F(1) = 11.346$, $p=.001$) и непараноидна форма на болестта като рисков предиктор ($F(1)=13.386$, $p<.001$), както и усложнения по време на бременност и раждане ($F(1) = 9.603$, $p=.002$). Въпреки това тези предиктори трябва да се интерпретират внимателно и заслужават по-подробни изследвания поради ниската вариация, която обяснява модела – близо около 10 % за всеки от тях (съответно $R^2=.097$, $R^2= .112$, $R^2 = .083$).

6.1.3 Агресия

Социалната стабилност ($p<.001$) и социалната подкрепа ($p=.031$) са компоненти от факторния анализ, които са установени като значими за степента на агресия. При последващо по-детайлно изследване на социалната стабилност, на 5-та стъпка от стъпковата регресия (Табл.13) статуса на неомъжен ($p<.001$) води до по-високи нива на агресия, докато наличието на деца се свързва с по-висока агресия ($p=.006$).

		B	Std. Error	Beta (β)	P
Стъпка 1	(Константа)	5.972	.732		.000
	Социална стабилност	-2.705	.735	-.332	.000
	Образование	.803	.735	.099	.277
	Свободно време	-.409	.735	-.050	.579
	ПАВ	-.864	.735	-.106	.243
	Социална подкрепа (да)	1.608	.735	.198	.031
	Местожителство	.435	.735	.053	.555

		B	Std. Error	Beta (β)	p
Стъпка 5	(Константа)	14.143	3.233		.000
	Деца (да)	7.469	2.675	.371	.006
	Семейно положение (несемеен)	-10.347	2.772	-.506	.000
	Настоящо занимание (безработен)	-2.882	1.589	-.168	.073

*Стъпка 5, Зависима променлива MOAS общ сбор на T1, $F(7)=3,478$, $p=.002$, $R^2=.196$

Таблица 13. Регресионен анализ от социодемографски данни, извлечени от факторен анализ – предиктори за агресия

От клиничните характеристики Опасното боледуване ($p<.001$) и Ход и продължителност на боледуване ($p=.002$) се установяват като значими за агресия на T1 ($F(7)=7,496$ $p<.001$, $R^2=.344$). Минала агресия се явява с прогностична стойност за настоящи по-високи нива на агресия ($p<.001$), докато нивата на агресия намаляват с промяна на хода на болестта към хронично протичане ($p=.005$), (Табл.14).

		B	Std. Error	Beta (β)	p
Стъпка 1	(Константа)	5.972	.656		.000
	Телостроеж	-.791	.659	-.097	.233
	Невроразвитиен компонент/наследственост	-.989	.659	-.122	.136
	Ход и продължителност на болестта	-2.104	.659	-.259	.002
	Опасно боледуване	3.968	.659	.488	.000
	Суицидност/телесна коморбидност	.903	.659	.111	.174
	Начало на болестта- острота, преципитиращи фактори	.117	.659	.014	.860
	Форма/начало на болестта	.430	.659	.053	.516

		B	Std. Error	Beta (β)	p
Стъпка 2	(Константа)	3.621	3.765		.338
	Минала агресия (да)	7.197	1.366	.443	.000
	Ход на болестта (хроничен)	-2.913	1.011	-.242	.005

*Зависима променлива: обща оценка на агресия на T1; (F(4)=9,907, p<.001, R²=.278)

Таблица 14. Регресионен анализ на факторни компоненти от клинични характеристики – предиктори за агресия

6.1.4 Функциониране

Предиктор за функционирането е компонента Социална стабилност (**p<.001**) При последваща множествена стъпкова регресия от променливите, включени в този компонент (възраст, пол, семеен статус, наличие на деца, близки, години на работа и настояща професионална ангажираност), на 6-та стъпка като значима се явява подкрепата от близки (F(7)= 3.1683, p=.001, R² = .205). Функционирането се подобрява с добавянето на подкрепа от страна на близки, различни от родителската подкрепа – деца, съпруг/а, приятели, или комбинация от тях (Табл. 15).

Клиничните характеристики от компонентите **Ход и продължителност на болестта (p=.047)** и **Опасно боледуване (p=.007)** са установени като предиктори за функционирането на T1 (Табл.16).

		B	Std. Error	Beta (β)	p
Стъпка 1	(Константа)	25.065	1.032		.000
	Социална стабилност	4.081	1.037	.359	.000
	Образование	.373	1.037	.033	.719
	Свободно време	-.961	1.037	-.085	.356
	ПАВ	1.092	1.037	.096	.295
	Социална подкрепа	-1.207	1.037	-.106	.247
	Местоживеене	-.100	1.037	-.009	.923
		B	Std. Error	Beta (β)	p
Стъпка 6	(Константа)	11.150	3.199		.001
	Години работа	2.419	1.302	.173	.066
	Роднини (разширена подкрепа)	7.662	2.224	.322	.001
*Зависима променлива: функциониране на T1; F(7)= 3.1683, p=.001, R ² = .205					

Таблица 15. Регресионен анализ от социодемографски данни, извлечени от факторен анализ – предиктори за функциониране

		B	Std. Error	Beta (β)	p
	(Константа)	25.065	1.044		.000
	Телостроеж	1.862	1.049	.164	.079
	Невроразвитиен компонент/наследственост	-.738	1.049	-.065	.483
	Ход и продължителност на болестта	2.114	1.049	.186	.047
	Опасно боледуване	-2.895	1.049	-.255	.007
	Суицидност/телесна коморбидност	-1.404	1.049	-.124	.184
	Начало на болестта- острота, преципитиращи фактори	.148	1.049	.013	.888
	Форма/начало на болестта	.050	1.049	.004	.962
*Зависима променлива: Обща оценка на функционирането на T1; F(7)=2.446, p=.023, R ² = 0.146					

Таблица 16. Регресионен анализ на клинични характеристики, извлечени от факторен анализ – предиктори за функциониране

При последващ регресионен модел, продължителността на боледуване и типа на клиничен ход на болестта губят своята значимост като обясняват малка част от вариациите в модела. По отношение на опасно боледуване на 2-ра стъпка от стъпковата

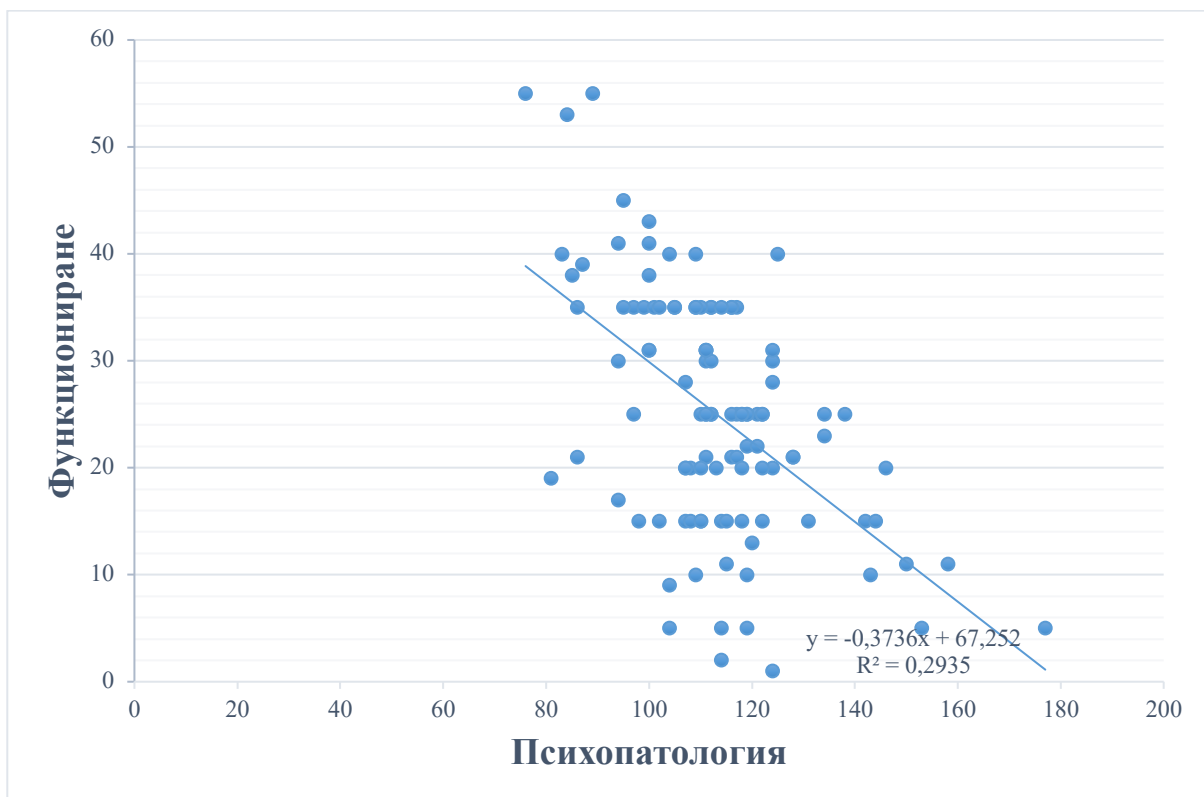
регресия наличието на минала агресия се явява като лош прогностичен белег и намалява нивото на функциониране ($p=.016$), (Табл.17), въпреки че моделът обяснява малака част от вариацията.

		B	Std. Error	Beta (β)	P
1	(Константа)	34.861	3.734		.000
	Минала агресия (да)	-3.327	2.647	-.147	.212
	Недоброволни хоспитализации	-3.263	2.663	-.143	.223
2	(Константа)	33.122	3.461		.000
	Минала агресия (да)	-5.242	2.142	-.231	.016

*Зависима променлива: Обща оценка на функционирането на T1, $F(2) = 3,759$, $p=0.26$, $R^2=.067$)

Таблица 17. Множествена стъпкова регресия – предиктори за функциониране от значими клинични характеристики от факторния анализ

Простата линейна регресия определя психопатологията ($p<.001$) като предиктор за функционирането ($F(1)=44.260$, $p<.001$, $R^2=.295$), (Фиг. 26).



Фигура 26. Проста линейна регресия – психопатология като предиктор за функциониране

При търсене на връзка и по-детайлно разглеждане на психопатология и функциониране се доказва ролята на компонентите дезорганизация и мания, включени в скалата PANSS. Множествена линейна регресия установи, че близо половината от вариацията (47%) при оценка на този конструкт зависи от психопатологията. Намаляването на дезорганизацията ($p=.008$) и манията ($p<.001$) подобряват функционирането, измерено чрез GAF, (Табл. 18).

		B	Std. Error	Beta (β)	P
1	(Константа)	62.652	6.398		.000
	Позитивна субскала на T1	-.257	.193	-.122	.186
	Негативна субскала на T1	-.133	.128	-.099	.299
	Субскала на дезорганизация на T1	-.489	.181	-.279	.008
	Субскала на мания на T1	-1.026	.203	-.421	.000
	Субскала на депресия на T1	.119	.166	.057	.477

*Зависима променлива: Обща оценка на функционирането на T1

Таблица 18. Множествена линейна регресия – 5-факторен модел на психопатология като предиктор за функциониране

6.1.5 Общо клинично впечатление за тежестта на боледуване

Като предиктори за тежестта на боледуване, обясняващи 20 % от този клиничен измерител, се явяват компонентите Телостроеж ($p= .013$), Опасно боледуване ($p=.016$) и Форма на болестта ($p=.030$). ($F(7)=3.562$, $p=.002$, $R^2=.200$)

В Табл.19 са представени последните стъпки от последваща множествена стъпкова регресия с намерените значими компоненти от факторния анализ. От тях непараноидната форма на болестта е свързана с по-голяма тежест ($p<.001$) като този предиктор в най-голяма степен обяснява избрания измерител (30%). Недоброволни хоспитализации в миналото ($p=.0.34$), както и ниското телесно тегло ($p=.002$) са свързани с по-висока тежест на болестта, които обаче обясняват вариациите в модела минимално.

		B	Std. Error	Beta (β)	P
F(2)=22.843, p<.001 R ² =.303	(Константа)	3.788	.330		.000
	Начало на болестта	-.015	.009	-.145	.079
	Форма на болестта (непараноидна)	1.687	.253	.545	.000
Стъпка 2 F(1)=4.628, p=.034 R ² =.042	(Константа)	4.761	.249		.000
	Недоброволни хоспитализации (да)	.353	.164	.205	.034
Стъпка 3 F(1)=10.396, p=.002, R ² =.089	(Константа)	5.946	.225		.000
	Индекс на телесна маса	-.381	.118	-.299	.002

*Зависима променлива: общо клинично впечатление за тежестта на T1

Таблица 19. Регресионен анализ на клинични характеристики, извлечени от факторен анализ – предиктори за тежест на боледуване

Подобно на връзката между психопатология и функциониране, 5-факторния модел на психопатология обяснява голяма част от вариацията за общо впечатление за тежестта – 67%. Единственият фактор, който не е установен като значим предиктор, е депресивният, докато позитивната, негативна субскала, както и тези за дезорганизация и мания се явяват значими и техните по-високи стойности определят и по-висока тежест на болестта (Табл.20).

		B	Std. Error	Beta (β)	P
1	(Константа)	1.215	.380		.002
	Позитивна субскала на T1	.040	.011	.252	.001
	Негативна субскала на T1	.027	.008	.262	.001
	Субскала на дезорганизация на T1	.040	.011	.305	.000
	Субскала на мания на T1	.073	.012	.393	.000
	Субскала на депресия на T1	9.151E-5	.010	.001	.993

*Зависима променлива: общо клинично впечатление за тежестта на T1

Таблица 20. Множествена линейна регресия – 5-факторен модел на психопатология като предиктор за тежест на болестта

6.2 Предиктори от клинични характеристики – провеждано лечение

Бе приложен модел на множествена регресия с предиктор вида на провеждано медикаментозно лечение. Не бяха открити значими фактори при постъпване за стационарно лечение по отношение на психопатология, измерена чрез PANSS и негативна симптоматика, обективизирана от SANS.

- По отношение на агресивното поведение, като предиктор за по-високи нива на агресия бяха установени недоброволни хоспитализации ($p < .001$), както и липса на съдействие/придържане към лечението ($p < .012$), като моделът обяснява близо 30 % от вариацията за този конструкт ($F(6) = 7.02$, $p < 0.001$, $R^2 = .294$).
- Изследването на предиктори за общото функциониране на T1 установява недоброволната хоспитализация като негативен предиктор, който намалява нивото на функциониране ($p < 0.001$) ($F(6) = 5.585$, $p < 0.001$, $R^2 = .249$).
- При измерване на общото впечатление за тежестта на болестта като статистически значим, обясняващ 20 % от вариацията, се установява липсата на съдействие ($p = .038$) ($F(6) = 4.112$, $p = 0.001$, $R^2 = .196$). Данните са обобщени на Табл. 21.

Предиктори – проведено лечение на T1	Зависима променлива: агресия (MOAS)				Зависима променлива: функциониране (GAF)				Зависима променлива: тежест на клинично състояние (CGI-S)			
	B*	Std. Error	Beta (β)	p	B*	Std. Error	Beta (β)	p	B*	Std. Error	Beta (β)	p
(Константа)	1.648	2.050		.423	27.678	2.951		.000	5.312	.231		.000
Клозапин (да)	.655	1.632	.036	.689	1.148	2.349	.045	.626	-.165	.184	-.085	.373
Недоброволна хоспитализация (да)	6.412	1.750	.358	.000	-9.495	2.519	-.380	.000	.376	.197	.199	.060
Липса на придържане към терапия	4.471	1.753	.256	.012	-2.980	2.523	-.122	.240	.416	.198	.225	.038
Антипсихотик (атипичен)	.991	2.193	.061	.652	2.476	3.157	.109	.435	-.152	.247	-.088	.541
Брой антипсихотици (>= 2)	1.460	1.825	.087	.426	.028	2.628	.001	.992	-.189	.206	-.107	.361
Форма на медикамента (перорален)	-.944	2.003	-.058	.638	-.761	2.883	-.034	.792	-.119	.226	-.069	.599

Таблица 21. Множествена стъпкова регресия -предиктори от проведено лечение за агресия, функциониране и тежест на болестта

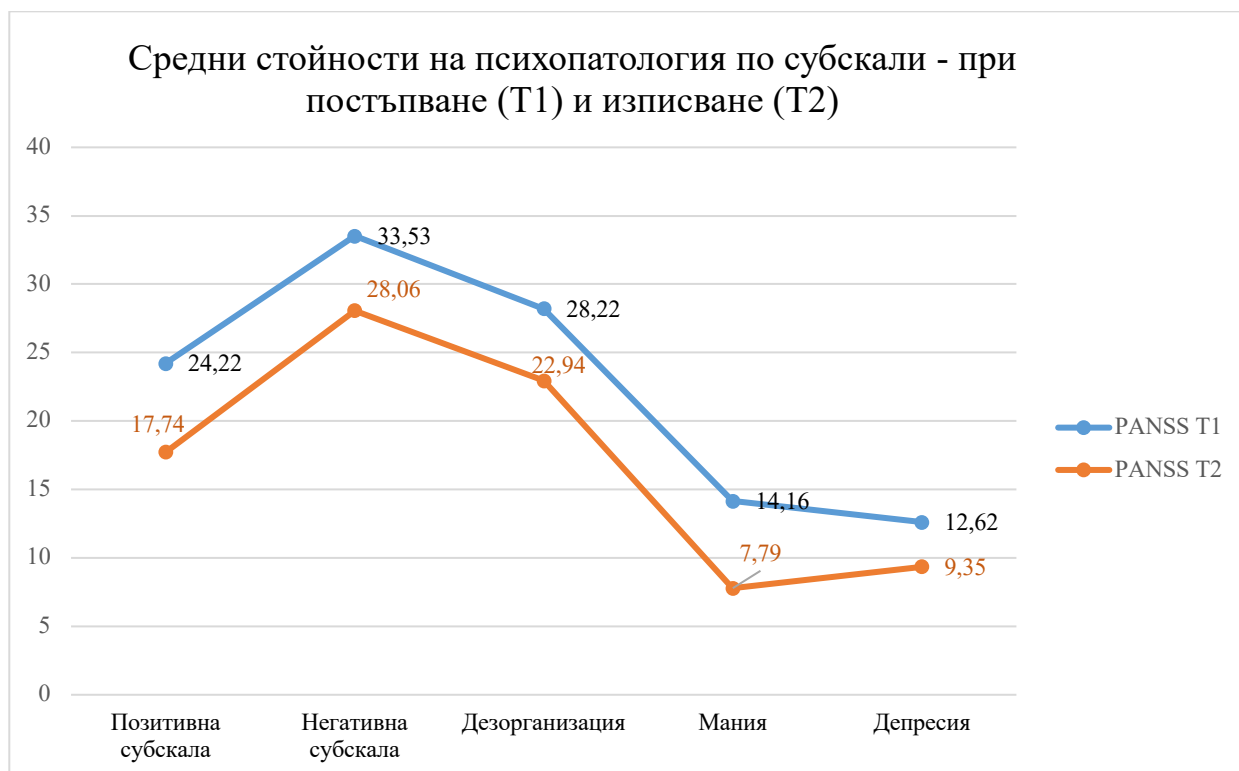
V. Резултати след проведено стационарно лечение - клинични измерители на T2

1. Промяна в клинични измерители след стационарно лечение

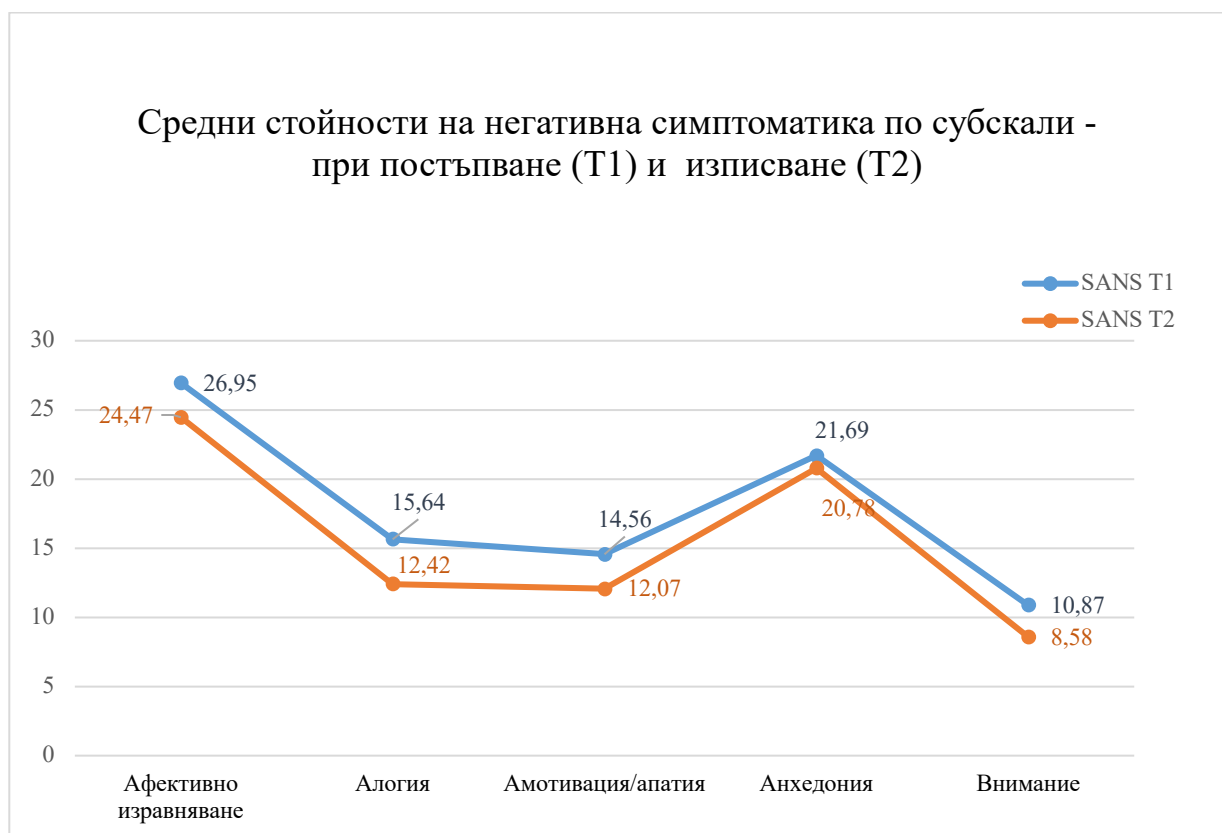
Ефикасността на проведеното стационарно лечение е измерен чрез сравнение на избраните клинични измерители при постъпване за болнично лечение и при изписване. С това се оценява влиянието на психиатричната хоспитализация върху състоянието на пациентите.

Значимо подобрене (с $p < .001$) настъпва във всяка от изследваните скали:

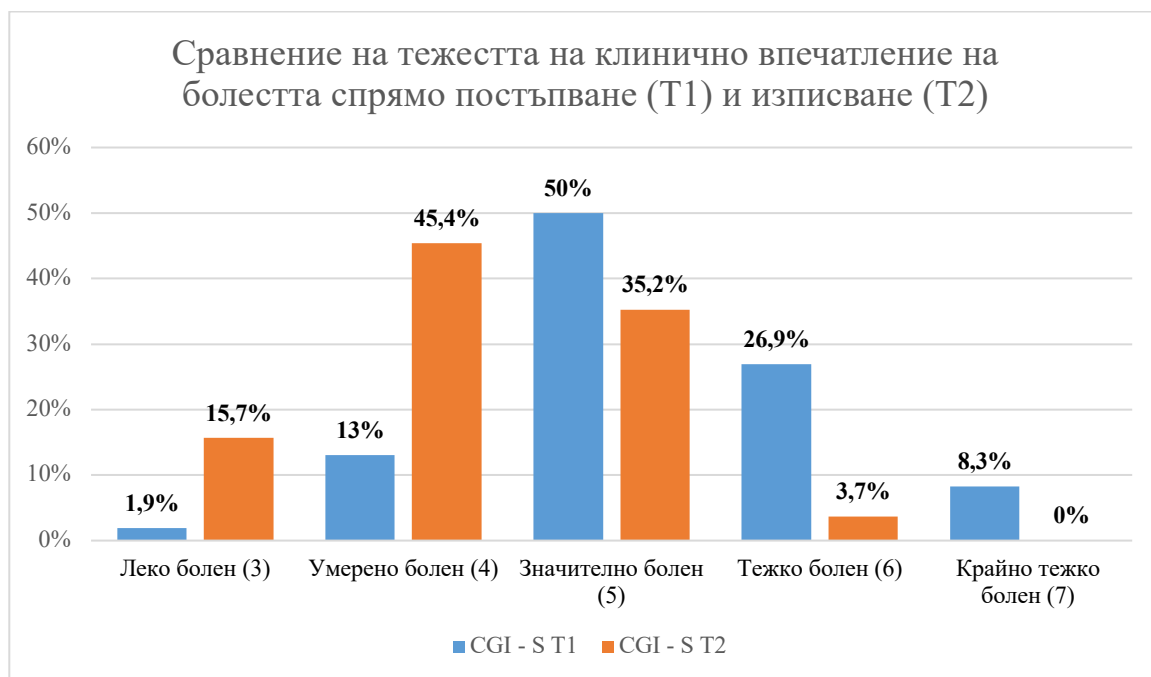
- Психопатологията, измерена чрез PANSS, е значимо по-ниска при изписване (T2, $M=86.02$) от тази при постъпване за стационарно лечение (T1, $M=112.86$) - $z = -9.02$, $p < .001$, $r = -0.87$), като това се отнася и за 5-те симптоми дименсии (позитивна, негативна, дезорганизация, манийна и депресивна), (Фиг. 27).
- Има значимо намаление на негативната симптоматика (T1, $M=89.09$) при изписване (T2, $M=78,32$) $z=-8.21$, $p < .001$, $r = -0.79$. Това намаление се наблюдава за 5-те домейна на негативна симптоматика, обективизирани от SANS-скала (афективно изравняване, алогия, амотивация/апатия, анхедония, внимание), (Фиг. 28).
- Агресията спада значително след стационарно лечение ($z=-7.34$, $p < 0,001$, $r=-0,71$).
- Значимо по-ниски стойности на тежестта на общото клинично впечатление се установява след провеждане на лечение в стационарни условия. ($z=-8.23$, $p < .001$, $r = -0.79$), (Фиг. 29).
- Подобрието, оценено като оценка по скалата CGI-I равна на 1 (много се е подобрил), 2 (доста се е подобрил) или 3 (леко се е подобрил) след стационарно лечение е отчетено при 99% шизофренно болните . Въпреки това при оценка на тежестта на заболяването при изписване само 15,7 % са оценени като леко болни (оценка 3), като почти половината (45,4%) са определени като „умерено болни“ (оценка 4), (Фиг. 30).



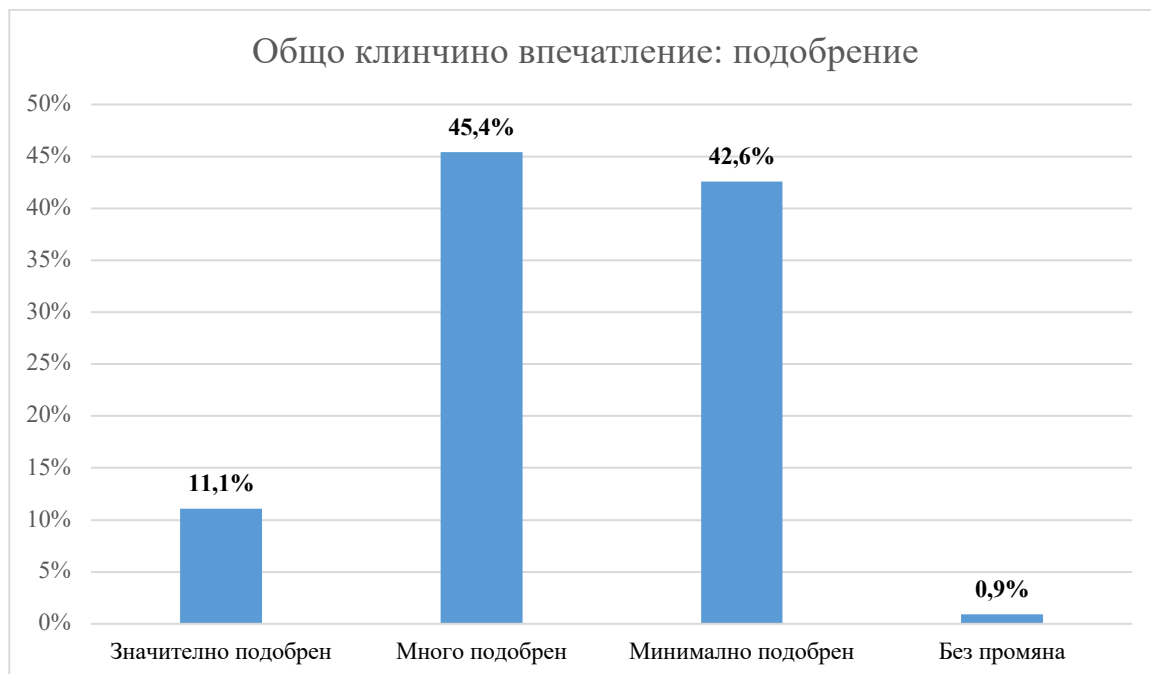
Фигура 27. Средни стойности на психопатология и промяна по субскали при постъпване (T1) и изписване от стационарно лечение (T2)



Фигура 28. Средни стойности на негативна симптоматика и промяна по субскали при постъпване (T1) и изписване от болнично лечение (T2)



Фигура 29. Тежест на клинично впечатление при постъпване (T1) и изписване (T2) от болнично лечение



Фигура 30. Общо клинично впечатление за подобрението при изписване (T2)

2. Промяна в провежданото лечение след стационарно лечение

В Табл.22 са обобщени данните за вида провеждано лечение по време на хоспитализацията, както и разликите в тези параметри преди постъпване за лечение. Има статистически значима разлика за всяка една от категориите провеждано лечение преди и след хоспитализация. Впечатление прави почти двойното намаляване на монотерапията с атипични антипсихотици (от 43.5% на 25 %) за сметка на включването на предимно комбинирано лечение (от 25 % на 61%), като това е свързано и с приема както на орален, така и на депо антипсихотик по време на стационарно лечение. Монотерапията с депо-антипсихотик е по-скоро изключение, което намалява двойно по време на хоспитализация (от 7,4% на 3,7%). Клозапинът е значително по-често използван по време на хоспитализация (до 42%), като по време на стационарно лечение има тенденция за използване на повече от един антипсихотик – само 17 % от пациентите са приемали един по време на хоспитализация за сметка на 39 % преди постъпване в болница.

Провеждано лечение на T2	Дял (%)	Разлика спрямо T1
Вид антипсихотик		*p=.004
Типичен	11 (10.2%)	
Атипичен	27 (25 %)	
И двете	70 (64.8%)	
Клозапин		$\chi^2(1)=37.563,$ p<.001
Не	63 (58.3%)	
Да	45 (41.7%)	
Брой антипсихотици		*p=.003
1	18 (16.7%)	
2	74 (68.5%)	
3	12 (11.1%)	
>3	4 (3.7 %)	
Форма на медикамента		*p=.012
Перорална	38 (35.2%)	
Депо	4 (3.7%)	
Комбинация	66 (61.1%)	
Електроконвулсивно лечение		
Не	99 (91,7%)	
Да	9 (8,3%)	

*Fisher exact test

Таблица 22. Провеждано лечение при изписване (T2) и разлики спрямо T1

3. Предиктори за терапевтичен отговор след стационарно лечение (T2)

3.1. Дефиниране на отговор към лечение

За оценка на отговор към лечението са разгледани разликите преди и след стационарно лечение чрез използваните клинични измерители - намаляване на психопатология (Δ PANSS (%) \geq 25%), намаляване на тежестта на клинично впечатление (Δ CGI-S \geq 1) и подобрение (CGI-I = 1÷3). Използваните формули, дефиниращи отговора към терапия са описани по-подробно в методиката на проучването. На този етап не е проведена оценка по функциониране, поради краткия период за проследяване (средна продължителност на хоспитализация - 34.8 леглодни) и нереалистичната оценка на функционирането в защитената болнична среда.

Чрез логистична регресия се определиха предиктори, които влияят върху отговора към терапия. Според по-горните критерии пациентите бяха разделени на две групи - съответно имащи отговор и тези, които не отговарят на зададените критерии. Изследваха се предиктори както от социодемографските и клиничните данни за болестта, редуцирани по брой от факторния анализ, така и данни от провежданото лечение.

3.2. Психопатология

Подобрение на психопатологията, измерено чрез намаление от изходното ниво в проценти е средно $32,5\% \pm 13,5$. При определяне на прага от намаление с поне 25%, близо 70 % от пациентите отговарят на този критерий (N=72, 69,2%). Не бяха открити значими предиктори от използваните социодемографски фактори.

При изследване на клиничните характеристики, включени като компоненти на факторния анализ, чрез логистична регресия на стъпка 6 се установиха значими предиктори: компонент **Ход** и **продължителност на болестта** (**p=.001**) и **Опасно боледуване** (**p=.040**), (Табл. 23). Чрез последваща регресия като значим предиктор от променливите, включени в тези компоненти, се установи **ход на болестта** (**p=.023**, OR=0.088), **агресия в миналото** (**p=.010**, OR=0.275) и **продължителност на болестта** (**p=.035**, OR=0.950), (Табл.24). Хроничен ход на болестта, агресивно поведение в миналото и по-голяма продължителност на болестта намаляват шансовете за попадане в групата на подобрените пациенти при измерване на психопатология.

		B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
Стъпка 6 ^a	Ход и продължителност на болестта	-.860	.261	10.895	1	.001	.423
	Опасно боледуване	-.503	.245	4.222	1	.040	.605
	Константа	.559	.238	5.520	1	.019	1.749

Таблица 23. Логистична регресия на факторни компоненти от клинични характеристики – предиктори за отговор спрямо психопатология

		B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
Стъпка 1-ва	Ход на болестта	-2.468	1.076	5.258	1	.022	.085
	Продължителност на болестта	-.049	.025	4.011	1	.045	.952
	Агресия	-1.172	.604	3.758	1	.053	.310
	Недоброволни хоспитализации	-.206	.581	.125	1	.723	.814
	Константа	4.580	1.150	15.851	1	.000	97.550
Стъпка 2-ра	Ход на болестта (хроничен)	-2.434	1.071	5.165	1	.023	.088
	Продължителност на болестта	-.051	.024	4.430	1	.035	.950
	Агресия (да)	-1.291	.504	6.551	1	.010	.275
	Константа	4.555	1.149	15.714	1	.000	95.144
R ² =0.168 (Hosmer-Lemeshow), 0.218 (Cox-Snell), 0.308 (Nagelkerke). $\chi^2(4)=25.632, p<.001$							

Таблица 24. Логистична регресия – предиктори за отговор спрямо психопатология от значими клинични характеристики от факторния анализ

Не бяха установени значими предиктори от провежданото лечение, които да влияят върху отговора, оценен чрез промяна на психопатологията на T2.

3.3 Общо клинично впечатление

Стационарното лечение е ефективно, като 99,1% от пациентите са оценени като подобрени според CGI-I, а 75 % имат намаление с повече от единица по скалата, измерваща тежестта на боледуване.

Не бяха намерени значими предиктори от социодемографските фактори, анамнестичните клинични данни и вида провеждано лечение за клиничното впечатление на подобрене.

По отношение на намаляване на тежестта на клинично впечатление като социодемографски компонент с предиктивна стойност се установи Свободно време (**p=.016**, OR=2.966), (Табл.25). Последващо включване на променливите хоби, спорт и сезон на раждане не откриха значими предиктори.

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 4	Социална стабилност	-.396	.234	.091	.673	.425	1.065
	Образование	.449	.255	.078	1.566	.951	2.579
	Свободно време	1.087	.451	.016	2.966	1.226	7.175
	Константа	1.392	.290	.000	4.023		

R²=0.107 (Hosmer-Lemeshow), 0.114 (Cox-Snell), 0.169 (Nagelkerke). $\chi^2(3)=13.092$, p=.004

Таблица 25. Логистична регресия на факторни компоненти от социодемографски данни – предиктори за отговор спрямо тежест на болестта

Компонентите Ход и продължителност на болестта (**p<.001**) и Форма/начало на болестта (**p=.007**) са предиктори за намаляването на тежестта на боледуване на Т2. (Табл.26). От последващо разглеждане на променливите, включени в тях, значима е предиктивната връзка на продължителността на болестта (**p<.001**, OR=0.915), (Табл.27). Колкото тя е по-голяма, толкова повече намалява възможността за намаляване тежестта на клинично впечатление.

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Sig.	Exp(B)
Стъпка 6	Ход и продължителност на болестта	-1.010	.280	.000	.364
	Форма/начало на болестта	.994	.367	.007	2.701
	Константа	1.490	.303	.000	4.439

R²=0.199 (Hosmer-Lemeshow), 0.201 (Cox-Snell), 0.298 (Nagelkerke). $\chi^2(2)=24.266$, p<.001

Таблица 26. Логистична регресия на факторни компоненти от клинични характеристики, извлечени от факторен анализ – предиктори за отговор спрямо тежест на болестта

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Стъпка 1 ^a	Начало на болестта	.064	.038	2.920	1	.087	1.066
	Продължителност на болестта	-.076	.030	6.347	1	.012	.926
	Ход на болестта	-.145	.454	.102	1	.750	.865
	Форма на болестта	19.384	13214.256	.000	1	.999	2.621E8
	Константа	-17.960	13214.256	.000	1	.999	.000
Стъпка 2	Начало на болестта	.069	.037	3.414	1	.065	1.071
	Продължителност на болестта	-.084	.030	7.775	1	.005	.919
	Ход на болестта	-.118	.453	.068	1	.795	.889
	Константа	1.475	1.395	1.118	1	.290	4.370
Стъпка 3	Начало на болестта	.068	.037	3.390	1	.066	1.071
	Продължителност на болестта	-.089	.025	12.562	1	.000	.915
	Константа	1.200	.912	1.732	1	.188	3.321
R ² =0.157 (Hosmer-Lemeshow), 0.182 (Cox-Snell), 0.270 (Nagelkerke). $\chi^2(4)=21.719$, p<.001							

Таблица 27. Логистична регресия – предиктори за отговор спрямо тежест на болестта от значими клинични характеристики от факторния анализ

Възможността за намаляване на тежестта на боледуване зависи от няколко предиктора от провежданото лечение. С увеличаване на продължителността на лечение шансът се увеличава 1.07 пъти (**p=.002**), лечението с клозапин увеличава 3,63 пъти шанса (**p=.026**), докато лечението с два и повече антипсихотика намаляват тази възможност (**p=.036**, OR=.190), (Табл.28).

Други идентифицирани предиктори, имащи отношение за постигане на намаление по отношение на клиничното впечатление на тежестта на Т2, са субскалите дезорганизация и депресия от 5-факторния модел на психопатология. По-високи оценки на субскалите дезорганизация (**p=.003**, OR=.792) и депресия (**p=.030**, OR=.864) служат като негативни предиктори (Табл.29).

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1 ^a	Продължителност хоспитализация	.066	.022	.002	1.069	1.024	1.115
	Клозапин (да)	1.288	.577	.026	3.625	1.170	11.231
	Антипсихотик (атипичен)	-.899	.781	.250	.407	.088	1.880
	Брой антипсихотици (>= 2)	- 1.659	.792	.036	.190	.040	.899
	Форма на медикамента (перорален)	.029	.669	.965	1.030	.277	3.823
	Константа	-.713	.862	.408	.490		

R²=0.150 (Hosmer-Lemeshow), 0.155 (Cox-Snell), 0.229 (Nagelkerke). $\chi^2(5)=18.167, p=.003$

Таблица 28. Логистична регресия – предиктори за отговор спрямо тежест на болестта от провеждано лечение

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1 ^a	Позитивна субскала на Т2	.097	.086	.258	1.102	.931	1.303
	Негативна субскала на Т2	.075	.051	.137	1.078	.976	1.191
	Субскала на дезорганизация на Т2	-.234	.080	.003	.792	.677	.926
	Субскала на мания на Т2	-.001	.081	.991	.999	.852	1.171
	Субскала на депресия на Т2	-.146	.068	.030	.864	.757	.986
	Константа	4.201	1.750	.016	66.721		

R²=0.128 (Hosmer-Lemeshow), 0.134 (Cox-Snell), 0.199 (Nagelkerke). $\chi^2(5)=15.569, p=.008$

Таблица 29. Логистична регресия – предиктори за отговор спрямо тежест на болестта от 5-факторния модел на психопатология

4. Продължителност на хоспитализацията

Средната продължителност на хоспитализацията е 34.8 ± 16.4 дни. Не са установени различия спрямо местоживеене, наличие на подкрепа, деца, фамилна история за психиатричен проблем, анамнестични данни за минала агресия. Значими различия в продължителността на хоспитализацията в извадката са установени спрямо:

- Пол: При жените има значително по-кратка продължителност на хоспитализацията ($U=847.50$, $z=-3.72$, $p<.001$)
- Усложнения в ранно биологично развитие са свързани с по-голяма продължителност на стационарно лечение ($U=112.0$, $z=-2.01$, $p=.044$).
- Минали недоброволни хоспитализации обуславят по-продължителни хоспитализации ($U=1082.0$, $z=-2.185$, $p=.029$)
- Няма различия в продължителността на хоспитализация между постъпване по спешност и доброволно, но настаняване за стационарно лечение по съдебен път е свързано със значително по-дълъг престой ($H(2)=13.635$, $p=.001$).
- Продължителността на хоспитализация е значимо по-голяма при липса на придържане към терапията (комплайънс) ($H(2)=12.166$, $p=.002$).

При опит за използване на социодемографските фактори, включени като компоненти във факторния анализ, като предиктори за продължителността на хоспитализация не се постигна добро описание на модела, поради което не бяха допълнително интерпретирани.

Извършването на непараметричен корелационен анализ показва обратно пропорционална връзка между променливата възраст и продължителността на хоспитализация ($r_s=-.231$, $p=.016$)

От клиничните характеристики два компонента са значими: Невроразвитиен компонент ($p=.029$) и Ход и продължителност на болестта ($p=.023$), (Табл.30).

Включването на променливите, обясняващи тези два компонента в множествена линейна стъпкова регресия, на стъпка 4 установява усложненията по време на ранното биологично развитие като негативен предиктор за продължителността на хоспитализацията ($p=.018$), въпреки обясняването на малка вариация в модела (9%), (Табл.31).

		B	Std. Error	Beta	P
1	(Константа)	34.843	1.505		.000
	Телостроеж	.387	1.512	.024	.799
	Невроразвитиен компонент/наследственост	3.355	1.512	.205	.029
	Ход и продължителност на болестта	-3.495	1.512	-.214	.023
	Опасно боледуване	2.839	1.512	.174	.063
	Суицидност/телесна коморбидност	.880	1.512	.054	.562
	Начало на болестта- острота, преципитиращи фактори	-1.619	1.512	-.099	.287
	Форма/начало на болестта	-2.030	1.512	-.124	.183

*Зависима променлива: продължителност на хоспитализацията на T2, F(7)=2.449, p=.023, R²= .146

Таблица 30. Логистична регресия на клинични характеристики, извлечени от факторен анализ – предиктори за продължителност на хоспитализация

		B	Std. Error	Beta	P
Стъпка 1	(Константа)	29.259	9.068		.002
	Усложнения по време на бременност и раждане	-1.879	4.176	-.069	.654
	Усложнения в ранното биологично развитие	7.777	4.722	.250	.103
	Фамилна анамнеза	3.218	3.255	.099	.325
	Продължителност на болестта	-.258	.184	-.160	.165
	Ход на болестта	-.622	2.790	-.026	.824
Стъпка 2	(Константа)	27.730	5.903		.000
	Усложнения по време на бременност и раждане	-1.993	4.125	-.073	.630
	Усложнения в ранното биологично развитие	7.825	4.695	.252	.099
	Фамилна анамнеза	3.304	3.217	.101	.307
	Продължителност на болестта	-.281	.152	-.174	.067
Стъпка 3	(Константа)	27.499	5.862		.000
	Усложнения в ранното биологично развитие	6.100	3.037	.196	.047
	Фамилна анамнеза	3.131	3.185	.096	.328
	Продължителност на болестта	-.285	.151	-.176	.062
Стъпка 4	(Константа)	31.214	4.481		.000
	Усложнения в ранното биологично развитие	6.961	2.907	.224	.018
	Продължителност на болестта	-.283	.151	-.175	.064

*Зависима променлива: продължителност на хоспитализация; F(5)=2.08, p=.074, R²= .093

Таблица 31. Логистична регресия – предиктори за продължителност на хоспитализация от значими клинични характеристики от факторния анализ

Липсата на съдействие ($p=.022$), както и терапия единствено с орални антипсихотици ($p=.015$) на T1 (при постъпване), увеличават продължителността на хоспитализацията, докато лечението с атипични антипсихотици ($p=.021$) е свързано с по-кратка продължителност (Табл.32).

		B	Std. Error	Beta	P
1	(Константа)	32.531	4.435		.000
	Клозапин (да)	.713	3.531	.019	.840
	Недоброволна хоспитализация (да)	3.787	3.786	.105	.320
	Липса на придържане към терапия	8.800	3.792	.251	.022
	Антипсихотик (атипичен)	-11.165	4.744	-.340	.021
	Брой антипсихотици (≥ 2)	-2.999	3.949	-.089	.449
	Форма на медикманета (перорален)	10.761	4.333	.329	.015

*Зависима променлива: продължителност на хоспитализация, $F(6)=3.77$, $p=.002$, $R^2=.183$

Таблица 32. Логистична регресия – предиктори за продължителност на хоспитализация според провеждано лечение

5. Дефиниция за ремисия

Според критерии за постигане на само „леки симптоми“ с резултат по малко или равно на 3 на айтеми от скалата за психопатология PANSS, отговарящите на този критерий са само 10,2 % (N=11).

VI. Резултати след проспективно едногодишно проследяване (Т3)

1. Характеристики на извадката на Т3

При проследяване след една година са оценени 89,8 % от първоначално изследваните пациенти. Причините за отпадането на лицата са показани в Табл. 33. Поради времевата рамка (2019 – 2021г.) и проследяването в периода на КОВИД-19 пандемична обстановка и в условия на ограничителни мерки част от пациентите бяха проследени дистанционно.

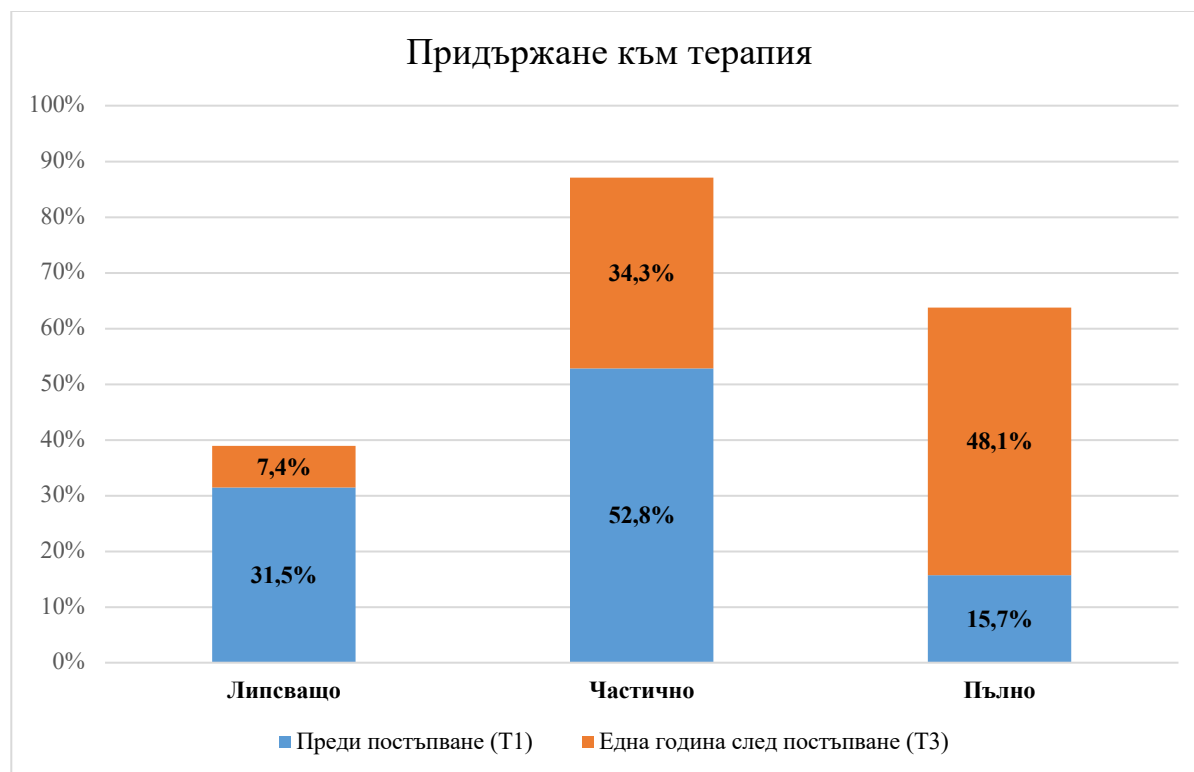
	Включени пациенти
Пациенти, включени на Т1	108 (100%)
Пациенти, включени на Т2	108
Проследени пациенти	
Неоткрити	4 (3,7%)
Отказали контакт	6 (5,5%)
Починали	1 (0,9%)
Общо на Т3	97 (89,8%)

Таблица 33. Включени пациенти на Т3 и причини за отпадането им една година след хоспитализация

1.1. Клинични характеристики на проследените пациенти – провеждано лечение и промяна спрямо Т1 и Т2

С близо 10 % се намалява дялът на безработните пациенти една година след хоспитализация (от 87% на 77,8%), но тези данни трябва да се интерпретират внимателно предвид броя на отпадналите пациенти и минималната разлика в наетите на пълен и почасов работен ден спрямо Т1. Почти равен е броят на пациентите, които са имали нужда от хоспитализация в проспективния едногодишен период, и тези, които не са постъпвали за стационарно лечение.

При сравнение на придържането към лечение при постъпване за хоспитализация и една година след това са наблюдавани статистически значими различия (Fisher Exact test , $p < .001$) като се намалява дела на пациентите с липсващо съдействие за сметка на пълното придържане към терапия (Фиг.31).



Фигура 31. Придържане към терапия при постъпване за болнично лечение (T1) и една година след това (T3)

На Табл.34 са обобщени данните от провежданото лечение една година след изписване и съответните разлики спрямо лечението при постъпване и изписване от болница.

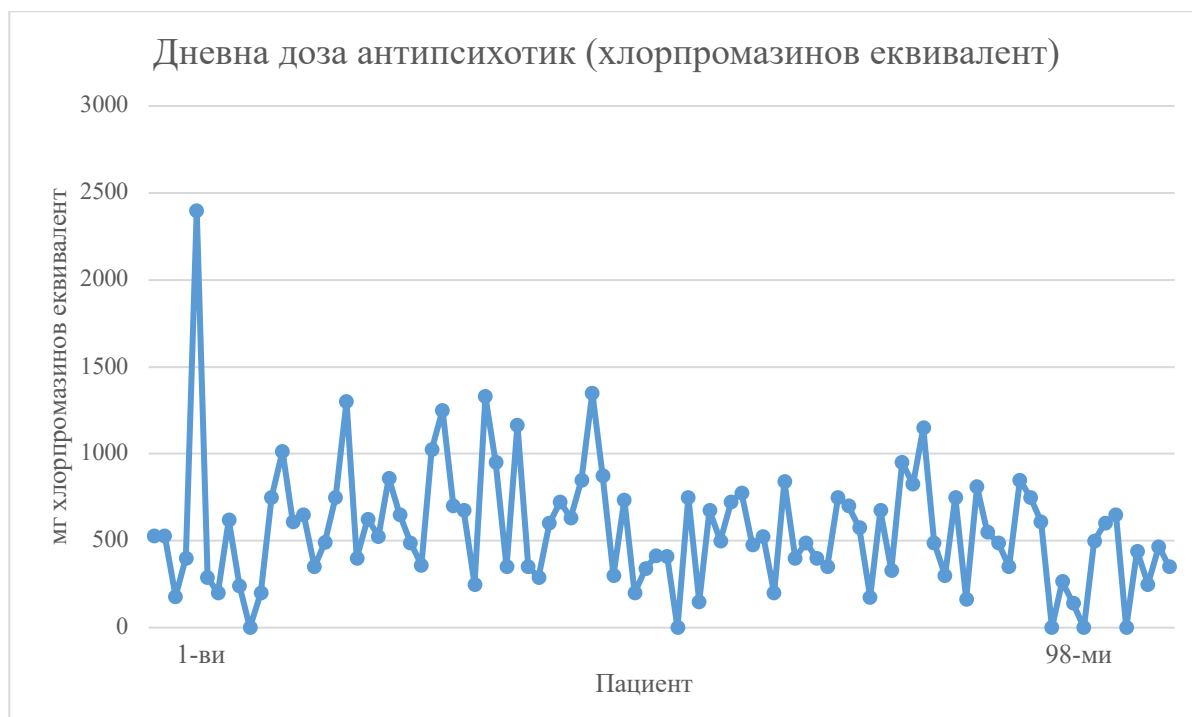
Дневната доза, измерена в хлорпромазинов еквивалент, има неправилно разпределение, като варира от 0 до 2400 мг сред проследените пациенти. Тя корелира единствено с един от използваните клинични инструменти: клиничното впечатление на тежестта на боледуване. Колкото по-висока е тази оценка, толкова по-голяма доза антипсихотик получава пациентът ($r_s = .218$, $p = .032$), (Фиг.32).

Клинични характеристики на T3 (провеждано лечение)	Средна стойност \pm SD или дял (%)	Разлика спрямо T1	Разлика спрямо T2
Дневна доза (в хлорпромазинов еквивалент)	500 (медиана) 555.3 \pm 369.95 (средна стойност)		
Професионална ангажираност Не Пълно работно време Непълно работно време	84 (77.8%) 8 (7.4%) 5 (4.6%)	p<.001*	
Брой хоспитализации след изписване Не Да	0.74 \pm 0.99 48 (44.4%) 49 (45,4%)		
Вид антипсихотик Типичен Атипичен И двете Без терапия	6 (5.6%) 43 (39.8%) 44 (40.7%) 4 (3.7%)	p=.001*	p<.001*
Клозапин Не Да	58 (53,7%) 39 (36.1%)	$\chi^2(1)=31.48,$ p<.001	$\chi^2(1)=66.577,$ p<.001
Брой антипсихотици Нито един 1 2 3 >3	4 (3.7%) 32 (29.6%) 50 (46.3%) 11 (10.2%) 0 (0%)	p=.004*	p=.004*
Форма на медикамента Перорална Депо Без терапия Комбинация	43 (39.8%) 8 (7.4%) 4 (3.7%) 42(38.9%)	p<.001*	p<.001*
Общо	97 (89.8%)		

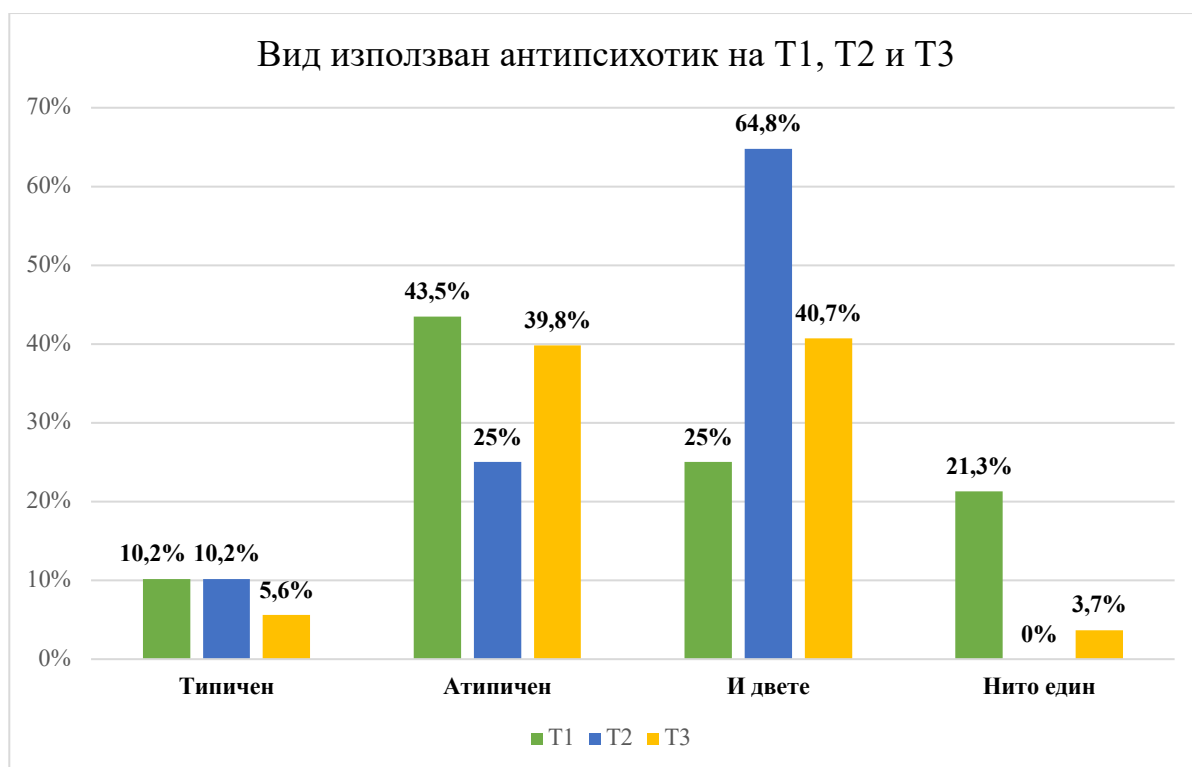
*Fisher Exact test

Таблица 34. Провеждано лечение една година след постъпване за болнично лечение (T3) и разлики спрямо T1 и T2

Статистически значими различия между различните времеви точки на проследяването са установени при всички показатели за провеждано лечение: вид антипсихотик (Фиг.33), провеждане на лечение с клозапин (Фиг.34), брой (Фиг.35) и форма (Фиг.36) на използваните медикаменти.



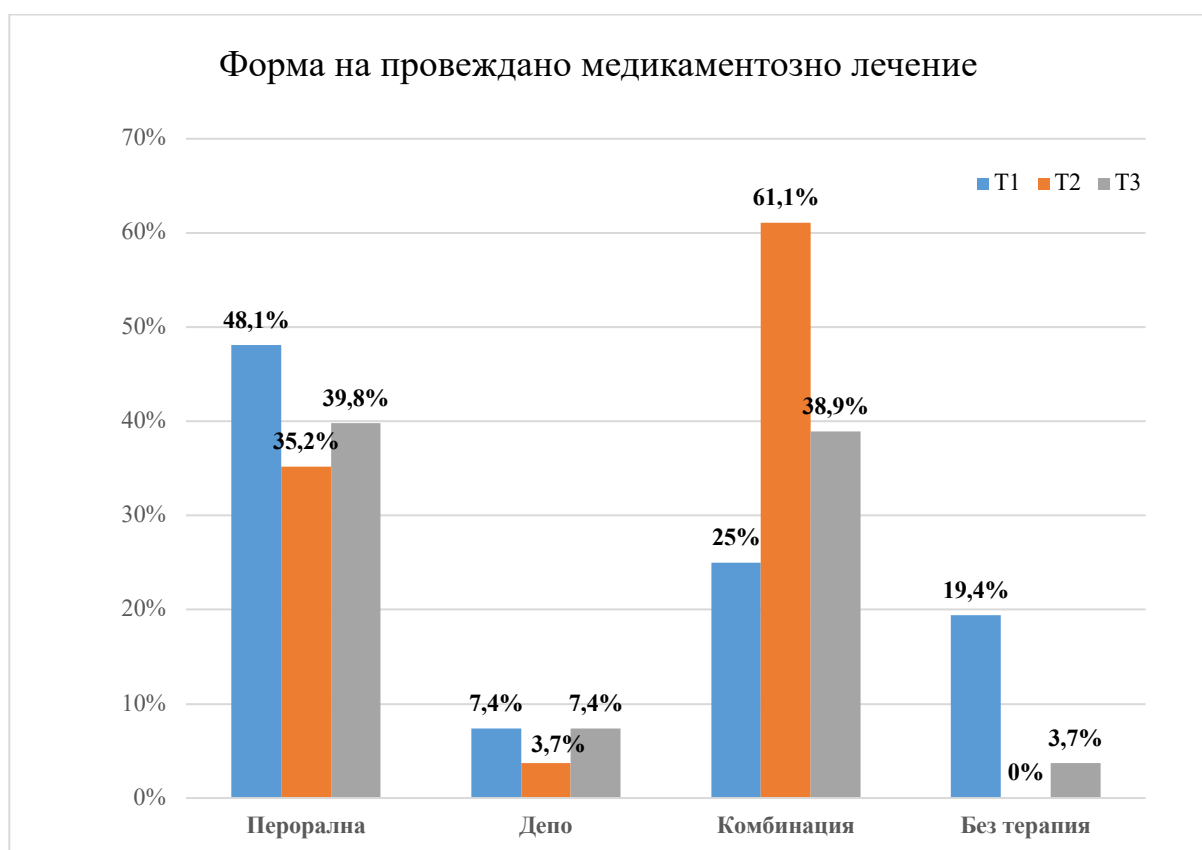
Фигура 32. Дневна доза антипсихотик, измерен в хлорпромазинов еквивалент, една година след постъпване за болнично лечение (Т3)



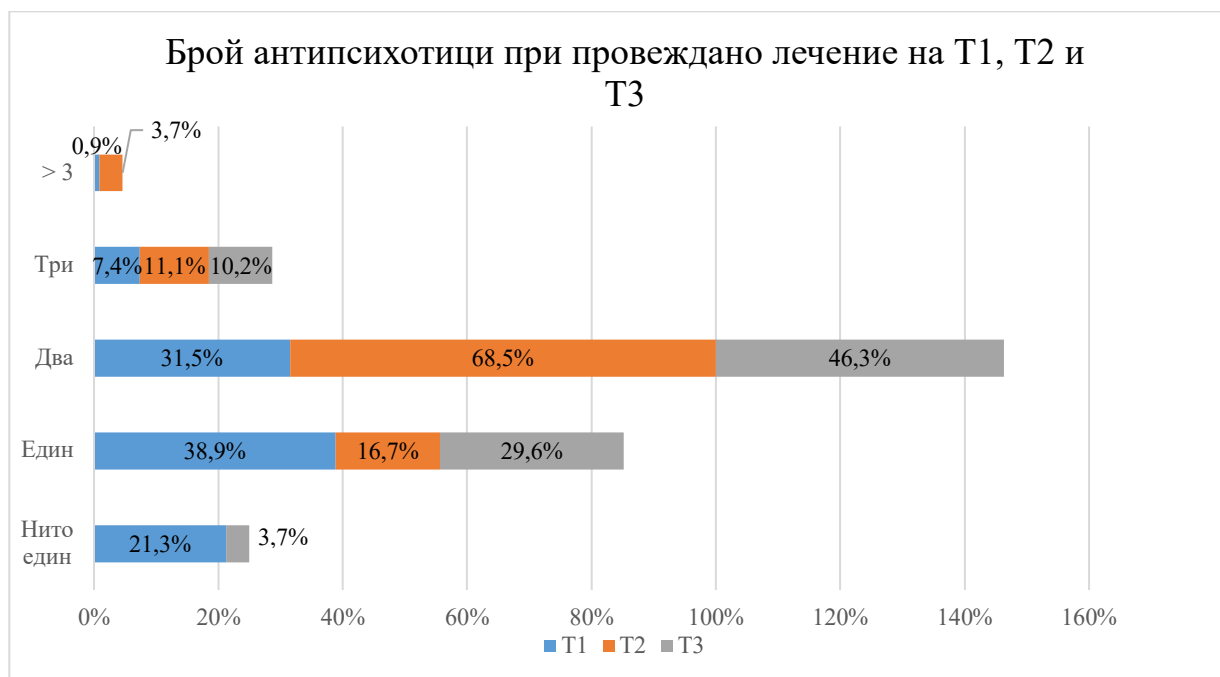
Фигура 33. Вид използван антипсихотик в трите времеви точки на изследване – Т1, Т2 и Т3



Фигура 34. Процентно разпределение на приемащите клозапин в трите времеви точки на изследване – T1, T2 и T3



Фигура 35. Форма на провеждано медикаментозно лечение в трите времеви точки на изследване – T1, T2 и T3



Фигура 36. Брой антипсихотици, използвани в медикаментозното лечение в трите времеви точки на изследване – T1, T2 и T3

1.2 Клинични измерители на T3 и промяна спрямо T1 и T2

Средните стойности на изследваните клинични измерители, както и разликите им спрямо постъпване и изписване от болница са обобщени на Табл.35.

- Психопатологията е значимо по-ниска спрямо T1 ($z = -8.29$, $p < .001$, $r = -0.84$), докато различия спрямо изписването не се наблюдават ($t(96) = -.300$, $p = .765$). Това се наблюдава както за отделните субскали, включени в скалата, така и за отделните компоненти в 5-факторния модел.
- Промяната в негативната симптоматика спрямо T1 е значима ($z = -5.05$, $p < .001$, $r = -0.51$). В сравнение с изписването обаче има значително повишаване на негативните симптоми в T3 в сравнение с T2, ($z = -2.45$, $p = .015$, $r = -0.25$). При по-задълбочено изследване се установява, че това увеличение е за сметка на субскалите афективно изравняване ($p = .001$) и амотивация/апатия ($p = .046$).
- Подобна промяна е наблюдавана и при измерване на агресията. Има значително намаляване на агресията спрямо T1 ($z = -6.57$, $p < .001$, $r = -0.66$). Въпреки това при проследяване след година има значително увеличаване на агресията на T3 спрямо тази при изписване ($z = -4.260$, $p < .001$, $r = -0.43$), (Фиг.37).
- Установени са значимо по-ниски стойности на клиничното впечатление за тежестта (CGI-S) на T3 спрямо T1, ($z = -7.09$, $p < .001$, $r = -0.72$). Няма статистически

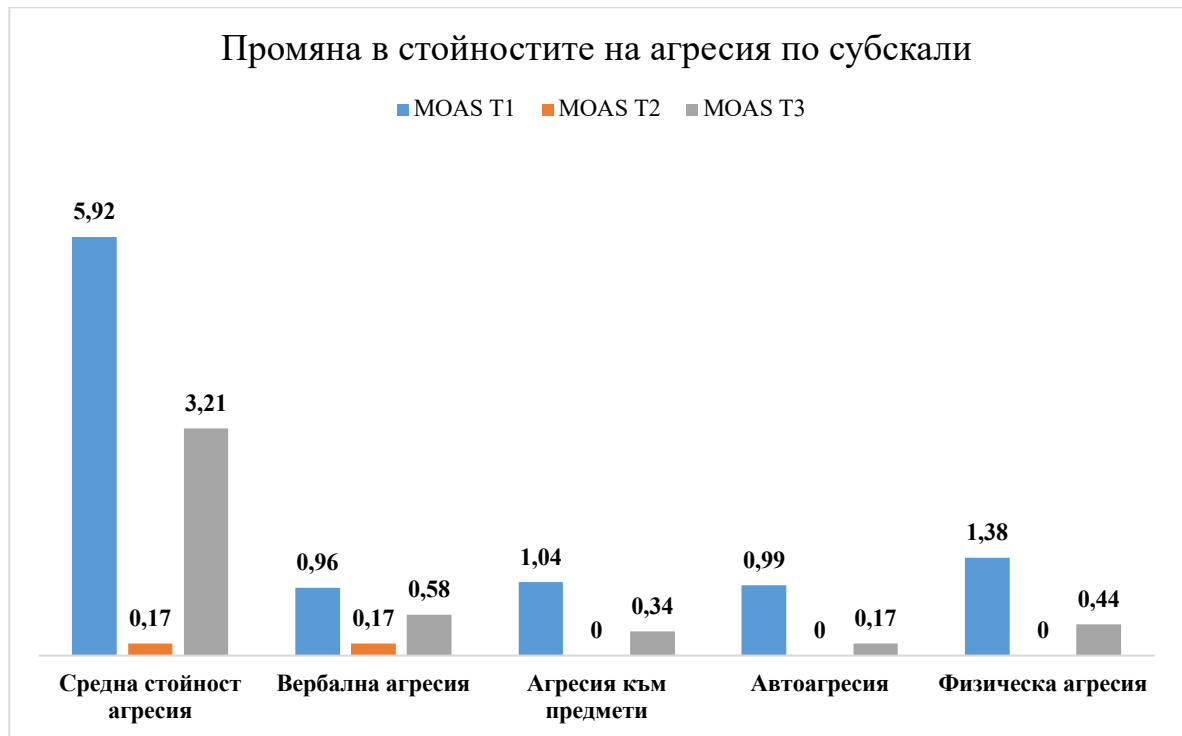
Клинични характеристики на Т3	Средна стойност ± SD или дял (%)	Разлика спрямо Т1	Разлика спрямо Т2
Психопатология (PANSS)	87.06 ± 16.6	M=112.86, p<.001	M=86.02, p=.765*
Позитивна субскала	17.75 ± 4.8	27.2, p<.001*	17.54, p=.260*
Негативна субскала	28.6 ± 5.7	31.49, p<.001*	27.73, p=.075*
Обща психопатология	40.71 ± 8.4	54.17, p<.001	40.61, p=.764
5-факторен модел			
Позитивна симптоматика	17.6 ± 4.4	24.22, p<.001*	17.74, p=.969*
Негативна симптоматика	28.9 ± 6.6	33.53 p<.001*	28.06, p=.392*
Дезорганизация	22.9 ± 5.3	28.33, p<.001	22.94, p=.754
Мания	7.5 ± 3.4	14.16, p<.001	7.79, p=.706
Депресия	10.1 ± 3.3	12.62, p<.001	9.35, p=.395
Негативна симптоматика (SANS)	84.31 ± 17.3	M=89.09, p<.001	M=78,32, p=.015
Афективно изравняване	25.63 ± 5.9	26.95, p<.001	24.47, p=.001
Алогия	12.85 ± 3.5	15.64, p<.001	12.42, p=.385
Амотивация/апатия	12.77 ± 4.1	14.56, p<.001	12.07, p=0.46
Анхедония/асоциалност	21.09 ± 3.8	21.69, p=.027	20.78, p=.133
Внимание	8.80 ± 2.5	10.87, p<.001	8.58, p=.749
Агресия (MOAS)	1.0 ± 3.2	M=5.97, p<.001	M= 0.03, p<.001
Вербална	0.29 ± 0.6		
Към предмети	0.1 ± 0.3		
Автоагресия	0.03 ± 0.2		
Физическа	0.1 ± 0.4		
Функциониране (GAF)	42.62 ± 11.5	M=25.06, p<.001	
Тежест на заболяването (CGI-S)	4.26 ± 1.0	M=5,27, p<.001	M=4,27, p=.742
1 (норма)	0 (0%)		
2 (на границата с психично заболяване)	5 (4.6%)		
3 (леко болен)	17 (15.7%)		
4 (умерено болен)	30 (27.8%)		
5 (значително болен)	39 (36.1%)		
6 (тежко болен)	5 (4.6%)		
7 (сред най-тежко болните пациенти)	1 (0.9%)		

*Paired samples t-test; Всички останали – Wilcoxon Signed Ranks Test

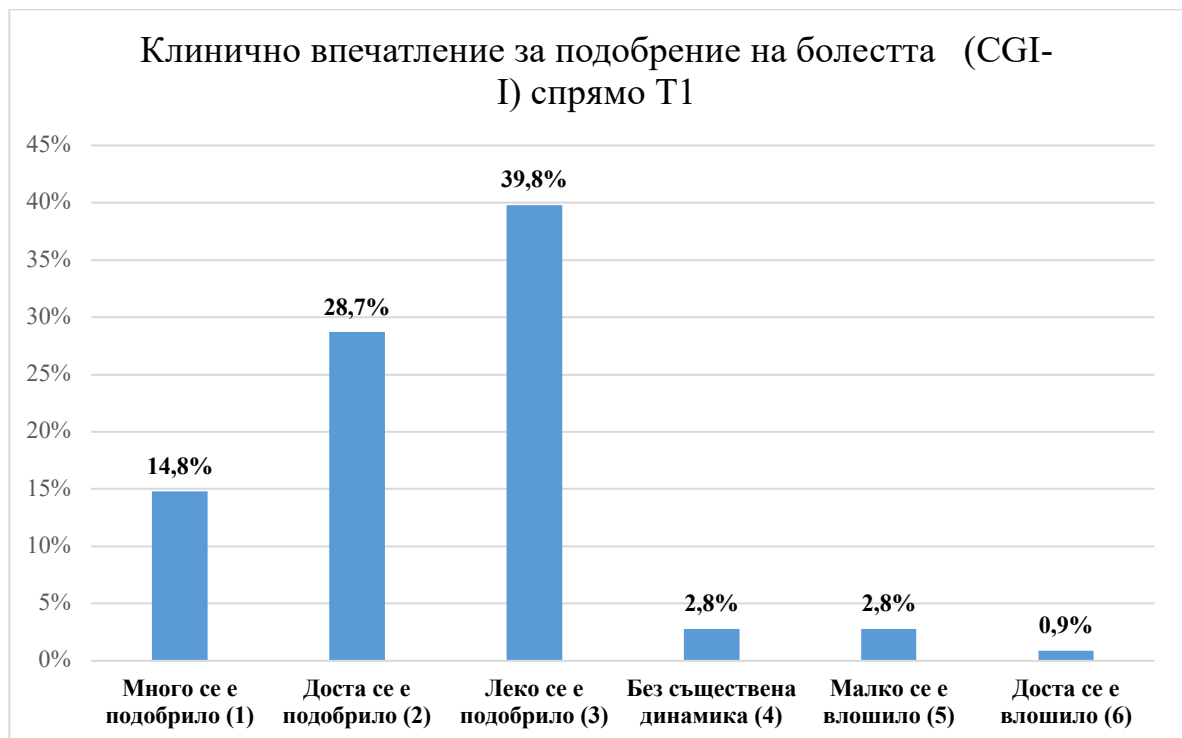
Таблица 35. Средни стойности на клинични измерители една година след постъпване за болнично лечение (Т3) и разлики спрямо Т1 и Т2

значима разлика между тежестта на общото клинично впечатление между Т2 и Т3.

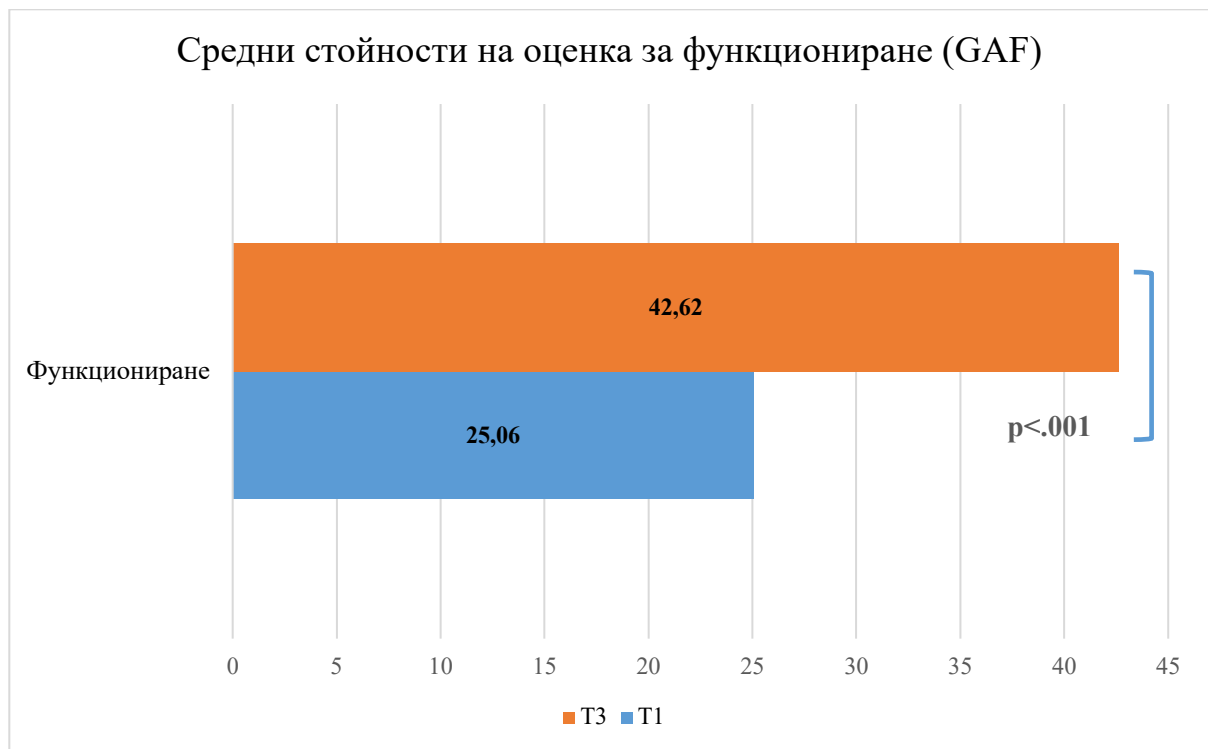
- Няма статистически значими разлики по отношение на клиничното впечатление за подобрението при изписване (M=2.33) и една година след това (2.47 ± 0.98), p=.438, (Фиг.38).
- Има значимо покачване на оценката за функциониране (GAF) в Т3 спрямо Т1 (z=-8.01, **p<.001**, r= - 0.81), (Фиг.39).



Фигура 37. Средни стойности на оценка на агресията по субскали в трите времеви точки на изследване – T1, T2 и T3



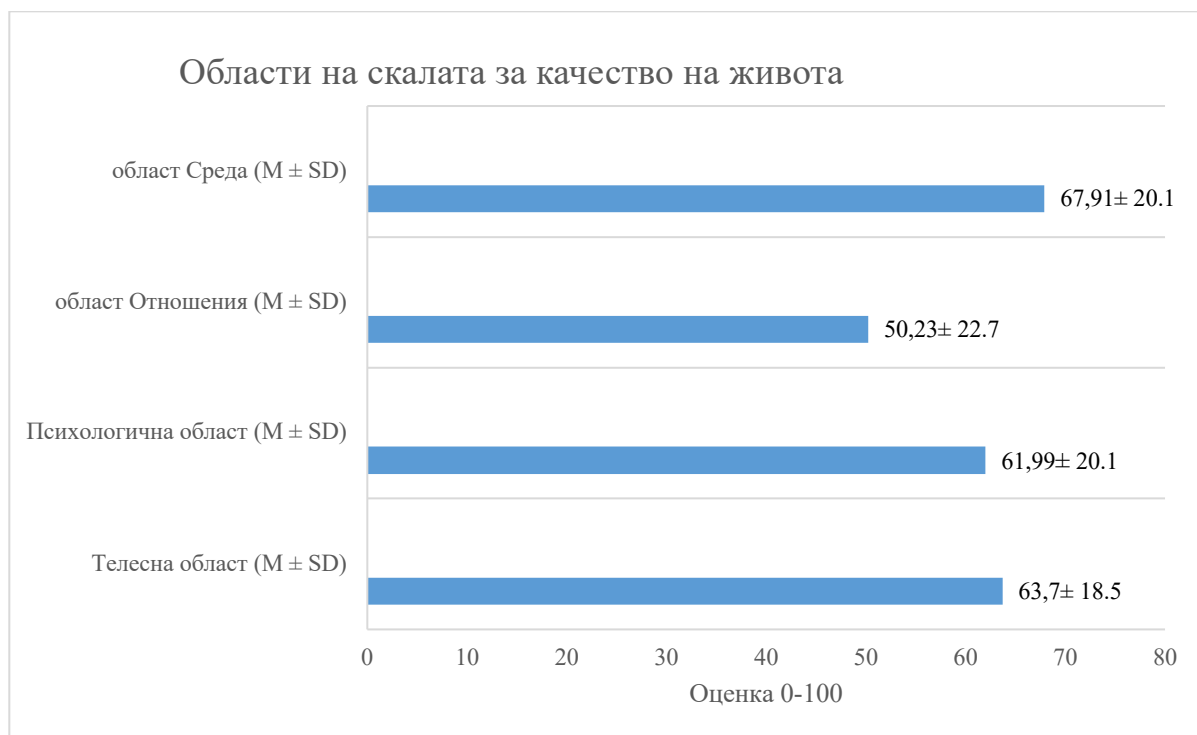
Фигура 38. Клинични впечатление за подобрението на болестта една година след постъпване за болнично лечение (T3) спрямо T1



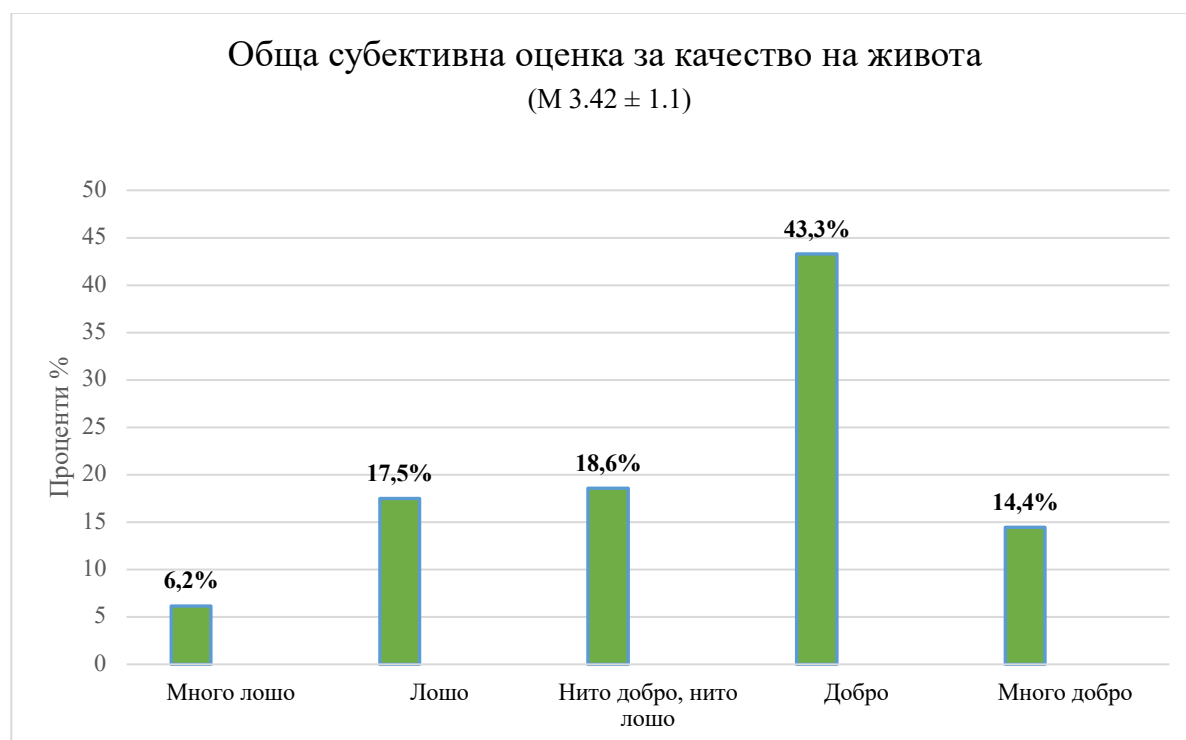
Фигура 39. Средни стойности на оценка на функционирането при постъпване за болнично лечение (T1) и една година след това (T3)

1.3 Качество на живота

Като скала за оценка на субективното възприемане на качеството на живота е използвана кратката версия на въпросника на Световната здравна организация (СЗО) за оценка на качество на живота. Средните стойности на четирите изследвани области са обединени във Фиг.40, а разпределението спрямо съответните оценки (от 1 до 5) за общо впечатление за качество на живота и здравето са представени съответно на Фиг.41 и Фиг. 42.



Фигура 40. Средни стойности на субскалите в оценка на качество на живота, измерено чрез WHOQOL-BREF



Фигура 41. Обща субективна оценка за качеството на живота



Фигура 42. Обща субективна оценка за качеството на здравето

Изследвана е корелацията на различните области от качеството на живота с използваните клинични измерители за отговор (Табл.36):

- Психопатологията корелира значимо с психологичната област ($r_s = -.204$, $p = .045$), областите отношения ($r_s = -.237$, $p = .019$) и среда ($r_s = -.226$, $p = .026$), както и с общата оценка на качество на живота ($r_s = -.285$, $p = .005$).
- Функционирането е в положителна връзка с област среда ($r_s = .223$, $p = .028$) и с общото субективно качество на живота ($r_s = .261$, $p = .010$).
- Клиничното впечатление за тежестта корелира негативно с област среда ($r_s = -.233$, $p = .022$) и общото субективно качество на живота ($r_s = -.227$, $p = .026$).
- Клиничното впечатление на подобрението е свързано с телесната ($r_s = -.207$, $p = .042$) и психологичната област ($r_s = -.222$, $p = .029$).

			Субскала а тяло	Субскала а психика	Субскала отношени я	Субскала а среда	Обща субективна оценка за качество на живота	Обща субективна оценка за качеството на здравето
Коефициент на Spearman	Общ скор PANSS на ТЗ	Коефициент на корелация	-.157	-.204*	-.237*	-.226*	-.285**	-.111
		p	.125	.045	.019	.026	.005	.280
		N	97	97	97	97	97	97
	GAF на ТЗ	Коефициент на корелация	.174	.197	.165	.223*	.261**	.099
		p (S	.087	.053	.106	.028	.010	.337
		N	97	97	97	97	97	97
	CGI-S на ТЗ	Коефициент на корелация	-.094	-.072	-.133	-.233*	-.227*	-.122
		p	.362	.484	.192	.022	.026	.233
		N	97	97	97	97	97	97
	CGI-I наТЗ	Коефициент на корелация	-.207*	-.222*	-.162	-.143	-.137	-.119
		p	.042	.029	.114	.162	.182	.244
		N	97	97	97	97	97	97

Таблица 36. Корелация между области на качеството на живота с клинични измерители на ТЗ

2. Предиктори от провеждано лечение

Чрез множествен регресионен модел с променливи вид на провеждано медикаментозно лечение на ТЗ се установиха предиктори за всеки един от клиничните измерители за отговор - психопатология, негативна симптоматика, агресия, функциониране, тежест и подобрение на клинично впечатление (Табл. 37):

- Лечение с клозапин (**p=.032**), както и наличието на хоспитализация (**p=.007**) в едногодишния период след изписване са свързани с по-високи нива на психопатология. Наличието на съдействие (**p=.015**) и професионалната ангажираност (**p<.001**) са свързани с по-ниски нива на психопатология. Моделът обяснява близо 36 % от вариацията за този конструктор ($F(7) = 7.10, p < .001, R^2 = .358$).
- Асоциирана с по-ниски стойности на негативна симптоматика е професионалната ангажираност (**p<.001**) ($F(7) = 6,256, p < .001, R^2 = .330$).
- Придържането към терапията е позитивен предиктивен фактор за ниски нива на агресия (**p<.001**), докато наличието на хоспитализация в проследявания период е

с гранични нива на значимост за по-високо агресивно поведение (**p=.047**) ($F(7) = 4,631, p < .001, R^2 = .267$).

- Приемът на клозапин е свързан с по-ниско функциониране (**p=.042**), както и предходни хоспитализации в миналата една година (**p=.002**). Придържането към терапията и професионална ангажираност подобряват функционирането (**p<.001**). ($F(7) = 13,811, p < .001, R^2 = .521$).
- Факторите, имащи отношение за клиничното впечатление за тежестта на болестта, са същите както при функциониране – съответно лечение с клозапин (**p=.023**) и предходна хоспитализация (**p=.028**) са свързани с по-висока оценка, докато позитивни предиктивни фактори са придържане към терапия (**p=.002**) и професионална ангажираност (**p<.001**) ($F(7) = 10,959, p < 0.001, R^2 = .463$).
- Професионалната ангажираност (**p=.016**) и придържането към терапия (**p=.011**) увеличават възможността за по-ниски оценки по скалата за подобрене на клинично впечатление – съответно увеличават подобренето ($F(7) = 3,433, p = .003, R^2 = .213$).

Предиктори – провеждано лечение на ТЗ	Зависима променлива: психопатология (PANSS)				Зависима променлива: негативна симптоматика (SANS)				Зависима променлива: агресия (MOAS)			
	B*	SE	Beta (β)	p	B*	SE	Beta (β)	p	B*	SE	Beta (β)	p
(Константа)	100.04	5.474		.000	87.498	5.828		.000	5.191	1.132		.000
Клозапин (да)	7.583	3.481	.225	.032	4.151	3.705	.118	.266	.846	.720	.130	.243
Проф. ангажираност (да)	- 15.230	4.283	-.314	.001	- 21.191	4.559	-.420	.000	-.318	.886	- .034	.721
Хоспитализация (да)	8.320	2.996	.252	.007	6.117	3.189	.178	.058	1.250	.620	.196	.047
Придръжане към терапия	- 14.634	5.913	-.244	.015	-5.287	6.295	-.085	.403	-5.190	1.223	- .447	.000
Антипсихотик (атипичен)	-3.644	4.375	-.110	.407	-7.598	4.657	-.220	.106	.499	.905	.078	.583
Брой антипсихотици (>/= 2)	-3.590	3.991	-.105	.371	-1.310	4.248	-.037	.759	-.592	.825	- .089	.475
Форма на медикманета (перорален)	-2.006	4.034	-.060	.620	2.110	4.295	.061	.624	-.468	.835	- .073	.577
Предиктори – провеждано лечение на ТЗ	Зависима променлива: функциониране (GAF)				Зависима променлива: тежест на клинично състояние (CGI-S)				Зависима променлива: подобрение на клинично състояние (CGI-I)			
	B*	SE	Beta (β)	p	B*	SE	Beta (β)	p	B*	SE	Beta (β)	p
(Константа)	29.410	3.269		.000	5.336	.306		.000	3.213	.358		.000
Клозапин (да)	-4.290	2.078	-.184	.042	.448	.194	.218	.023	.241	.228	.121	.293
Проф. ангажираност (да)	13.956	2.557	.417	.000	-1.106	.239	-.374	.000	-.690	.280	-.241	.016
Хоспитализация (да)	-5.576	1.789	-.244	.002	.373	.167	.185	.028	.354	.196	.182	.074
Придръжане към терапия	14.192	3.531	.342	.000	-1.047	.330	-.286	.002	-1.011	.387	-.285	.011
Антипсихотик (атипичен)	3.890	2.612	.169	.140	-.319	.244	-.157	.195	-.047	.286	-.024	.870

Брой антипсихотици (≥ 2)	2.083	2.383	.088	.384	-.152	.223	-.073	.497	-.054	.261	-.027	.836
Форма на медикамента (перорална)	-.389	2.409	-.017	.869	-.230	.225	-.113	.311	.136	.264	.069	.608

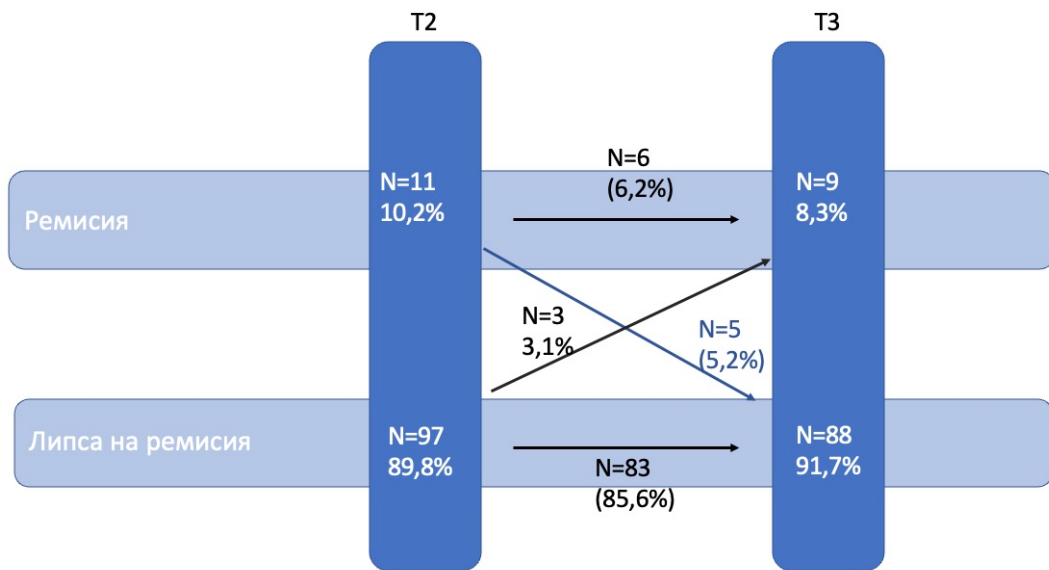
Таблица 37. Множествена линейна регресия – предиктори от провеждано лечение за психопатология, негативна симптоматика, агресия, функциониране, тежест и подобрене на клиничното състояние

3. Предиктори за терапевтичен отговор на ТЗ

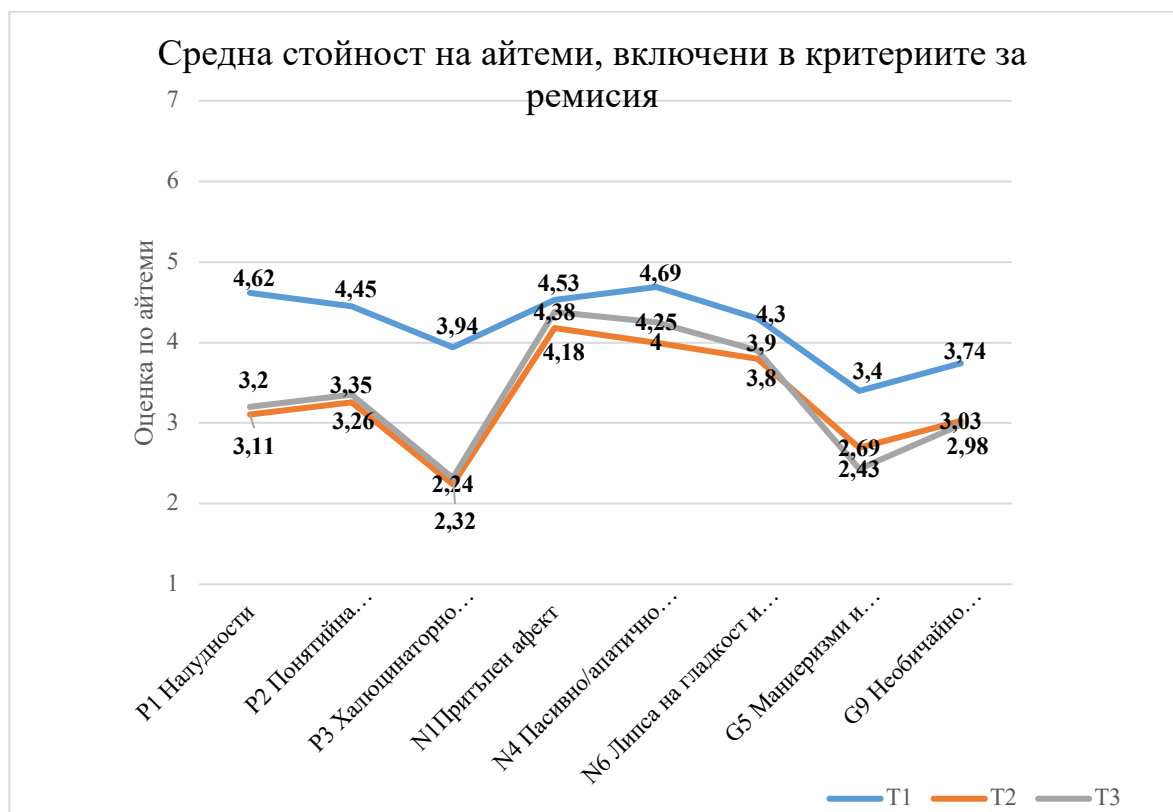
3.1 Дефиниция за терапевтичен отговор

Към вече описаните уравнения за промяна на психопатология (Δ PANSS (%) $\geq 25\%$), както и подобрене на клиничното впечатление ($CGI-I = 1 \div 3$) и намаляване на тежестта на болестта (Δ CGI-S ≥ 1) се добавя и оценка на функционирането (повишаването му с поне 10 точки по скалата за глобално функциониране (GAF)) с цел обхващане на повече области, включени в изхода от болестта.

Според използването на критерии за постигане на само „леки симптоми“ с резултат по малко или равно на 3 на айтеми от скалата за психопатология PANSS, отговарящите на този критерий на ТЗ са само 8,3 % (N=9) (Фиг.43). В хода на проспективното наблюдение може да се направи оценка и с включване на времеви критерий – запазване на такива нива на симптоматика поне 6 месеца. От изследваните пациенти само 6 (5,53%) покриват това условие, като в съзвучие с динамичния ход на болестта 3-ма пациенти от ТЗ, които при изписването не са били оценени „в ремисия“, достигат това ниво на психопатология в проспективния период (Фиг.44).



Фигура 44. Промяна на статуса на ремисия от изписването (T2) до проспективното проследяване след 1 година (T3)



Фигура 43. Средна стойност на айтеми, включени в критериите за ремисия в трите времеви точки на изследване – T1, T2 и T3

3.2 Предиктори – социодемографски фактори и клинични характеристики

3.2.1 Психопатология

61,1 % (N= 58) от проследените пациенти задържат подобрене на психопатологията с поне 25 % една година след изписване. Не се установиха значими предиктори от социодемографските фактори.

При търсене на предиктори за промяна в психопатология на ТЗ, компонентите Ход и продължителност на болестта (**p=.001**, OR=.432) и Опасно боледуване са значими (**p=.040**, OR=.605), (Табл.38)

Наличието на агресия (**p=.038**, OR=.385) в миналото, ход на болестта без пълноценни ремисии между епизодите (**p=.014**, OR=.144), намаляват шанса за постигане на подобрене по психопатология (Табл.39).

От променливите от провежданото лечение като предиктори за промяна в психопатологията се идентифицира наличието на хоспитализация в проспективния период, която увеличава шанса за промяна 4,08 пъти (**p=.007**), както и лечение с клозапин (**p=.028**, OR=3.672) (Табл. 40).

*Зависима променлива: промяна на психопатология на ТЗ		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Стъпка 1 ^a	Телостроенеж	-.150	.244	.379	1	.538	.861
	Невроразвитиен компонент/наследственост	-.300	.232	1.673	1	.196	.741
	Ход и продължителност на болестта	-.929	.273	11.583	1	.001	.395
	Опасно боледуване	-.524	.255	4.203	1	.040	.592
	Суицидност/телесна коморбидност	.040	.238	.028	1	.866	1.041
	Начало на болестта-острота, преципитиращи фактори	.390	.247	2.500	1	.114	1.477
	Форма/начало на болестта	.149	.236	.399	1	.528	1.161
	Константа	.593	.245	5.832	1	.016	1.809
	Форма/начало на болестта	.142	.235	.367	1	.545	1.153
	Константа	.594	.245	5.884	1	.015	1.811

Стъпка 6 ^a	Ход и продължителност на болестта	- .860	.261	10.895	1	.001	.423
	Опасно боледуване	-.503	.245	4.222	1	.040	.605
	Константа	.559	.238	5.520	1	.019	1.749
R ² =0.179 (Hosmer-Lemeshow), 0.222 (Cox-Snell), 0.301 (Nagelkerke). χ^2 (7)=23.860, p<.001							

Таблица 38. Логистична регресия на клинични характеристики, извлечени от факторен анализ – предиктори за промяна на психопатология на ТЗ

*Зависима променлива: промяна на психопатология на ТЗ		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Стъпка 1 ^a	Ход на болестта (прогредиентен, хроничен)	-1.796	.807	4.955	1	.026	.166
	Продължителност на болестта	-.031	.023	1.806	1	.179	.969
	Агресия (да)	-.792	.557	2.021	1	.155	.453
	Недоброволна хоспитализация (да)	-.395	.552	.512	1	.474	.674
	Константа	3.109	.867	12.864	1	.000	22.395
Стъпка 2 ^a	Ход на болестта (прогредиентен, хроничен)	-1.756	.803	4.783	1	.029	.173
	Продължителност на болестта	-.034	.023	2.217	1	.137	.966
	Агресия (да)	-1.008	.469	4.609	1	.032	.365
	Константа	3.074	.865	12.614	1	.000	21.619
Стъпка 3 ^a	Ход на болестта (прогредиентен, хроничен)	-1.940	.790	6.023	1	.014	.144
	Агресия (да)	-.954	.460	4.309	1	.038	.385
	Константа	2.617	.792	10.918	1	.001	13.696
R ² =0.129 (Hosmer-Lemeshow), 0.169 (Cox-Snell), 0.229 (Nagelkerke). χ^2 (4)=17,611, p=.001							

Таблица 39. Логистична регресия – предиктори за промяна на психопатология на ТЗ от значими клинични характеристики от факторния анализ

*Зависима променлива: промяна на психопатология на ТЗ		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Стъпка 1 ^a	Клозапин (да)	1.301	.593	4.804	1	.028	3.672
	Професионална ангажираност (да)	-.901	.685	1.733	1	.188	.406
	Хоспитализация (да)	1.406	.518	7.370	1	.007	4.081
	Придържане към терапията	-.921	1.232	.559	1	.454	.398
	Антипсихотик (атипичен)	-.583	.697	.700	1	.403	.558
	Брой антипсихотици (>= 2)	-1.288	.692	3.463	1	.063	.276
	Форма на медикамента (перорална)	-.571	.645	.784	1	.376	.565
	Константа	-.016	.916	.000	1	.986	.985
R ² =0.159 (Nagelkerke), 0.201 (Cox-Snell), 0.272 (Hosmer-Lemeshow). $\chi^2(7)=21.786, p=.003$							

Таблица 40. Логистична регресия - предиктори от провеждано лечение за промяна на психопатология на ТЗ

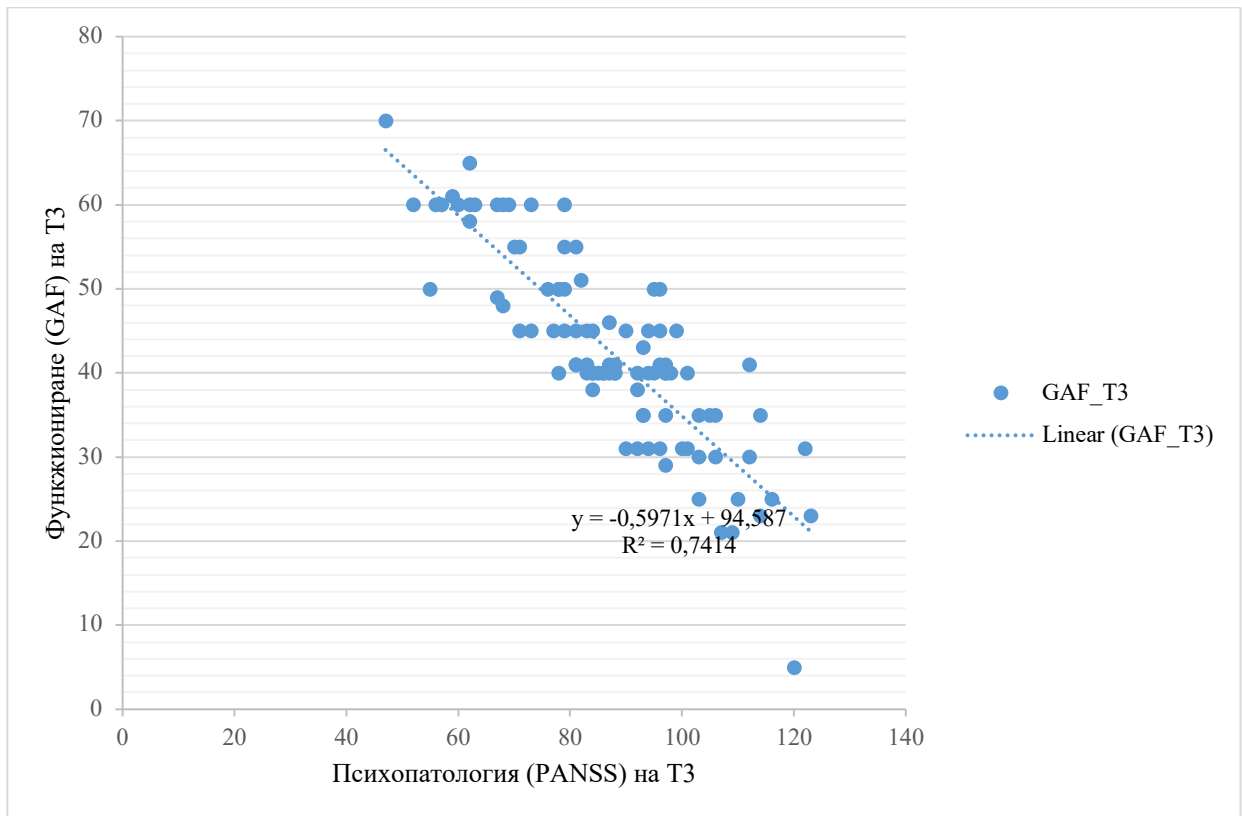
3.2.2 Функциониране

Повече от половината проследени пациенти имат подобрене на функционирането с поне 10 точки при оценка за глобално функциониране GAF (63,9%). Подобно на Т1, функционирането зависи от психопатологията (**p<.001**) и една година след изписване ($F(1)=269.429, p<.001, R^2=.739$), (Фиг. 45).

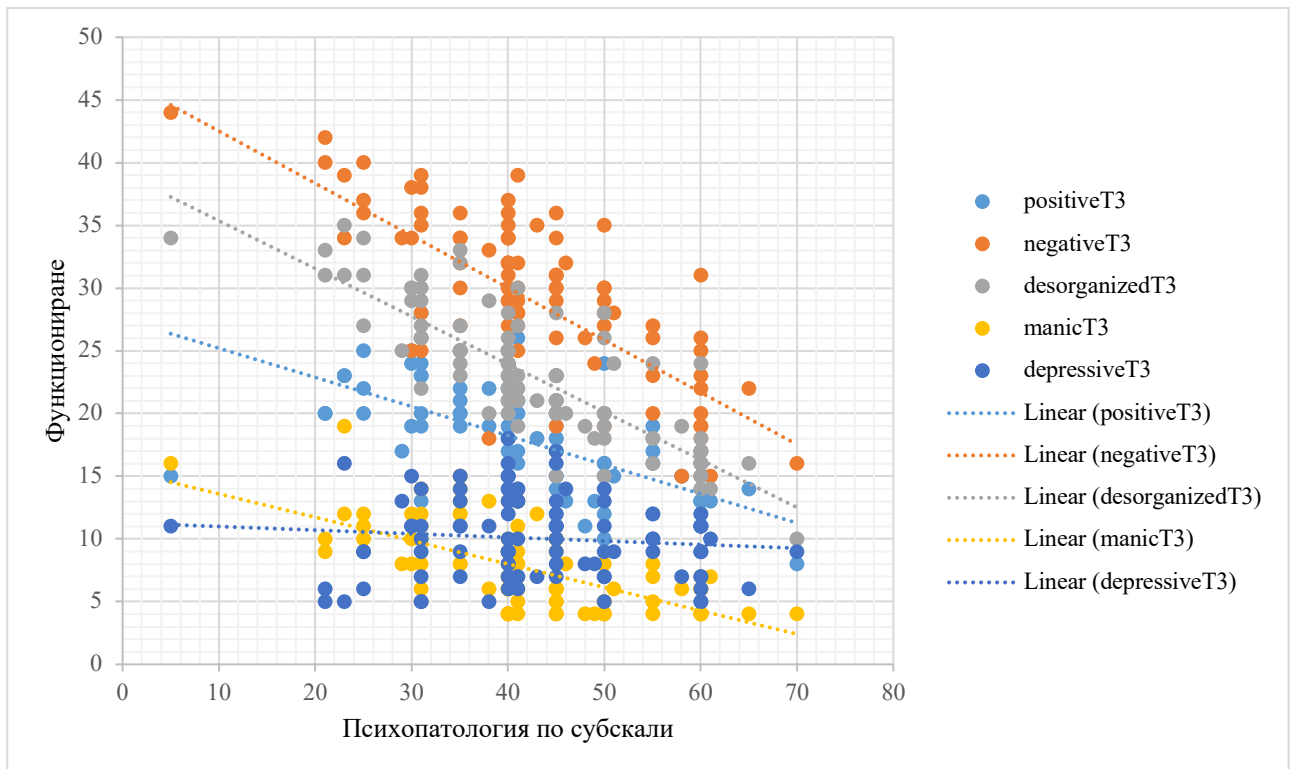
Предиктори за функционирането, обясняващи голяма вариация в модела (76%) ($F(6) = 58,643, p<.001$), са 3 от 5-факторния модел на психопатология: колкото по-големи са оценките по негативния фактор (**p=.001**), дезорганизация (**p<.001**) и мания (**p=.002**), толкова по-ниско е функционирането (Фиг.46, 47).

При търсене на предиктори за промяната, настъпваща във функционирането, единствено факторът дезорганизация запазва значимостта си (**p=.030**), като намалява шанса за попадане в групата на подобрене 0.82 пъти, (Табл. 41).

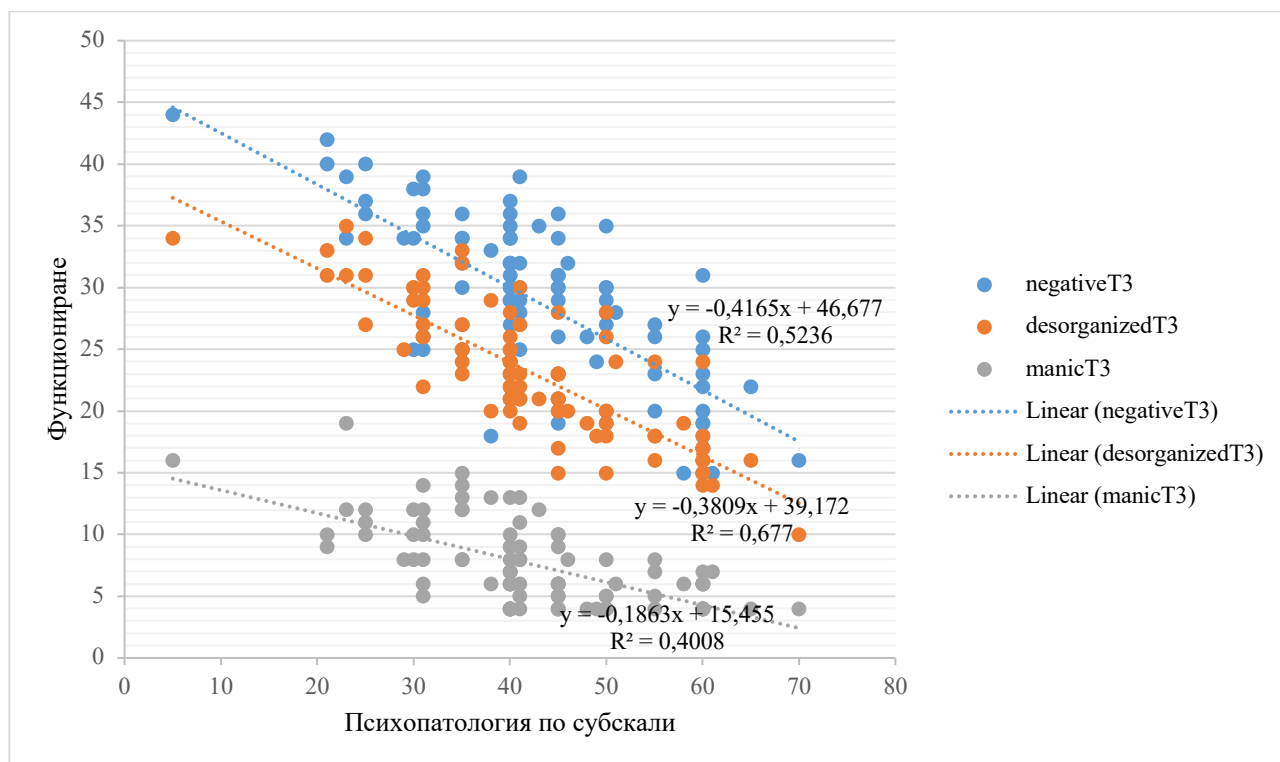
Социодемографските фактори не репрезентират добре модела за промяна на функционирането и не бяха интерпретирани. При регресионен модел с анамнестичните данни за клинични характеристики като предиктори за подобряване на функционирането се явяват компонентите **Ход** и **продължителност на болестта** (**p=.007, OR=.510**) и **Опасно боледуване** (**p=.045, OR=.601**), (Табл. 42).



Фигура 45. Проста линейна регресия – психопатология като предиктор за функциониране на Т3



Фигура 46. Множествена линейна регресия – 5-факторен модел на психопатология като предиктор за функциониране на Т3



Фигура 47. Множествена линейна регресия – значими субскали на психопатология като предиктор за функциониране на ТЗ

*Зависима променлива: промяна във функциониране		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. за EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1 ^a	Позитивна субскала на ТЗ	.027	.083	.742	1.028	.873	1.209
	Негативна субскала на ТЗ	-.016	.061	.789	.984	.874	1.108
	Субскала на дезорганизация на ТЗ	-.196	.090	.030	.822	.688	.981
	Субскала за мания на ТЗ	-.008	.095	.935	.992	.824	1.195
	Субскала за депресия на ТЗ	-.058	.075	.442	.944	.815	1.094
	Константа	6.231	1.830	.001	508.060		
R ² =0.154 (Hosmer-Lemeshow), 0.169 (Cox-Snell), 0.242 (Nagelkerke). χ^2 (5)=17.991, p=.003							

Таблица 41. Логистична регресия – 5-факторен модел на психопатология като предиктор за функциониране на ТЗ

*Зависима променлива: промяна във функциониране		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. за EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1 ^a	Телостроиж	.195	.247	.429	1.216	.750	1.971
	Невроразвитиен компонент/наследственост	-.031	.243	.898	.969	.602	1.562
	Ход и продължителност на болестта	-.728	.266	.006	.483	.287	.813
	Опасно боледуване	-.497	.256	.052	.608	.368	1.005
	Суицидност/телесна коморбидност	.008	.241	.972	1.008	.628	1.618
	Начало на болестта-острота, преципитиращи фактори	-.239	.251	.340	.787	.481	1.287
	Форма/начало на болестта	.447	.289	.122	1.564	.887	2.758
	Константа	1.107	.268	.000	3.026		
Стъпка 6 ^a	Ход и продължителност на болестта	-.673	.248	.007	.510	.313	.830
	Опасно боледуване	-.509	.254	.045	.601	.365	.988
	Константа	1.045	.254	.000	2.843		

R²=0.112 (Hosmer-Lemeshow), 0.126 (Cox-Snell), 0.180 (Nagelkerke). $\chi^2(2)=13.04$, p=.001

Таблица 42. Логистична регресия на клинични характеристики, извлечени от факторен анализ – предиктори за промяна на функционирането

Минала агресия (**p=.014**, OR=.294) и по-голяма продължителност ход на болестта (**p=.039**, OR=.952) намаляват шанса за подобряване на функционирането (Табл. 43).

*Зависима променлива: промяна във функциониране		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. за EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1 ^a	Продължителност на болестта	-0.042	.024	.081	.958	.914	1.005
	Агресия (да)	-1.009	.595	.090	.365	.114	1.170
	Недоброволна хоспитализация (да)	-.287	.563	.610	.750	.249	2.261
	Ход на болестта (хроничен)	-.582	.713	.414	.559	.138	2.260
	Константа	4.713	1.567	.003	111.371		
Стъпка 2 ^a	Продължителност на болестта	-0.044	.024	.065	.957	.913	1.003
	Агресия (да)	-1.170	.504	.020	.310	.115	.834
	Ход на болестта (хроничен)	-.562	.711	.430	.570	.141	2.299
	Константа	4.542	1.529	.003	93.896		
Стъпка 3 ^a	Продължителност на болестта	-0.049	.024	.039	.952	.910	.997
	Агресия (да)	-1.223	.500	.014	.294	.111	.784
	Константа	3.671	.996	.000	39.298		
R ² =0.092 (Nagelkerke), 0.105 (Cox-Snell), 0.150 (Hosmer-Lemeshow). $\chi^2(2)=10.758$, p=.005							

Таблица 43. Логистична регресия – предиктори за промяна на функционирането от значими клинични характеристики от факторния анализ

Не се идентифицират предиктори от провежданото лечение на ТЗ, които да влияят на функционирането.

3.2.3 Клинично впечатление за тежестта

65 % от пациентите в извадката запазват общото клинично впечатление на подобрението една година след изписването. Подобриение на тежестта на клинично

впечатление е наблюдавана при 60,2 % от проследените пациенти на ТЗ. Използвайки 5-факторния модел на психопатология в множествена логистична регресия, се идентифицират факторите дезорганизация ($p=.004$, $OR=.754$) и депресия ($p=.011$, $OR=.815$) като статистически значими за намаляване на възможността за попадане в групата на подобрение според оценка по клинично впечатление за тежестта (Фиг. 44).

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% С.І.за EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1	Позитивна субскала на ТЗ	.058	.081	.474	1.060	.904	1.243
	Негативна субскала на ТЗ	.082	.062	.190	1.085	.960	1.226
	Субскала на дезорганизация на ТЗ	-.283	.097	.004	.754	.623	.912
	Субскала за мания на ТЗ	-.041	.099	.680	.960	.790	1.166
	Субскала за депресия на ТЗ	-.205	.080	.011	.815	.696	.953
	Константа	6.371	1.752	.000	584.577		
R ² =0.187 (Hosmer-Lemeshow), 0.211 (Cox-Snell), 0.293 (Nagelkerke). χ^2 (5)=22.972, $p<.001$							

Таблица 44. Логистична регресия – 5-факторен модел на психопатология като предиктор за подобрение на тежестта на клинично впечатление

От компонентите от факторния анализ за анамнестични данни Компонентът Ход и продължителност на болестта е значим за промяна на тежестта на клинично впечатление ($p<.001$, $OR=.360$). Проведена е последваща логистична регресия с променливите продължителност и ход на болестта. Хроничен ход на болестта намалява шанса за попадане на групата с намалена тежест 0.108 пъти ($p=.037$). Същото се отнася и при увеличаване продължителността на болестта ($p=.008$, $OR=.937$).

Не се установиха фактори от провежданото лечение на ТЗ, които да служат като предиктори за промяната на тежестта на клинично впечатление.

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. за EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1 ^a	Телостроеж	.027	.242	.913	1.027	.639	1.650
	Невроразвитият компонент/наследственост	-3.00	.247	.721	.916	.565	1.486
	Ход и продължителност на болестта	-1.114	.297	.000	.328	.183	.587
	Опасно боледуване	-3.95	.255	.121	.674	.409	1.110
	Суицидност/телесна коморбидност	-.001	.241	.997	.999	.623	1.603
	Начало на болестта- острота, преципитиращи фактори	-.372	.255	.145	.690	.419	1.136
	Форма/начало на болестта	.412	.279	.140	1.510	.874	2.609
	Константа	.963	.270	.000	2.620		
Стъпка 6 ^a	Ход и продължителност на болестта	-1.020	.275	.000	.360	.210	.617
	Опасно боледуване	-.415	.252	.100	.660	.403	1.083
	Константа	.888	.253	.000	2.430		
R ² =0.172 (Hosmer-Lemeshow), 0.197 (Cox-Snell), 0.274 (Nagelkerke). χ^2 (2)=21.269, p<.001							

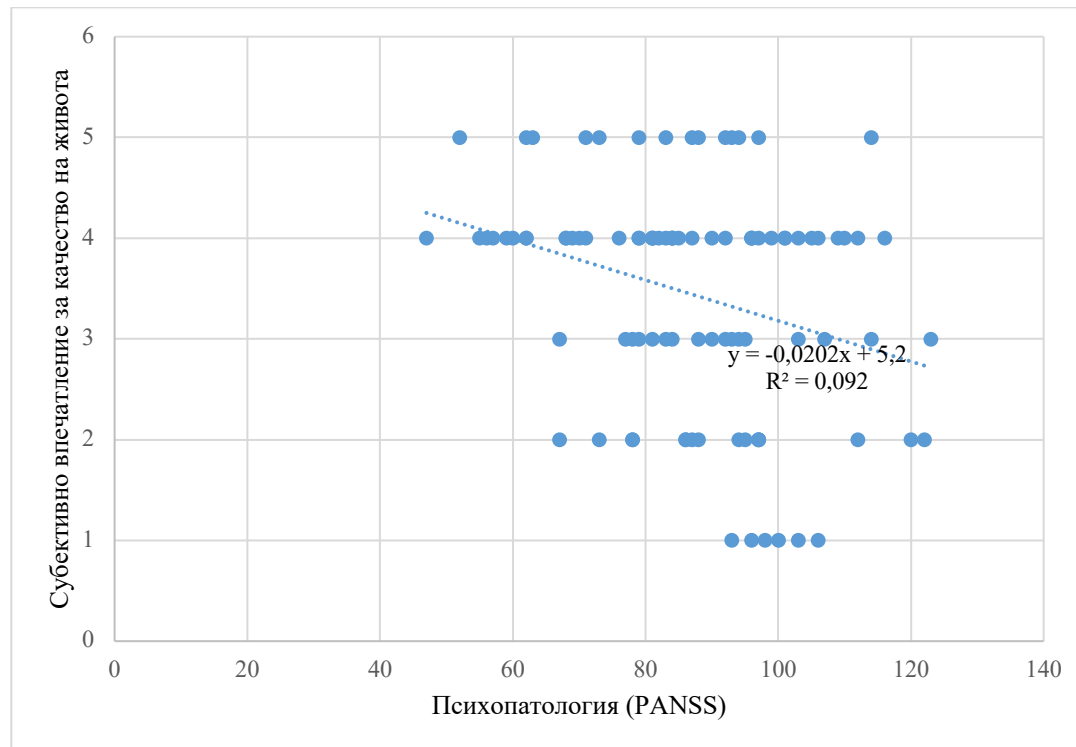
Таблица 45. Логистична регресия на клинични характеристики, извлечени от факторен анализ – предиктори за подобрение на тежестта на клинично впечатление

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. за EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1 ^a	Продължителност на болестта	-.065	.025	.008	.937	.893	.983
	Ход на болестта (хроничен)	-2.221	1.064	.037	.108	.013	.873
	Константа	5.993	2.091	.004	400.591		
R ² =0.156 (Hosmer-Lemeshow), 0.179 (Cox-Snell), 0.249 (Nagelkerke). χ^2 (2)=19.159, p<.001							

Таблица 46. Логистична регресия – предиктори за подобрение на тежестта на клинично впечатлението от значими клинични характеристики от факторния анализ

3.3. Предиктори за качество на живота

Изводимо от влиянието на психопатологията върху функционирането, бе извършена линейна регресия за проверка на хипотезата, че психопатологията е предиктор за субективно оцененото качество на живот. От регресионния модел колкото нивото на психопатология е по-високо, толкова общото впечатление за качество на живота е по-ниско ($p=.003$) ($F(1)=9.571$, $p=.003$, $R^2=.092$), (Фиг. 48). Този модел обаче обяснява малка част от вариацията – под 10 %.



Фигура 48. Проста линейна регресия – психопатология като предиктор за качество на живот

При използването на 5-факторния модел като значими домейни за качеството на живот се идентифицират негативният ($p=.025$) и депресивният ($p=.001$), (Табл. 47).

*Зависима променлива: качество на живот		B	Std. Error	Beta	P
1	(Константа)	5.987	.611		.000
	Позитивна субскала на Т3	-.007	.033	-.026	.842
	Негативна субскала на Т3	-.058	.025	-.338	.025
	Субскала за дезорганизация на Т3	.008	.038	.039	.828
	Скала за мания на Т3	.022	.041	.066	.588
	Субскала за депресия на Т3	-.113	.033	-.330	.001

Таблица 47. Логистична регресия – 5-факторен модел на психопатология като предиктор за качество на живота

При изследване на влиянието на общата психопатологията върху субективната оценка за здравето не се достигат значими нива ($p=.211$) и вариацията на модела намалява до близо 2 % ($R^2=0.016$). От друга страна, регресионен модел с 5-факторния модел на психопатологията установява манийния ($p=.004$) и депресивния домейн ($p=.016$) предиктивни за субективната оценка за качество на здравето.

*Зависима променлива: оценка на здравето		B	Std. Error	Beta	P
1	(Константа)	4.948	.636		.000
	Позитивна субскала на ТЗ	-.048	.034	-.191	.162
	Негативна субскала на ТЗ	-.007	.026	-.039	.799
	Субскала за дезорганизация на ТЗ	-.037	.040	-.174	.356
	Скала за мания на ТЗ	.125	.042	.377	.004
	Субскала за депресия на ТЗ	-.084	.034	-.246	.016

Таблица 48. Логистична регресия – 5-факторен модел на психопатологията като предиктор за субективната оценка за качество на здравето

При регресионни модели с предиктори 5-факторния модел, а зависими променливи – субскалите на качеството на живот, отново депресивния домейн се явява значим за субскала Тяло ($p<.001$) ($F(5)=5=3.415$, $p=.007$, $R^2=.158$) и субскала Психика ($p=.001$) ($F(5)=3.333$, $p=.008$, $R^2=.155$).

В търсене на предиктори, имащи отношение към различните субскали, включени в оценката за качество на живота се извършени множествени линейни регресии за всяка отделна субскала. Провежданото лечение не репрезентира добре модела за субскалите Тяло, Психика и Връзки, както и общата субективна оценка за качество на здравето, поради което резултатите не бяха допълнително интерпретирани. Останалите резултати от регресионните модели са обобщени в Табл. 49.

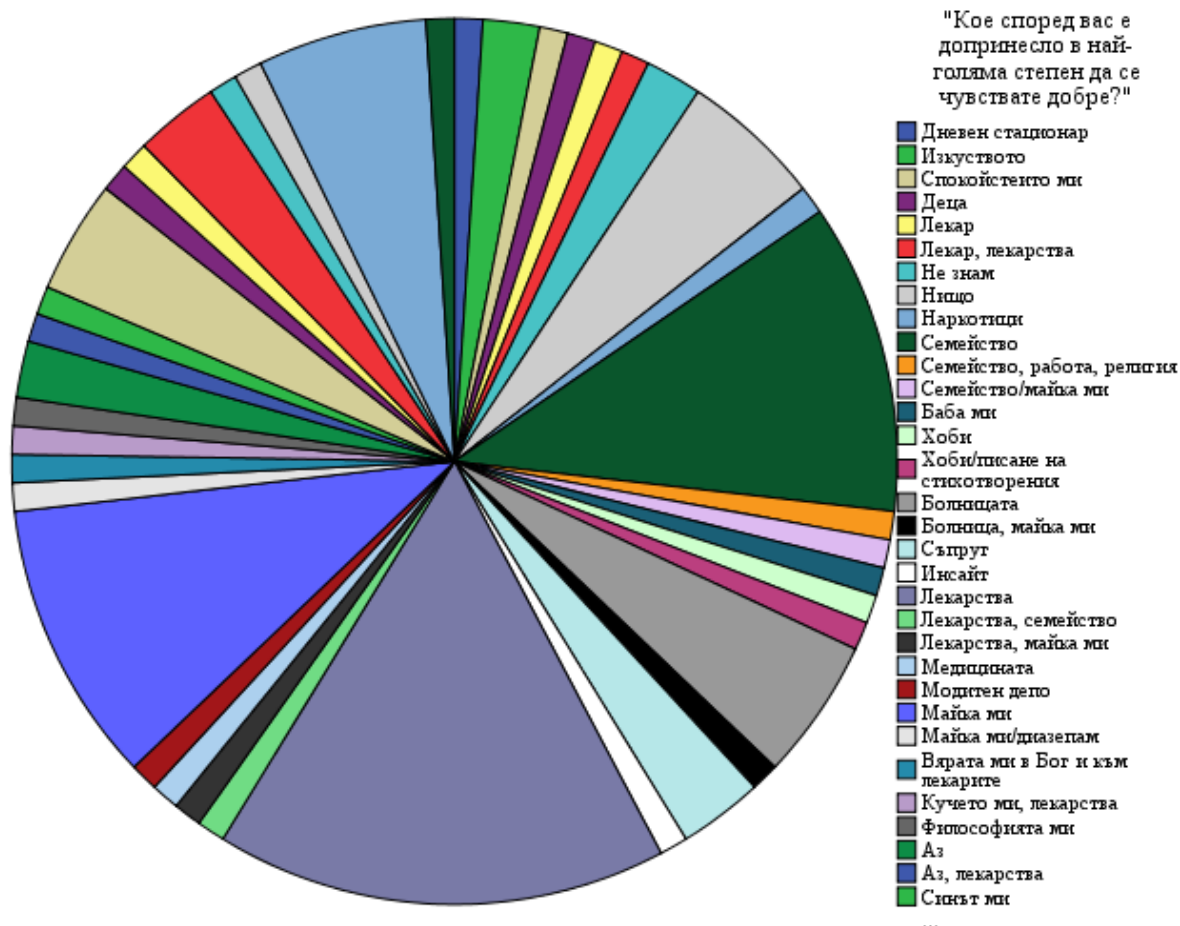
- Субскалата околна среда е свързана негативно с предходни хоспитализации в последната година ($p=.010$), докато лечението с атипичен антипсихотик подобрява качеството на живот по тази субскала ($p=.015$) ($F(7)=3.672$, $p=.002$, $R^2=.224$). От друга страна общата оценка за здравето е свързана негативно с лечението с два и повече антипсихотика ($p=.030$), въпреки че няма добра интерпретация на модела.
- Общата оценка за качество на живота зависи от професионалната ангажираност ($p=.046$), която се явява позитивен фактор. Минала психиатрична хоспитализация в последната година ($p=.051$) намалява субективната оценка за качество на живота с гранични нива на значимост ($F(7)=3.019$, $p=.007$, $R^2=.192$).

Предиктори – проведено лечение на ТЗ	Зависима променлива: субскала околна среда				Зависима променлива: общо качество на живота			
	B*	SE	Beta (β)	p	B*	SE	Beta (β)	p
(Константа)	69.181	7.307		.000	3.859	.417		.000
Клозапин (да)	8.466	4.646	.207	.072	.078	.265	.034	.768
Професионална ангажираност (да)	8.343	5.716	.142	.148	.661	.326	.201	.046
Хоспитализация (да)	-10.523	23.999	-.263	.010	-.450	.228	-.201	.051
Придържане към терапия	-2.672	7.892	-.037	.736	-.271	.450	-.067	.549
Антипсихотик (атипичен)	14.549	5.839	.361	.015	.494	.333	.219	.142
Брой антипсихотици (≥ 2)	-2.367	5.326	-.057	.658	-.374	.304	-.162	.221
Форма на медикамента (перорална)	-6.744	5.385	-.167	.214	-.144	.307	-.064	.640

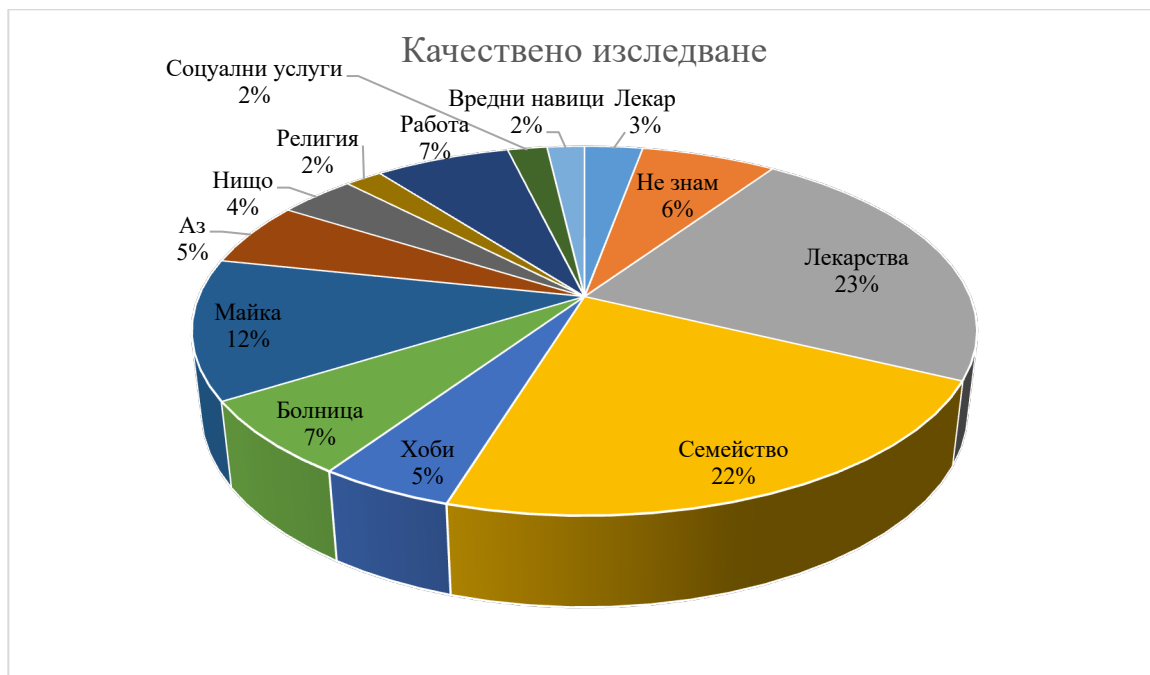
Таблица 49. Множествена линейна регресия – предиктори за субскали околна среда и общо качество на живота от проведено лечение

VII. Качествено изследване

В допълнение към обективно измерените промени в психопатологията и функциониране чрез представения инструментариум, към проучването е включено и качествено изследване. Една година след постъпване за стационарно лечение, пациентите са попитани с отворен въпрос : „Кое според Вас е допринесло в най-голяма степен да се чувствате добре?“. Отговорите са записани като впоследствие са обединени по групи според честотата на отговорите. Обобщени резултатите са представени на следните фигури – първоначално директните отговори (Фиг.49), а впоследствие систематизирани според процентно съотношение на най-често даваните отговори (Фиг.50).



Фигура 49. Отговори в качествено изследване за субективно възприеманата причина за подобрене



Фигура 50. Най-чести отговори, систематизирани в категории, според субективно възприемана причина за подобрение

При групирането в категории, най-често подобрението е свързано със семейството (22%) като в тази група се включва подкрепата от съпруг (2%), родители (2%), деца (2%). Поради преобладаващата честота на отговор „майка“, тя е отделена в собствена категория, като с нея подобрението, дължащо се на семейство, достига до 34%.

VIII. Обсъждане

Проучването е сред шизофрено болни пациенти, които представляват една от основните групи пациенти, постъпващи за стационарно лечение и е посветено на недостатъчно проучен въпрос с клинично и практическо приложение. Оскъдните данни относно терапевтичните предиктори и несигурните данни за хода на болестта отразяват липсата на яснота за категорични етиологични фактори, патофизиология и за възможностите за евентуална превенция. Дисертационният труд представя цялостна оценка на социодемографски фактори, клинични характеристики на болестта, провеждано лечение, психопатология, функциониране, качество на живот на изследваната група шизофрени пациенти. Към количествената оценка е проведено и качествено изследване за основните причини на подобрене, представяйки терапевтичния отговор от перспективата на пациентите.

1. Методика

Формирането на извадката е в натуралистичен порядък и цели представяне на реалната хетерогенност сред шизофрено болните. Дизайнът на проучването се доближава максимално до реалната клинична практика и включва пациенти, отговарящи на критериите, последователно, без целенасоченото хомогенизиране на групи според социално-демографски характеристики, клинична картина на синдромологично ниво или провеждана терапия.

Изборът за период на оценяване е съобразен с хроничния ход на заболяването и динамиката в протичането му. Периодите на обостряния на болестта и качеството на ремисия след лечение се оценяват с едногодишно проспективно изследване по време на стационарно лечение и ретроспективно, обхващащо година след постъпването в болница. Комбинацията между количествени и качествени методи за оценка на терапевтичния отговор съпоставят обективните и субективните аспекти на промяната в периодите на болестта (хоспитализация и ремисия).

Дизайнът на проучването позволява оценката на симптоми и синдроми в напречен срез (крос-секционно), както и на хода и изхода в лонгитудинално проследяване като са търсени променливи спрямо отговора към проведената терапия. Механизмът за терапевтично подобрене сред разнообразната извадка засяга въпроса и за патофизиологичните механизми на заболяването и търсенето на потенциални прицелни фактори за повлияване. Демографската и културална стабилност в съчетание с отговора към лечението са един от тестовете за валидност на диагнозата [131].

Използваните инструменти [159] са апробирани и валидирани в български извадки [2, 20, 22]. За целта на проучването е направен прав и обратен превод от два клинициста на скалата на негативна симптоматика (SANS) като е направено и пилотно апробиране. В допълнение на това е проверена вътрешната консистентност [88] на оценката за психопатология (PANSS) и негативна симптоматика (SANS), оценена чрез

коэффициентът на Кронбах (Cronbach's α), Резултатите са над приемливото ниво и в трите среза на проучването. Въпреки че на базата на този показател не могат да се генерализират резултатите за надеждност на скалите [306], те служат за потвърждение на вътрешна консистентност. В подкрепа на това е и приложението на използваните инструменти от един и същи клиницист в трите времеви точки на изследването.

Скалата за психопатология (PANSS) се използва като златен стандарт в клиничната практика като препоръките за използването ѝ с цел оценка на ефективност на терапия е свързана с докладване не само на общия резултат, но и сравнение на резултатите по субскали [28]. По литературни данни 5-факторния модел е по-информативен от оригиналния, взимайки предвид значението на различни дименсии като предиктори за психосоциално функциониране и удовлетворение [133]. Въпреки многобройните модели, използвани в литературата, в проучването е използван консенсусен модел, обединяващ данни от публикувани до момента 5-факторни модели [297], който освен това е приложен и в българска извадка от болни с шизофрения и афективни разстройства [12]. Предвид търсенето на отговор към терапия и ефективност от проведено лечение, е избрано използването на скалите за психопатология в комбинация със скалата за клинично впечатление на тежестта/подобрене именно с цел да се свърже и „преведе“ даден клиничен измерител с реално състояние в клиничната практика [174].

2. Социодемографски фактори и клинични характеристики

При изследване на социодемографските данни се потвърждава големия дял пациенти без социална стабилност – 80% са несемейни, а близо 90% са неработещи. Като фактор за семейния статус влияние вероятно оказва ранното начало на болестта като в изследваната извадка средната възраст за начало на болестта е 20,5 години. Загубата на трудоспособност, вследствие болестта на пациентите, така и на техните близки, полагащи грижи (индиректни разходи) отговарят за 50-90% от общите разходи и социоекономическото бreme на болестта [155]. По литературни данни само между 10-20% от шизофренните пациенти са професионално ангажирани [199] като този процент намалява с увеличаване продължителността на болестта. В други обзори този процент варира между 4 и 50 % според избраната дефиниция на ангажираност (в защитени работни места или конкурентна работна среда) и не намира еднозначност спрямо показателя продължителност на болестта в различните проучвания [45]. Това е в съзвучие с данните от настоящата извадка, при която не е намерено значимо различие между процента на професионално ангажираните и продължителността на болестта, чиято средна стойност е 16 години. Половината от извадката получават пенсия по болест, докато само 15,8% са работещи, учащи или взимащи пенсия по възраст. Влошеното социално функциониране е в контекста на тежката психична болест като данните са съпоставими при сравнение нивата на безработица и пенсиониране по болест в други европейски държави [205, 278].

Свързано с по-горните данни и малката част от пациентите, които създават семейство, очаквано, най-голямо участие като близки, оказващи подкрепа, са родителите. При 62% от пациентите те са единствените близки хора, което предвид

средната възраст на извадката от 39 години, поставя въпроса за разширяване на тази подкрепа извън дома и ангажиране в повече социални структури с цел осигуряване на продължителна подкрепа във времето. От друга страна този резултат поставя въпроси относно бремето на грижи върху близки на шизофрени пациенти. Има данни, че бремето зависи от пола на пациента с намерена корелация между мъжки пол и по-високо бреме на грижи [37], вероятно свързано и с по-тежкото протичане на болестта при мъжете [272]. Това се потвърждава и в настоящото проучване с наблюдаваните полови различия при мъже и жени. Жените вероятно боледуват по-благоприятно като са наблюдавани значими различия – те по-често успяват да създадат семейство, стават родители. Значимо по-рядко има пациентки с липсваща подкрепа, като бремето на близките пада освен върху родителите, така и върху партньорите или децата.

Допълнително потвърждение за половите различия и по-благоприятното протичане при жените [91, 261] са разликите в клиничните характеристики на опасно боледуване. При жените е наблюдавано по-рядка злоупотреба с ПАВ, което се потвърждава и от литературни данни [119], както значимо по-рядко са докладвани прояви на агресия и хоспитализации на задължителен принцип ретроспективно. Такива различия са открити и при фактор, който е свързан с опасното боледуване [35]: при мъжете значително по-често има липса на съдействие към терапия за разлика от жените.

От друга страна, фактори за степента на бреме са етноса и културалния контекст. В обзорно проучване сред българска извадка е доказано обективното и субективно бреме върху близки на пациенти с шизофрения, групирано във фактори на ограничения, вина, конфликти, стигма и промяна [120]. В настоящото проучване не е проведен специализиран въпросник към близките относно бреме, но силната връзка между пациентите и семейството се доказва и в качествено проучване, коментирано по-долу. Освен това, при проследяването на пациентите след една година, детайлно бе събирана и обективна информация от близки, предимно първородственици (родители), което доказва двупосочната връзка на влияние. С това се очертава необходимостта от комплексни интервенции, имащи за цел повлияване както на самия пациент, така и на подкрепящата му среда.

По литературните данни, злоупотребата с психоактивни вещества и алкохол сред шизофрени пациенти е увеличена спрямо общата популация три пъти. По данни от проведен метаанализ между 1990-2017 година процентите на пожизнена болестност на разстройства, свързани с алкохол достигат 24%, докато общия процент на злоупотреба с психоактивни вещества стига 42% [119]. Друг метаанализ докладва данни за нивата на тютюнопушене, които осреднени са 62% сред пациентите с шизофрения в 20 страни [70], а в други обзори варират между 60-90% [296]. В настоящата извадка данните за тютюнопушене са съпоставими (71%), докато данните за злоупотреба с ПАВ са по-ниски от докладваните в литературата- съответно 10,2% за злоупотреба с алкохол и 23,1% общо за злоупотреба с ПАВ. Един фактор за това са методологичните изисквания и изключващите критерии към пациенти с коморбидност на зависимо поведение. Дори и при изключване на настояща коморбидност, нивата на злоупотреба с ПАВ по анамнестични данни в миналото остават високи. От друга страна е възможно непълното споделяне на подобни проблеми както от пациенти, така и от техните близки, поради което представените данни са вероятно твърде занижени. Отчитането на тези фактори ретроспективно е от голяма значение предвид връзката между злоупотреба с ПАВ и по-неблагоприятното боледуване с по-чести екзацербации и хоспитализации, непридържане към лечение, агресия, повишена смъртност и автоагресия [161, 196, 256].

Опасното боледуване е подчертано от анамнестичните данни: сред повече от половината пациенти е имало прояви на агресия, при почти половината е имало недоброволни хоспитализации (44%) и една трета от извадката е с минал суициден опит. Това вероятно е във връзка с методиката на проучването и извадка, набиранията от едно лечебно заведение за остро лечение, където постъпват пациенти с по-тежко протичане на заболяването. От друга страна, клиниката, като част от университетска болница, приема пациенти от цялата страна като в извадката 31,5% са с местоживееене различно от София-град. Предвид това, дори и от едно лечебно заведение, извадката дава добра представа за клиничните характеристики на пациентите на национално ниво, но информацията е изместена към по-тежко протичащите форми.

Значителна част от извадката има придружаваща соматична коморбидност (44%). Високата честота е възможно също да е във връзка с вида лечебно заведение и насочването на пациенти с телесна коморбидност към многопрофилна болница. Избраното групиране на кардиологични, ендокринологични и други заболявания е във връзка с честотата им сред шизофренно болни [64], както и търсенето на връзка между провеждана терапия и страничните метаболитни ефекти. Ендокринологичната коморбидност превалява (14%), което е и в съответствие с литературните данни за честотата на диабет тип 2 сред шизофренни пациенти [257]. Тези данни потвърждават значението за редовно проследяване на придружаващите телесни болест предвид тяхната честота и често negliжиране от страна на пациента, както и редовно мониториране на страничните ефекти от провежданото лечение.

При събиране на социодемографски и клинични характеристики на болестта впечатление правеше липсата на сигурна информация при регистриране продължителността на нелекувана болест (DUI) и нелекувана психоза (DUP) както по данни на пациентите и техните близки, така и от придружаващата медицинска документация. От изследваната извадка при 67% имаше информация за DUI и при 76% от пациентите за DUP, като не бе наблюдавано нормално разпределение и медианите за продължителност бяха съответно 2 години и 5 месеца с големи вариации в стойностите. Предвид възможността за промяна на тези фактори, те представляват голям научен интерес като предиктори за хода на болестта и съответните интервенции, насочени към тях. Данните до момента подчертават негативното им влияние върху хода на болестта [218].

Тяхното значение е изследвано предимно в извадки на пациенти с първи епизод на шизофрения, където събирането на конкретните анамнестични данни ретроспективно е по-информативно. Изследване сред група от младежи, съпоставима по продължителност на DUI и DUP с настоящата извадка, доказва значението на нелекувана болест като предиктор за позитивна симптоматика една година след това [286]. По-дълга продължителност на DUP е свързано с по-лош отговор към терапия [179]. При изследване връзката между тези два фактора с психопатология и дисфункция е открито, че по-кратка продължителност на DUI и DUP са свързани с по-малко негативна симптоматика, по-добро качество на живота, докато DUI е свързано и с позитивни и обща симптоми, както и с инсайта [220]. Значението им като предиктори за по-висока психопатология, по-лошо функциониране и качество на живота се запазва и при 7-годишно лонгитудинално проследяване [219], както и е доказана връзката на DUP с различни домейни на изход от болестта за период от две десетилетия [225].

Въпреки данните от литературния обзор за важността на тези фактори, в настоящото проучване те не са включени в последващи анализи поради недостатъчната информативност на данните и възможността за неточни интерпретации на базата на непълна информация. Определянето на продължителност на нелекувана болест и психоза остава недобре разпознат проблем, който е свързан с липса на достатъчна информация за разпознаване и ранни интервенции, както и вероятно с непълна критичност на пациентите и семейството му за естеството на проблема. От друга страна, самият ход на болестта с подмолно начало и трудно разграничими начални прояви обективно затруднява прецизното определяне на хипотетичен дебют, при това ретроспективно. Липсва и консистентност при събиране на такава информация от медицинските специалисти, което може да се обясни и с дългата продължителност на болестта при част от пациентите и липсата на подкрепяща среда, която да даде обективна информация. Това доказва необходимостта от психообучения и разработване на стратегии за ранни интервенции, като открива и възможността за по-прецизното изследване на тези два фактора в бъдещи проучвания.

Близко 20% от изследваните пациенти на T1 не приемат поддържаща терапия, докато само 16 % имат пълно придържане към терапията. Това е в съответствие с данни в световен мащаб за проблема, свързан с придържане към терапията при хроничните заболявания. Придържането към продължителна терапия е средно около 50 % в развитите страни, като значително компрометира терапевтичната успеваемост и влошава както качество на живот, така и здравната икономика [300]. Липсата на адекватно придържане сред шизофренни пациенти е между 40-60% [230], като при някои проучвания тези проценти дори достигат до 74% [187], а около 2/3 са „частично придържачи се“ [145]. Недоброто придържане е свързано с повече релапси, персистиращи психотични преживявания и рехоспитализации [210]. Проучване сред пациенти с първи епизод открива риск за релапс от 77% за първата година и 90% след втората след спиране на антипсихотичната терапия [307].

В българска извадка е установено, че придържането към терапията 1 месец след хоспитализация (32,5%) намалява двойно при проследяване след 6 месеца (16,7%). Като предиктори за това са идентифицирани минала хоспитализация в последната година и непридържане в месеца след изписване [304]. Най-честата причина за релапс е непридържането към терапия [145], като последствията след всяка нова екзакцербация е по-бавно повлияване и ефективност от медикаментозната терапия, свързани са със структурни промени в мозъка, увеличават риска от агресия и автоагресия, както и намаляват функционирането и автономността на пациента, увеличават бремето върху близки и използването на ресурси от здравната система [141].

В настоящото проучване е установена значима негативна корелация на придържането към терапия с хоспитализация по недоброволен механизъм ($p < .001$). Липсата на съдействие към терапия в комбинацията с т.нар. опасно боледуване, групиращо в себе си минала агресия и недоброволни хоспитализации посредством извършения факторен анализ, оказват негативно влияние върху част от клиничните характеристики на T1. Клиничната оценка на функциониране, тежест на заболяване и агресия се влияят отрицателно както от минали недоброволни хоспитализации и настоящо постъпване с елемент на принуда, така и при липса на съдействие към терапията. Факторите придържане към терапия и недоброволен статут на хоспитализация се потвърждават като важни за тежестта на клиничната картина, като откриват възможност за модифициране и подобряване съответно на хода на болестта.

Друг фактор, свързан с боледуването, е социодемографския показател възраст. По-младата възраст корелира с по-високи нива на агресия, докато по-голямата е свързана с по-добри нива на функциониране. Тези резултати са в съзвучие с хода на болестта и омекотяването на симптоматиката в по-късните фази на боледуване, което вероятно е свързано и с намаляване на рисковото боледуване. Връзка на проявите на агресия с възрастта е доказана и при предходни български изследвания в същата клиника – почти половината от пациенти, реализирали инцидент, са под 30 г., с наблюдаван рязък спад на агресивно поведение след 50 годишна възраст (6,8%) [23]. В литературата обаче присъстват противоречиви данни. В част от проучвания по-младата възраст е свързана с по-висок риск за проява на агресия [42, 83]. В други проучвания обаче връзката между възраст и по-чести прояви на агресия е спорна: в извадка от хоспитализирани шизофренни пациенти е установена по-млада възраст при тези с прояви на агресия, но не е намерена корелация между възраст и нива на агресия в конкретната група [150].

Друг социодемографски фактор, който има отношение към клиничното впечатление, е полът. Мъжете са със значимо по-високи резултати при оценка на тежест на боледуване, което още веднъж потвърждава и клиничната преценка за по-тежко боледуване при силния пол. Обсъждането на методиката и изместването на резултатите към пациенти с по-тежка патология личи и от оценките за клиничното впечатление за тежестта – само 15% от извадката при постъпването е преценена като леко или умерено болна.

Факторите пол и възраст не са подвластни на модификации, но могат да служат за стратифицирането на пациенти и използването им за прогноза на хода на болестта. С потвърдителен характер се доказва и друг резултат сред изследваната извадка. Предходна агресия се потвърждава като един от най-важните рискови фактори за последваща агресия, като подобни данни са докладвани и в други проспективни проучвания [6, 47]. Освен като предиктор за агресия, изходните нива на агресивно поведение опосредстват лош изход от болестта [262].

3. Клинични измерители

При изследването на психопатология и отделно на негативна симптоматика чрез специализирана скала се виждат определени разлики. При оценка на психопатология чрез утвърдена скала (PANSS) са наблюдавани различия по отношение начин на постъпване и придържане към терапия, докато такива не се наблюдават при отделна оценка на негативните симптоми. Липсата на придържане към терапия увеличава психопатологията, докато не оказва такова влияние на негативните симптоми. Този резултат потвърждава данните за липсата на ефективност на медикаментозната терапия към негативния домейн, и обратно – подчертава ролята ѝ за овладяване на психотичната продукция и повлияването на общите симптоми [29, 34]. От друга страна, вероятно несъдействието към терапия е свързано и с другото различие: психопатологията е значимо по-висока при постъпване с елемент на принуда – по спешност или със съдебно лечение. Тези резултати хвърлят светлина върху опасното боледуване, налагащо недоброволни хоспитализации, и свързват клиничната преценка за необходимост от лечение с по-високите стойности на психопатология.

Находка, която има потвърждение във всички клинични измерители, е по-високата тежест на болестта при непараноидна форма на шизофрения. Всички измерители, използвани впоследствие като отговор към терапия, са с по-неблагоприятни показатели сред пациентите, категоризирани с кататонна, хебефренна или проста форма. Тяхната психопатология, негативна симптоматика, агресия и клинично впечатление за тежестта са по-високи, докато функционирането им е по-ниско в сравнение с пациентите с параноидната форма.

Въпреки липсата на устойчивост във времето и отпадането на разделението по форми на болестта в съвременните класификационни системи (МКБ-11 и DSM-V) [21, 281], кататонната и хебефренна картина намират своето приложение в реалната клинична практика. Освен правилното диагностично разпознаване и съответно лечение, разделението на параноидна и непараноидна форма има своето значение и за прогнозата на заболяването. Освен това представляват научен интерес, като е възможно разделянето на пациенти с предимно моторни симптоми или симптоми на дезорганизация в търсене на различна подлежаща патофизиология в хетерогенната група на шизофрениите.

Настоящото проучване е в натуралистичен порядък, като при постъпването за стационарно лечение е направена оценка на факторите, влияещи върху терапевтичния отговор чрез множествени регресионни модели. Използвани са различни модели, като е взет предвид всеки един от измерените клинични характеристики с цел да се обхване по-пълно хетерогенната клинична картина и е извършена оценка както на симптоматичния отговор, така и на социално функциониране.

При търсене на предиктори, които да влияят върху психопатологията, измерена чрез PANSS, се идентифицират два фактора – ниско телесно тегло и непараноидна форма на болестта, които обясняват малко над 30% от вариациите в модела. При включване на негативната симптоматика като зависима променлива се потвърждават същите фактори, като към тях се добавя невроразвитийния компонент, и в частност-усложнение по време на бременност и раждане. Още веднъж се потвърждава прогностичното влияние на непараноидната форма на болестта, докато данните за ниско телесното тегло и нарушения в перинаталното развитие могат да се разглеждат в контекста за хипотезата на нарушенията в невроразвитието [127, 211, 298] с констелацията от астеничен хабитус, минимални мозъчни увреди („minimal brain damages“) с дисморфни черти и особеностите във външния вид, отразени от клиничното наблюдение.

Въпреки това при детайлното разглеждане на регресионния модел се вижда, че тези фактори обясняват малка част от вариациите при оценката на негативна симптоматика (около 10% за всеки един предиктор), което подчертава комплексността на негативния домейн. Тази ниска вариация може да се обясни и с хетерогенността в групата на негативните симптоми като в общата им група попадат както първични, така и вторични негативни симптоми [27, 95]. Тяхното отграничаване в клиничната практика е затруднено, особено при срезово наблюдение, но изразяват различно подлежащо увреждане и представляват научен интерес.

При изследване на агресията резултатите от социодемографските фактори доказват статуса на неомъжена/неженен, наличието на деца и на социална подкрепа като предиктори за по-висока агресия. Привидно парадоксални, тези резултати могат да се свържат с няколко фактора. По литературни данни агресията сред шизофрениите

пациенти е предимно насочена към семейството и роднини от най-близкото обкръжение [6]. Това често е свързано с позитивни симптоми като параноидни идеи от малкия кръг или налуудности за двойник, заповедни слухови халюцинации и т.н.

От друга страна, тези резултати могат да се свържат с взаимоотношенията в семейната среда, която може да се дефинира с емоционалната експресия [49]. Агресията може да е свързана с висока емоционална експресия и проявите на критично отношение, враждебност или нетолериране на прекалената близост от хиперпротективна семейна среда. Висока емоционална експресия, свързана с обвиняващи коментари е предиктор за релапс, докато „топлотата“ в отношенията е протективен фактор [191].

От клиничните характеристики се потвърждават вече посочени резултати – миналата агресия се явява предиктор за по-високи нива на настояща агресия, а агресивното поведение се редуцира при прехода на хода на болестта в хроничен.

По отношение на функционирането се доказват същите фактори, идентифицирани като предиктори за нивата на агресия – агресия в миналото е свързана с по-ниско функциониране, докато подкрепата от близки се явява положителен предиктор, с 20 % обяснение на вариацията на модела. При по-детайлно разглеждане на този фактор и категоричното разделяне на вида подкрепа се доказва повишаването на функциониране при добавяне на по-разширена подкрепа и наличие на близки, различни от родителите. Този резултат може отново да се интерпретира във връзка с високата емоционална експресия в семейството – високи нива на критично отношение са свързани с по-тежки симптоми и по-лошо функциониране като е доказан и значението на баланса в емоционалното ангажиране. Този конструкт се явява адаптационна реакция при тежка болест в семейството, като намаляването ѝ с фамилни интервенции и достигането до оптимални нива на емоционална ангажираност са асоциирани с по-леки симптоми, по-високо функциониране и превенция на релапси [105, 122, 242].

Клиничният опит, че намаляването на психопатология води до по-добро функциониране, се потвърждава от проведен линеен регресионен модел. При последващ анализ на 5-факторния модел на психопатология се вижда, че като предиктори за функционирането се идентифицират домейните на дезорганизация и мания.

За съпоставка с тези резултати е проведена линейна регресия и по отношение на клиничното впечатление за тежестта. В случая обяснението на модела от психопатологията е значителен – 67%, което доказва, че основа за клиничното ни впечатление на тежестта е психопатологията. В сравнение с този резултат, вариацията във функционирането е наполовина (30%). При разглеждането на 5-факторния модел интересна находка е значимостта на всеки един домейн за клиничното впечатление за тежестта, с изключение на депресивния. Една възможност е недоброто разпознаване или negliжиране на този тип симптоматика при болни с психоза, въпреки важността на този показател за риска от автоагресивното поведение [260]. Поставя се въпросът относно разминаването на клинично впечатление, и субективната, лична оценка на пациента за важността на симптомите. И тук непараноидната форма на болестта се установява като основен предиктор за клиничното впечатление на тежестта..

Търсенето на предиктори от провежданото лечение за клиничните измерители при постъпване за стационарно лечение, отново доказва важността на два фактора: съдействие към терапия и минали недоброволни хоспитализации. Постъпване с елемент

на принуда в миналото увеличава нивата на агресия и намалява функционирането, докато непридържането към терапия се явява предиктор за агресия и клиничното впечатление на тежестта на боледуване. От настоящите резултати изглежда, че видът и формата на провеждано медикаментозно лечение нямат отношение към клиничните измерители при постъпване; от значение е наличието на съдействие.

4. Проследяване при изписване (T2)

При проследяване на ефекта от проведеното стационарно лечение се отчита неговата ефективност посредством значимите разлики във всички използвани клинични измерители. Въпреки това са наблюдавани големи различия в процента на подобрение спрямо избрания клиничен измерител. Отговорът към терапия според промяна на психопатология е дефиниран чрез намаляване на оценката по PANSS с поне 25% от изходната [175]. Този праг е избран предвид продължителността на боледуване на извадката и почти пълната липса на „терапевтично наивни“ пациенти. Поради увеличаването на рефрактерността след всеки нов релапс [78] не сметнахме за реалистично поставяне на по-висок праг. При превеждането на тази разлика в скалата за психопатология (или като абсолютна стойност – 15 т. разлика по скалата) към клиничната практика и оценка чрез глобалното впечатление за подобрение се означава като „минимално подобрен“.

Въпреки оценката за „минимално подобрение“, предвид тежестта на боледуване и последствията за пациента и близките му, дори минимално наблюдавана промяна може да бъде от голямо значение при генерализиране на ефективността от гледна точка на здравното обслужване. От друга страна, връзката на резултатите на PANSS с клиничното впечатление за подобрение зависят от тежестта при първоначалната оценка. При по-леко боледуващи пациенти обикновено се оценява по-голямо подобрение, дори редукция на оценката по PANSS да е съпоставима в сравнение с оценката при по-тежко боледуващи [174]. Тези данни обясняват и резултатите в настоящата извадка – 99% от тях имат отчетено подобрение (поне минимално подобрение), но въпреки това клиничното впечатление за тежестта остава високо, дори и сред проведеното стационарно лечение – 35% са оценени като „значително болни“, а 45% като „умерено болни“.

Това е в съответствие с данните за тежестта на боледуване в извадката, като за това свидетелства и високата средна стойност на оценката за психопатология след лечение – 86 точки. Ефективността на лечението при използване на този критерий е почти 70% като може да се направи съпоставка с данните от друго българско проспективно проучване, измерващо ефективност, където според същия критерий (понижаване на резултата с поне 25% от изходния) ефективността е оценена на 82% [10]. При сравнение на оценките по скалите за клинично впечатление на подобрението и за тежестта резултатите са съпоставими (съответно 92 % и 80 %). Едно възможно обяснение на по-ниските стойности в настоящата извадка са изходните стойности в различните домейни на 5-факторния модел на психопатология. Общият резултат на психопатология в настоящата извадка е по-висок, а като дял на разпределение се вижда значимата разлика между домейна на негативна симптоматика и дезорганизация, при съпоставими нива на останалите. Неэффективността на лечението спрямо домейна на негативна симптоматика е вероятно в основата на тази разлика, като от друга страна сравнението между двете извадки е трудно предвид двойната разлика в броя на изследваните. На

базата на тези резултати може да се направи и друг извод – клиничната оценка за тежестта на боледуване се влияе значително от психопатологията и в частност от позитивната симптоматика, като има известно negliжиране на негативната, която от своя страна има значително влияние върху цялостното функциониране на пациента.

Различията, наблюдавани във всеки един параметър от провежданото лечение доказва необходимостта от различно терапевтично поведение в амбулаторни и стационарни условия, особено при наличие на екзацербация. Това личи и при разглеждане на използваната терапия по време на стационарно лечение и необходимостта от комбинирано перорално и парентерално антипсихотично лечение. В допълнение на това се вижда покачването на дяла на приемащите клозапин в стационарни условия (близо 42%). Предвид показанията за този медикамент и използването му при рискови пациенти с прояви на агресия, автоагресия, недоброволни хоспитализации или терапевтична резистентност се доказва отново изместването на извадката към по-тежко боледуващите пациенти. Освен тези показания в натуралистично изследване е установено, че клозапинът и дългодействащите инжекционни форми на антипсихотиците са най-ефективните лечения за превенция на релапс [218, 287]. В настоящата извадка над половината от болните (61%) получават комбинирана терапия с перорален и депо-медикамент, като само 4 % от тях при изписването са на монотерапия с депо-антипсихотик. Данните от използваното лечение по време на хоспитализацията потвърждават опитите за адресиране на проблема с недоброто придържане към терапия, както и овладяването на състоянието на по-тежко боледуващите пациенти.

Няколко клинични характеристики се явяват предиктори за отговор към терапия, определен като намаление на психопатологията. Шансът за подобрене на психопатологията намалява при прогредиентен или хроничен ход на болестта, което вероятно е свързано с увеличаващата се рефрактерност след многобройни релапси. От друга страна, увеличаването на продължителността на боледуване, с което обикновено се увеличава и социалната дезадаптация, намалява шансовете за постигане на намаление на тежестта на боледуване, както и на психопатологията, което е в съзвучие с хода на болестта и платото, което обикновено настъпва след по-рязкото първоначално влошаване.

Компонентът свободно време се доказва като предиктор за намаляване на тежестта на клинично впечатление. В него са включени факторите хоби, спорт, както и сезон на раждане, които носят със себе си известен удоволствен елемент и вероятно темпераментова предпозия към това. Може да се спекулира, че постигането на по-ниско ниво на тежест е свързано с извършването на дейности, свързани с търсенето на нормалните удоволствени процеси. От друга страна този резултат трябва да се интерпретира внимателно, тъй като при последващ регресионен модел, отделните компоненти губят своето значение. Възможното разминаване може да е на базата на комплексността на анхедонния конструкт. Има данни за нарушение на т.нар. антиципираща анхедония и засягането по-скоро на мотивацията, отколкото на удоволствените преживявания при шизофренни пациенти [195]. Освен това от значение е и деликатния баланс за прекомерно и недостатъчно стимулиране. Прекомерната емоционална експресия и стимулиране, както и агресивните опити за включване в работната сила и в социалното общуване като знак за интегрирането на тези пациенти, е възможно да обострят позитивни симптоми, докато недостатъчното стимулиране носи риск от задълбочаване на негативната симптоматика. Вероятно находката свободно

време като протективен фактор доказва необходимостта от баланс и спокойна, не твърде изискваща среда за стимулирането на пациентите, като открива възможности за бъдещи проучвания за по-детайлно изучаване на тези фактори.

Продължителността на лечение увеличава минимално възможността за намаляване на тежестта на клинично впечатление ($OR=1.07$), докато лечението с клозапин неоспоримо ($OR=3,63$) действа като позитивен фактор. Необходимостта от лечение с два или повече антипсихотика намалява тази възможност ($OR=.190$), като вероятно това е във връзка с по-тежкото боледуване при пациенти, при които се налага полипрагмазия.

При изследване на връзката между психопатология и шанса за намаляване на оценката по CGI-S на T2 се идентифицират два от домейните от 5-факторния модел: колкото по-високи са стойностите на дезорганизация ($OR=.792$) и депресия ($OR=.864$) при изписването, толкова по-малък е шансът да се намали тежестта на клинично впечатление поне с единица. Дезорганизацията е потвърдена като фактор в проучване, свързващо голям набор от променливи, свързани с психопатология, лични умения, средови фактори и функциониране. Намерена е връзка между дезорганизацията и експресивните дефицити с ежедневните умения, докато взаимоотношенията и годността за работа са свързани предимно с амотивацията. В посоченото изследване позитивните симптоми са едни от най-малко свързаните променливи в мрежата от връзки [98].

При изследване на продължителността на хоспитализация се потвърждават част от данните, идентифицирани до момента. При жените продължителността на хоспитализация е значимо по-кратка, като това вероятно е в контекста на по-благоприятно протичане предвид по-ниските нива на опасно боледуване. Именно факторите, включени в опасно боледуване, дефинират разлики в продължителността на хоспитализация – тя е по-дълга при липса на съдействие към терапия, при постъпване със съдебно решение, както и при минали недоброволни хоспитализации. По-младата възраст също е свързана с по-продължителен престой вероятно поради „по-бурната“ картина при по-ранна възраст и необходимостта от овладяване в стационарни условия.

Интересен фактор, заслужаващ повече внимание, са усложненията по време на ранното биологично развитие. Първоначално този фактор опосредства различията сред пациентите, като наличието му е свързан с по-голяма продължителност на лечение в стационарни условия. От друга страна се доказва и като предиктор от регресионния модел за по-дълъг престой. Въпреки ниската стойност на вариация, която обяснява модела (9%), този фактор не бива да бъде подценяван, тъй като вероятно е доказателство за невроразвитийната хипотеза за патогенезата на болестта и опосредства затруднения терапевтичен отговор, което се свързва с необходимостта от по-дълъг престой. Този фактор засяга въпроси за организацията на социална и образователна система, здравна помощ и възможността за ранни интервенции при усложнения по време на ранното биологично развитие, като прави промяната му значително затруднена, дори и в дългосрочен план. Затова представлява по-скоро научен интерес и основание за оформянето на подгрупа в хетерогенността извадка на шизофрени пациенти с цел изучаване на механизмите и отговора към терапия.

Обратно, провежданото лечение е сравнително лесно променим фактор, който може да даде отражение върху продължителността на хоспитализация. Данни от регресионния модел потвърждават липсата на съдействие към терапия като негативен

предиктор и потвърждават скъсяването на хоспитализацията при лечение с атипични антипсихотици, както и при използването на парентерална форма на медикаментите. Въпреки че съдействието към терапията е обект повече на психосоциални интервенции, то е и в двупосочна връзка с назначеното психофармакологично лечение. Осигуряването на по-малко странични ефекти, например намаляването на екстрапирамидните симптоми при използването на атипичните антипсихотици [143], както и стабилен плазмен полуживот на медикамента и отпадане на риска за пропускане на дневна доза с използването на депо-антипсихотици опосредстват и подобрене на степента на съдействие към терапия [104].

Като извод от тези резултати и в допълнение към литературните данни може да потвърди не само намаляването на рехоспитализациите [194], но и скъсяване на продължителността на стационарното лечение при използване на поддържаща терапия с депо-антипсихотик. Тези данни са в съзвучие и с изследване, проведено в Испания, където при проспективно двугодишно проследяване на лечението с депо-антипсихотик е установено, че то е свързано с по-добро придържане към терапия, по-голямо подобрене на психопатологията и функционирането, както и с по-малко на брой и по-къси хоспитализации [227]. В друго проучване сред близо 30 000 пациенти е установен между 20-30% по-нисък риск за рехоспитализация при използването на депо-антипсихотици в сравнение с перорална терапия [287].

5. Проследяване след една година (Т3)

При оценка една година след хоспитализация се вижда, че има значима разлика в професионалната ангажираност, но според процентното разпределение спрямо работа на пълен и непълен работен ден в сравнение с Т1, по-скоро намалението на безработицата е свързано с отпадналите пациенти. Може единствено да се спекулира относно причините за отпадане особено в групата на „отказали контакт“, където роля играе вероятно и стигмата на психична болест. Една от възможностите е отпадналите пациенти да са с такова подобрене, че нямат нужда от последващи контакти. Проспективно проучване показва интересни резултати – значима част от пациенти, които не са били на антипсихотично лечение в изследвания период са постигнали възстановяване [111]. Този резултат може да се свърже с хетерогенността на шизофренията и възможността за благоприятен ход, който обикновено остава извън погледа на клинициста именно поради липсата на необходимост от проследяване и терапия.

В настоящото проучване близо 90 % са изследвани след една година, което свидетелства и за по-тежкото протичане на болестта и необходимостта от редовни контакти с психиатричните служби. При половината от извадката е имало психиатрична хоспитализация в проспективния период, което показва високото икономическо бреме на болестта. Клиницистът, особено работещ в стационарни условия, избирателно вижда по-тежките случаи и наблюденията му са предимно върху пациенти, които имат необходимост от медицинска помощ, независимо избрана доброволно или с елемент на принуда.

Друг резултат, наблюдаван в проспективния период е съдействието към терапия, което значително се увеличава в сравнение с това на Т1. Това е един от показателите за ефективността на лечение. С изместването на дяла от пациенти от липсващо придържане

към пълно съдействие към терапия се променя и процентното разпределение според форма и вид провеждано лечение. Има значими разлики както спрямо постъпването, така и спрямо проведеното стационарно лечение, което е в съответствие с необходимостта и различните подходи при болнично и амбулаторно лечение. Увеличава се дела на приемащите клозапин, а с това и дела на приемащите атипичен антипсихотик. Наблюдавано е намаляване на комбинираното приложение на типичен с атипичен антипсихотик, както и на приема на повече от един медикамент спрямо T2.

В настоящата извадка вариацията в използваните медикаменти е представена чрез дозовия режим в хлорпромазинов еквивалент. Представените данни са с големи вариации, като вероятно това се дължи както на хетерогенността в групата на пациенти, така и на лични предпочитания на клиницистите. Установено е, че дозата на антипсихотика корелира единствено със скалата за оценка на тежестта на боледуване – колкото по-висока оценка, толкова по-висока доза. Определянето на медикаментозно лечение е повлияно от множество субективни фактори, един от които е субективната клинична оценка. Голямата вариация може да говори за липса на унифициран стандарт, който се използва сред клиницисти, дори и от едно работно място. Средната доза на използван антипсихотик в хлорпромазинов еквивалент е съпоставимо с данни от проучване в Норвегия за провеждано лечение при шизофрено болни, постъпили по спешност. При тях също са установени големи вариации, а като фактори, свързани с полипрагмазия са доказани по-млада възраст и хоспитализация в последната година [158]. Предвид съпоставимите данни с пациенти, постъпващи изцяло в режим на неотложност, отново се потвърждава тежестта на настоящата извадката.

Със сравнението на оценките на клиничните измерители се изследва ефектът от стационарно лечение в дългосрочен план като съпоставката им при изписване и една година след това дава ценна информация за механизмите, които са наблюдавани при амбулаторно лечение. Данните доказват на първо място, че проведеното стационарно лечение е ефективно. При проспективното проследяване се вижда, че това подобрение е устойчиво предимно за позитивната симптоматика и общата психопатология, за клиничното впечатление на тежестта на боледуване, както и за функциониране.

Друга находка е изчерпването на ефекта на стационарно лечение по отношение на негативна симптоматика и агресията. Това е също в унисон с хода на болестта, където се наблюдава омекотяване на картината, но увеличаване на социалната дезадаптация, вследствие на негативни и когнитивни дефицити. Повишаването на негативната симптоматика може да се разглежда в контекста на прогресиращия ход на заболяването с увеличаване на дефицитите на болестта с времето. От друга страна тази находка е интересна предвид разликите между двете скали, оценяващи негативна симптоматика. Използвайки 5-факторния модел на PANSS, не е наблюдавана статистически значима разлика в негативния домейн при изписване и една година след това. От друга страна, значими различия са намерени чрез специализирания клиничен измерител за негативна симптоматика – SANS. При по-детайлно разглеждане се вижда, че това увеличаване става за сметка на домейните афективно изравняване и амотивация/апатия. Тези различия хвърлят светлина върху различната оценка на един и същи конструкт спрямо избрания клиничен показател. Предвид важността на негативната симптоматика за функционирането и качеството на живот, е уместно използването на скали, които оценяват детайлно тези симптоми. Една възможна причина за увеличаването им е прогресията на болестта, както и разграничението от странични ефекти от невролептично лечение. Отново се поставя въпросът за разделението между първични и

вторични негативни симптоми, дефицитни и недефицитни пациенти [149], което в контекста на реалната клинична практика е значително усложнено, но носи своето значение за терапевтичното поведение.

Опит за разбиране повече на субективната, лична оценка на пациента и сравнението на клиничните данни с нея, е направен чрез оценяване на качеството на живот чрез самооценъчната скала на СЗО. Резултатите са в горната половина на скалата, като са най-високи за област Среда (средно – 68 т.), а най-ниски за област Отношение (50т.). 43,3 % оценяват качеството си на живот като „добро“, а близо 40 % са удовлетворени от качеството си на здраве. Тези данни доказват разминаването между клиничната оценка, изразена предимно чрез клиничното впечатление на болестта, където резултатите са за значително по-тежко боледуване, и личната, субективна оценка за това. Едно от възможните обяснения е липсата на критичност на голяма част от пациентите, както и високата субективна оценка, която дават някои от най-тежко боледувашите шизофренни пациенти. От друга страна са намерени корелации между психопатология, функциониране и клинично впечатление за тежестта с общата оценка за качеството на живот, но не и с оценката за здравето. Това разминаване е подкрепено и от литературни данни за малката корелация между оценката за глобално функциониране и субективното впечатление за личното възстановяване [290].

От проведен регресионен модел се идентифицират няколко предиктори, имащи значение за стойностите на клинични измерители една година след стационарно лечение. Част от тях са прогностични по отношение на няколко от скалите, включени в многоосевата оценка. Важността им се подчертава и поради възможността за тяхно модифициране и за изработване на стратегии за повлияването им.

Едни от тези фактори са приемът на клоzapин и минала хоспитализация в изследвания проспективен период. Те се явяват негативни прогностични фактори за психопатология, по-ниско функциониране, клиничното впечатление за тежестта, докато самостоятелно наличието на хоспитализации е свързано с по-високи нива на агресия на ТЗ. Предвид показанията на медикамента и използването му при тежко болни и терапевтично резистентни пациенти тези резултати не са учудващи.

В допълнение на тях, се идентифицират и протективни фактори, общи за набор от клинични измерители - наличието на професионална ангажираност, както и съдействие към терапия предсказват намаление на психопатологията, подобряват функционирането, определят по-ниски оценки на скалата за клинично впечатление на тежестта и подобрението. По отношение на негативната симптоматика, предиктор се оказва отново наличието на професионална ангажираност. Отново повече в областта на психосоциалните интервенции, този променлив фактор може да служи като мост между връзката негативна симптоматика и функционирането [86] и качеството на живот. Интересен факт е, че за разлика от другите клинични измерители, нивото на негативна симптоматика не се влияе от съдействието към терапията, т.е. медикаментозното лечение не е от първостепенна важност за този домейн. Това показва до известна степен безсилието, свързано с персистиращата негативна симптоматика и социалната дезадаптация, свързана с нея, както и необходимостта от друг тип интервенции и продължаване на лечението в общността [190, 288], а не единствено в стационарни условия.

Не е еднозначно влиянието на придържането към терапия като вероятно връзката е двупосочна. Добре известен факт е, че медикаментозното лечение е отговорно за редуциране на психопатологията, но и ниски нива на психопатологията опосредстват доброто съдействие към терапията. Доказано е, че медикаментозната ефективност, изразена чрез редукция на психопатологията, е позитивен предиктор за съдействие към терапията [108], докато високата психопатология корелира негативно със съдействието към терапията [3]. Независимо от посоката на действие, това е фактор, който може да се модифицира и подлежи на интервенции [233]. Повлияването на съдействието към терапията трябва да е основна част от грижата за шизофрено болните, интегрирано с редовно мониториране както на ефективност, така и на странични ефекти от антипсихотичното лечение, с оглед на ролята им за съдействието [96].

При проследяване на отговора към терапията (при критерий за отчитане на подобрене – редукция на психопатологията с поне 25 %) повече от половината болни запазват подобрието и една година след постъпване за стационарно лечение (61,1%). Близки до тези резултати са и подобрието както във функционирането (близо 64%), така и в намаление на клиничното впечатление за тежестта (60%) и запазване клиничното впечатление за подобрене (65%) спрямо изписването. Това е доказателство за ефективността на болничното лечение, но все пак намалените проценти на подобрене спрямо изписването, говорят за известно изчерпване на ефектите в амбулаторни условия. Доказателство за важността на болнично лечение е и резултатът от логистичната регресия със зависима променлива подобрене на психопатологията: като единствен предиктор от проведено лечение е наличието на хоспитализация в проспективния период.

От клиничните характеристики, по-дълга продължителност на болестта е предиктивна за по-малък шанс на подобрене спрямо функционирането и клиничното впечатление за подобрието, докато прогресиращ или хроничен ход опосредстват намаления шанс за подобрене на психопатологията и клиничното впечатление за подобрието. Друг доказан фактор е минала агресия, която е негативен предиктор за промяна на психопатологията и функциониране. Идентифицираните фактори поради своята същност, нетърпяща промяна, могат да се използват единствено като прогностични.

Както при момента на постъпване, така и при проследяване след една година, психопатологията служи като предиктор за нивото на функциониране с добро обяснение на модела (76%). Като значими домейни за функционирането на ТЗ се явяват негативната симптоматика, както и домейните на дезорганизация и мания, докато при предсказване на промяната, настъпила във функционирането, може да се използва домейна на дезорганизацията. Той се явява предиктор и за промяната в клиничното впечатление за тежестта, в комбинация с домейна на депресията. Тези данни са интересни предвид сравняването им с предикторите от 5-факторния модел за функциониране при постъпване за лечение, при който негативният домейн не беше идентифициран като значим. Изглежда, че след намаляване на нивата на позитивната симптоматика, се обръща повече внимание на негативния домейн, и съответно тези оплаквания дават повече отражение в оценката за функциониране.

Изследвано е и влиянието на психопатологията върху качеството на живот. От резултатите се вижда, че действително общата психопатологията има значение за субективната оценка за качеството на живота, не и на здравето, и това влияние обяснява

малък дял от варирането на данните (10%). Отново се подчертава разликата между клиничното впечатление и субективната оценка, както и факторите влияещи върху това. Докато клиницистът отдава основно значение на психопатология в качеството на живот и функциониране, при пациента това значение не е така изразено. От друга страна, някои изследвания намират високи нива на удовлетворение от живота въпреки значително увредени житейски условия при пациенти с шизофрения, което поставя въпроси относно способността за самооценка на качеството на живот предвид подлежащи когнитивни дефицити и липса на инсайт [43]. Изследването на такъв субективен показател обаче е от голямо практическо значение предвид асоциацията на по-ниско удовлетворение с по-честа липса на съдействие към терапия [239].

Използването на 5-факторния модел подчертава важноста на негативния и депресивния домейн за субективната оценка за качеството на живот на пациента, и афективните симптоми (домейн мания и депресия) за качеството на здравето. Значението на депресивния домейн като че ли превалява предвид това, че се явява предиктор и аз субскалите Тяло и Психика. Тези данни са в съответствие с данни от проучване, където като предиктори за отговор и ремисия на субективното удовлетворение са идентифицирани оценката на субскалата за обща психопатология на PANSS, включваща в себе си и симптоми на депресия. Освен това е намерена корелация между негативната субскала и тази за обща психопатология с оценката за удовлетвореност [254]. Пациенти с ремисия по отношение на фактора удовлетвореност са с по-ниски нива на негативна симптоматика, докато симптомите на депресия са свързани с по-ниско ниво на субективна оценка на качеството на живота във всичките домейни (тяло, психика, взаимоотношения, среда) [264].

Отново като важен протективен фактор, в случая за качеството на живота, е професионалната ангажираност. Установена е позитивна връзка на минала хоспитализация в проспективния период с попадането в групата на подобрене в психопатологията. Миналата хоспитализация е предиктор също и на по-ниско ниво на субективно качество на живота, както и на по-ниски нива по субскалата среда. От провежданото лечение като протективен фактор за по-висока оценка на средата се явява лечението с атипик.

Допълнение към изследването на отговора към терапия е използването на специфични критерии, изработени за дефиниране на критерии за ремисия при шизофрения [31]. Те са показатели, че достигането на стабилна ремисия и запазването ѝ с времето са асоциирани с благоприятен изход и качество на живота [112]. При изписването в настоящата извадка само 10,2 % от извадката отговарят на тях при положение, че е изследван единствено критерия симптоматика предвид краткия терапевтичен прозорец между постъпване и изписване. Една година след това е възможно да се направи съпоставка, както и комбинирана оценка. Приложен е ретроспективен времеви критерий за ремисия от 6 месеца като с тази оценка процентът на пациенти в ремисия намалява до 5,5%. Възможно обяснение е на първо място цялостната тежест на извадката.

От друга страна интересен е резултатът, че има нови пациенти на ТЗ, които покриват критериите за ремисия, като дават по-пълна представа за динамичния ход на заболяването и непълната картина при срезово наблюдение и оценката при изписване на пациентите. При 5-годишно проследяване на хода на пациенти с шизофрения в по-късна възраст, използвайки същите критерии за ремисия, е наблюдавана подобна динамика.

Вероятно свързано с омекотяване на симптоматиката в по-късните етапи на болестта, допълнително 26 % от пациентите, непокриващи критериите са симптоматична ремисия, успяват да я достигнат след 5 години. Като предиктори за това са идентифицирани наличието на партньор и ниски нива на позитивната субскала на PANSS при изходни нива [165].

Данните в литературата за процента на постигналите ремисия според тези критерии в лонгитудинални проучвания варира – от 55% [247] в амбулаторни условия и при по-благоприятен ход на болестта със самостоятелно живеене, професионална ангажираност и неприемане на антипсихотици, до 23 % [53] в извадка, в която предиктор за постигане на ремисия са негативните симптоми, а за времеви критерий – негативни, позитивни, когнитивни симптоми и антипсихотична доза. В друго проучване 59,1 % от пациентите от шизофренна извадка постигат критериите за симптоматична ремисия при изписване, а след едногодишно проследяване – 39, 2%. В същото проучване е направена и оценка на възстановяването на пациентите като са използвани критериите на Liberman, [183] с разликата във времеви критерий и използването на едногодишно проспективно наблюдения, за разлика от необходимото двугодишно. От пациентите само 7,8 % удовлетворяват тези критерии, като най-честа причина за невъзстановяване е липсата на независимо функциониране.

Друг съобщаван резултат е че 100 % от пациентите, които не достигат критериите за ремисия при изписване, не покриват и критериите за възстановяване една година след това [270]. Причини за голямото разминаване в данните от това проучване и настоящата извадка вероятно се коренят на първо място в самите включващи критерии – за разлика от настоящата, която включва единствено шизофренни пациенти, в докладваното проучване освен шизофренни, в извадката са изследвани пациенти с шизофреноформно, шизоафективно и остро психотично разстройство, които има значително по-благоприятен ход. От друга страна продължителността на болестта е двойно по-кратка (8,2 год.) , като 1/3 от участниците са с първи епизод. Всички тези характеристики опосредстват значително по-благоприятно протичане и терапевтичен отговор като въпреки това поставят въпроси относно разликите между ремисия и възстановяване и за малката част от пациентите, постигащи независимо ежедневно функциониране.

Данните за пациенти с персистиращи симптоми и противно на това докладвани добри нива на лично възстановяване поставят въпроси точно кои фактори имат влияние върху субективната оценка за възстановяване [290]. Намирането на отговорите може да стане единствено чрез качествени изследвания и интегриране на клиничните оценки с директни въпроси към пациентите, разкриващи личната субективна оценка. Резултатите от настоящото качествено изследване са много разнообразни, като хвърлят светлина върху информация, която остава извън вниманието на клинициста при изследване единствено с количествени скали. Отговорите варират значително, но честотата им позволява обединение все пак в няколко категории: семейство (34%), лечение (лекарства, болница, лекар, социални услуги – общо 35%), работа (7%), лични възможности, вярвания и свободно време (14%), както и отрицателната категория „нищо (4%)“ и неутралната „не знам“ (6%). Най-честият единичен отговор бе „лекарствата“, но с комбинирането на другите най-чести отговори – „семейство“ и „майка ми“ резултатите почти се изравняват. Това показва от една страна оценяването на лечението като ефективно и от страна на пациента, както и високото бреме върху близките и изместването на социални дейности и рехабилитация върху семейството. Подобни резултати за основната роля на семейството при обслужването на шизофренни пациенти

е докладвана още преди 25 години в културалния контекст на българска извадка [100] , като за съжаление се потвърждават и след няколко десетилетия.

6. Субгрупиране в хетерогенна група

Въпреки напредъка в генетични проучвания, невроизобразителни методики и множеството данни за различни биомаркери в научната литература, поради липсата на специфичност, както и нереалистично приложение извън научната среда, тяхното използване в реалната клинична практика остава силно ограничено. От посочените до момента резултати и идентифицираните предиктори е възможно да се обособят субгрупи на клинично ниво в хетерогенната извадка на шизофренно болните.

Едната група се състои от пациенти в млада възраст, от мъжки пол, с анамнеза за рисково боледуване – минала агресия и недоброволни хоспитализации. При тези пациенти е установена по-дълга продължителност на хоспитализацията като предвид корелацията между липсата на съдействие към терапията с недоброволни хоспитализации, по-тежко протичаща психопатология, по-високи нива на агресия, по-ниско ниво на функциониране, както и липсата на отношение на вида и формата на провеждано медикаментозно лечение към клиничните измерители при постъпване, насоките за индивидуализирано лечение в тази субгрупа предполагат насочване към подобряване на съдействието към терапията. Насоките за интервенции с най-голяма предиктивна стойност по време на дългото стационарно лечение опосредстват провеждането на психообучения както на пациента, така и фамилни интервенции с цел подобряване на съдействието към терапия.

Другата субгрупа пациенти са тези с прогредивен или хроничен ход на болестта, с високи нива на негативна симптоматика, с анамнеза за усложнения в ранното биологично развитие и имащи по-голяма продължителност на хоспитализацията. От резултатите до момента е установено, че медикаментозната терапия няма голямо влияние върху клиничните измерители при тези пациенти, докато наличието на професионална ангажираност подобрява прогнозата на болестта. Това опосредства търсенето на повече социално ангажирани служби и социални политики за подобряване достъпа на пациентите с тежки психични болести до работни места, както и контрол върху медикаментозната терапия с балансиране на страничните ефекти и търсенето на минимална ефективна доза.

Тези резултати повторно доказват хетерогенността в групата на шизофрениите с разнообразна клинична картина и съответно различни предиктори за по-добър изход. Лечението, включващо комплекс от медикаментозни и психосоциални интервенции, е необходимо да е максимално индивидуализирано, в съзвучие с идеографския подход, и цели не само ефективност, но и безопасност.

Отговорът към терапия е един от валидизаторите на една диагностична категория на клинично ниво – заедно с клиниката, хода и изхода на болестното разстройство [131]. Оформянето на подгрупи сред разнородната шизофренна група е стъпка към обособяването на шизофрения като разстройство (*disorder*), каквото е в съвременните

диагностични категории, към шизофрения като болест (*disease*), какъвто е нозологичният идеал за нея.

IX. Ограничения

Като ограничение на настоящото проучване може да се посочи методологичното ограничение за събиране на извадката само от едно лечебно заведение, което прави извадката нерепрезентативна. От друга страна поради характеристиките на лечебното заведение (клиника в университетска многопрофилна болница) в извадката попадат пациенти, с представителство от различни части на страната. Предвид множеството показатели, коментирани в обсъждането (високи стойности на клинични измерители и в трите среза на проучването, високи нива на лечение с клозапин, високи нива на опасно боледуване), извадката може да служи като репрезентативна за по-тежко протичащ ход при пациенти с шизофрения.

Въпреки големия дял на проследените пациенти, изследването е с малка по обем извадка, което може да е в основата на изпускането на някои предиктивни фактори със силата на статистическите методи. Освен това, проследяването на пациенти, които са ангажирани в психиатричното обслужване е по-вероятно, отколкото тези с добро функциониране, които са по-трудни за последващ контакт. Това може да допринесе за изместване на резултатите към по-негативния полюс.

Изследването на пациентите е посредством многоосева оценка с измерване нивата на психопатология и нейните отделни домейни, агресия, функциониране, качество на живот. Въпреки това когнитивният домейн не е изследван детайлно със специализиран измерител, като в настоящото оценяване е изследвано единствено вниманието. По този начин е възможно пропускане на част от патологията, имаща отношение върху функционирането и качеството на живота.

Друго ограничение е включването на данни за терапията единствено от страна на провеждано медикаментозно лечение. Не са събирани по-конкретни данни за провеждане на психосоциална рехабилитация или други интервенции в общността, които могат да имат влияние върху ефективността на лечение. Освен това пациентите са лекувани в натуралистични условия като няма контрол върху фармакологичните и нефармакологични модели на лечение. Предвид на клиничната реалност у нас и крайната оскъдност на рехабилитационни програми вероятната роля на това ограничение върху резултатите е твърде скромна.

В трите среза на проучването пациентите са изследвани от един и същи клиницист, което осигурява добра консистентост на резултатите. От друга страна липсва „сляпо”, независимо изследване на психопатология от една страна, и функциониране от друга, което би могло да открие по-значими асоциации на симптоматичен и функционален изход от болестта и да хвърли светлина върху намерените несъответствия със субективната оценка на качеството на живота. Методично спорно е обаче предимството на подобна „независимост” на изследване на отделни аспекти на изхода от различни изследователи, поради което ролята и на това ограничение е хипотетична и скромна.

Х. Изводи

Проучването е оригинално изследване от реалната клинична практика сред хетерогенната група на шизофренията, като представя клиничната картина в напречен срез и протичането на болестта в надлъжен ход сред извадка с тежко протичане.

1. Доказва се високият дял пациенти без социална стабилност – несемейни, с висок дял неработещи и получаващи пенсия по болест. Голям дял пациенти са с телесна коморбидност, както и анамнеза за опасно боледуване с данни за агресия, автоагресия и необходимост от недоброволни хоспитализации.
2. Доказват се по-лошите изходни резултати на психопатология и функциониране на непараноидната форма на болестта, без формата на болестта да е предиктор за повлияване – в напречен срез клиничната картина е по-тежка, но терапевтичният отговор е съпоставим.
3. Боледуването при мъжете е потвърдено като по-тежко и значително по-често се наблюдава опасно боледуване. Жените имат по-ниска степен на клинично впечатление на тежест на болестта. По-младата възраст е свързана с по-високи нива на агресия, докато функционирането се подобрява с покачването ѝ. Тези данни, в комбинация с установената минала агресия като предиктор за агресия, потвърждават стратифицирането на групата от млади пациенти от мъжки пол като рискова група.
4. Установена е корелация между липсата на придържане към лечението и постъпването по недоброволен механизъм. Тези два фактора – придържане към терапия и елемента на принуда за лечение са идентифицирани като възможни променливи (модифициращи фактори) за терапевтичния ход, поради тяхната връзка с по-високи нива на агресия, клинично впечатление за тежестта и по-ниски нива на функциониране.
5. Към фактора агресия е установено значението за социалната подкрепа и необходимостта от баланс във взаимоотношенията и емоционалната експресия. Това дава насоки за комплексното терапевтично поведение и включване на фамилни интервенции към медикаментозното лечение.
6. Установено е, че няма значение вида и формата на лечението за изходните стойности на клиничните измерители, а от значение се явява единствено съдействието към терапия. Това отново е в потвърждение за необходимостта от комплексни мерки и изработване на стратегии за психообучения както на пациентите, така и обучения за специфичен подход на клиницистите.
7. Доказва се ефективността на стационарно лечение като е наблюдавано подобрене в многоосева оценка: по отношение на психопатология, негативна симптоматика, агресия, функциониране. Според избрания клиничен измерител ефективността варира между 69 и 99 %. При проспективно проследяване ефективността намалява между 60 и 65 %, като има изчерпване на ефекта върху агресията, както и негативната симптоматика, оценена чрез специализиран въпросник, и в частност на влошаване на домейните на афективно изравняване и амотивация/апатия.

8. В трите среза на проучването са наблюдавани различия в терапията в съзвучие с необходимостта от баланс в използваното медикаментозно лечение спрямо хода и етапите на болестта.
9. Ефективността на лечението в стационарни условия е доказано освен чрез промяна на клиничните измерители, и чрез значителното подобрение на фактора съдействие към терапия.
10. Като значими предиктори за намаляване шанса за подобрение на психопатология след стационарно лечение са установени хроничен ход на болестта, минала агресия, както и по-голяма продължителност на болестта, която се явява и негативен предиктор за намаляване шанса за намаление на клиничното впечатление за тежестта. Като положителен предиктор за нейното намаление е лечението с клозапин, докато полипрагмазията и използването на два или повече антипсихотика намаляват тази възможност.
11. Установени са различия в продължителността на хоспитализацията, като тя е по-дълга при мъже, при постъпване по съдебен ред и анамнеза за минали недоброволни хоспитализации, липса на съдействие към терапията, както и при данни за усложнение в ранното биологично развитие. Като свързани с за по-кратка продължителност на болнично лечение са установени съдействие към терапия, лечение с депо-антипсихотик, както и използването на атипични антипсихотици в медикаментозното лечение.
12. Приемът на клозапин, както и психиатрична хоспитализация в проспективния период са свързани с по-високи нива на психопатология, тежест на болестта, както и ниско ниво на функциониране.
13. Позитивни предиктори, действащи противоположно на тези конструкти са съдействие към терапия и професионална ангажираност. Свързана с по-ниски нива на негативната симптоматика има единствено трудовата заетост, като съдействието към терапия не оказва значимо влияние.
14. Като предиктор за функционирането са установени нивата на психопатология, и в частност субскалите на негативна симптоматика, дезорганизация и мания. При изследването на субективната оценка за качество на живота е доказана корелацията му с клиничните измерители психопатология, функциониране и клинично впечатление за тежестта. Психопатологията, със своите негативни и депресивни субскали, също доказва своята значимост за субективната оценка за качество на живота, но в значително по-слаба степен. Депресивните оплаквания са предиктори и за по-ниски стойности в субскалите тяло, психика и обща оценка на здравето.
15. Като предиктор за подобряване на субективната оценка на качеството на живота е идентифицирана професионалната ангажираност. Въпреки че наличието на хоспитализация в проспективния период е свързан с терапевтичен отговор спрямо психопатология, стационарното лечение се явява негативен предиктор за качеството на живота.
16. При изследване на терапевтичния отговор чрез промяна в клиничните измерители се доказват няколко предиктора. Минала агресия е негативен предиктор, който увеличава психопатология и намалява функционирането. По-дългата продължителност на болестта е свързана с по-ниско ниво на функциониране и намален шанс за постигане на подобрение спрямо клиничното впечатление за тежестта, докато

прогресивен или хроничен ход на болестта намалява възможността за подобрене на психопатология и клинично впечатление за тежестта.

17. Проведено е качествено изследване, което илюстрира баланса в субективните причини за подобрието според шизофренните пациенти. Главни идентифицирани фактора са семейството и лекарствата със съпоставима честота.

XI. Приноси

I. Научно – теоретични приноси

1. Оценени са социодемографски, анамнестични данни и клинични характеристики при шизофрени пациенти в реалната клинична практика.
2. Изследвана е промяната на психопатология, функциониране, качество на живота в натуралистичен дизайн.
3. Оценен е терапевтичният отговор след стационарно лечение и в проспективен период от една година.
4. Идентифицирани са променливи, имащи роля като предиктори за отговора към лечение.
5. Демонстрирана е ефективност на психиатричното лечение (между 69- 99%), като е налице подобряване на резултатите в многоосева оценка на психопатология, функциониране, качество на живот.

II. Научно – приложни приноси

1. Обособени са групи от пациенти спрямо отговор към терапия.
2. Проведен е прав и обратен превод и апробиране на скала за оценка на негативна симптоматика (SANS), като е доказана добра вътрешна консистенност.
3. Изследвани са взаимовръзките между социодемографските и клиничните характеристики на пациентите и отговорът към лечение.

III. Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждават се неблагоприятни социодемографски характеристики на пациентите с шизофрения.
2. Мъжете имат значително по-лоша подкрепа, повече опасно боледуване и по-тежко протичане на болестта.
3. Потвърждава се, че минала агресия е предиктор за настоящо агресивно поведение, както и негативен фактор за подобрието на функциониране и психопатология.

ХII.Приложения

Приложение 1

Карта на пациента

Пациент: (идентификационен номер)

Дата:

Изследване: T1/T2/T3

1. Социодемографски фактори:

- Възраст
- Пол – м/ж
- Сезон на раждане
- Семейно положение – несемеен/семеен/вдовец/разведен/разделен/ с приятел/ка
- Местоживееене – град/село
- Деца – да/не
- Приятели/близки – брат/сестра/ родители; подкрепяща среда – да/не
- Религия
- Етнос
- Образование – основно/средно/ висше/следдипломно обучение
- Години учене
- Занятие – работя/уча/пенсионер/пенсионер по болест/ безработен
- Работа – пълен/непълен работен ден/ доброволство
- Години трудов стаж – до 5/ 5-10/ над 10
- Хоби – да/не
- Спорт – да/не
- Употреба на ПАВ – да/не
- Никотин – да/не
- Телостроеж - астеничен/нормостеничен/атлетичен/пикничен
- БМИ –под 18.5/18.6-25/над 25
- Латерализация (ляв/десен)

2. Психиатрична анамнеза:

- *Индивидуално развитие:*
 - Протекла бременност – усложнение/ без усложнение
 - Ранно биологично развитие – правилно/ нарушено
 - Адаптация в училище/ оценки/любими предмети
 - *Фамилна анамнеза*
- *Коморбидност*

- *Клинични характеристики:*

- Начало на заболяването - дебют/ по-ранно начало
- Начало на заболяване – под 20/ 21 - 40/над 41
- Преципитиращи събития преди психоза – да/не
- DUI/ DUP
- Начало – аутизация (негативни симптоми)/псевдоневротични/поведенчески особености
- Продължителност болест – до 5 год/ 5-20/ над 20
- Ход – първи прояви/ интермитентно/прогредиентно/хронично/недефинирано
- Форма на болестта (параноидна/ непараноидна)
- Суицидни опити – да/не
- Агресия – да/не
- Минали недоброволни хоспитализации – да/не
- Инсайт/ придържане към терапия – липсва напълно/ непълноценен/ пълноценен
- Продължителност на настоящия епизод преди хоспитализация (дни)
- Клинични симптоми:
 - позитивни/ негативни
 - халюцинации/налудности
 - остро/ хронично
 - афективна компонента
 - кататонни феномени
 - рисково агресивно/автоагресивно поведение
 - когнитивни промени
- Доброволно/ задължително лечение – спешност/ със съдебно решение
- Провеждано лечение: невролептици/антидепресанти/други
 - Конвенционални/ атипичи
 - Перорално/ депо
 - Клозапин/ други невролептици

T1: Обща оценка по :

PANSS
SANS
CGI-S

GAF
MOAS

T2: Изследване при изписване

- Продължителност на хоспитализацията:
- Провеждано лечение: невролептици/антидепресанти/други
 - Конвенционални/ атипичи
 - Перорално/ депо
 - Клозапин/ други невролептици

Обща оценка по :

PANSS MOAS SANS
CGI-S CGI-I

Карта на T3: Изследване след една година от начало хоспитализация

- Дневна доза (в хлорпромазинов еквивалент)
- Месеци на работа/безработен
- Брой на хоспитализации/ рецидив
- Сезонност на хоспитализациите/ рецидивите
- Инсайт/ придържане към терапия – липсва напълно/ непълноценен/ пълноценен
- Провеждано лечение – депо/перорално; конвенционални/атипични; клозапин; комбинирано

Обща оценка по :

PANSS
MOAS
SANS
CGI-S
CGI-I

GAF

WHOQOL – BREF

Качествено изследване: „Кое според Вас е допринесло в най-голяма степен да се чувствате по-добре?

Скала за оценка на психопатология (PANSS)

Пациент: (идентификационен номер)

Дата:

Изследване: T1/T2/T3

- ___ P1. Налудности
- ___ P2. Мисловна дезорганизация
- ___ P3. Халюцинаторно поведение
- ___ P4. Възбуда
- ___ P5. Грандиозност
- ___ P6. Подозрителност / преследване
- ___ P7. Враждебност

- ___ N1. Притъпен афект
- ___ N2. Емоционално отдръпване
- ___ N3. Лош рапорт
- ___ N4. Пасивно/апатично социално отдръпване
- ___ N5. Затруднения в абстрактното мислене
- ___ N6. Липса на гладкост и спонтанност на разговора

- ___ N7. Стереотипно мислене

- ___ G1. Загриженост за телесното здраве

- ___ G2. Тревожност
- ___ G3. Чувство на вина
- ___ G4. Напрежение
- ___ G5. Маниеризми и позиране
- ___ G6. Депресивност
- ___ G7. Двигателна забавеност
- ___ G8. Несъдействие
- ___ G9. Необичайно мисловно съдържание
- ___ G10. Дезориентация
- ___ G11. Понижено внимание
- ___ G12. Липса на критичност и съзнание за болест

- ___ G13. Волеви нарушения
- ___ G14. Слаб контрол над импулсите
- ___ G15. Свърхангажираност
- ___ G16. Активно социално оттегляне

Скала за оценка на негативни симптоми (SANS)

Пациент: (идентификационен номер)

Дата:

Изследване: T1/T2/T3

Оценките трябва да са базирани на последните 30 дни.

Афективно изравняване или притъпен афект

Липсва —————> Изразено

- | | | | | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1. Непроменяща се лицева експресия | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | H |
| Лицето на пациента изглежда „вдървено“ – по-малко промени от очакваното при промяна на емоционалното съдържание на разговора. | | | | | | | |
| 2. Намалени спонтанни движения | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | H |
| Пациентът показва малко или не извършва спонтанни движения, не сменя позиция, не движи крайници и т.н. | | | | | | | |
| 3. Оскъдност на експресивни жестове | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | H |
| Пациентът не използва жестове с ръце или телесна поза за подпомагане на изразяването на своите мисли. | | | | | | | |
| 4. Беден очен контакт | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | H |
| Пациентът избягва очен контакт или гледа „през“ интервюиращия, дори и при говорене. | | | | | | | |
| 5. Афективна хладност | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | H |
| Пациентът не се смее или усмихва при провокация. | | | | | | | |
| 6. Несъответен афект | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | H |
| Афектът на пациента е несъответен или незаразителен, не просто изравнен или притъпен. | | | | | | | |
| 7. Липса на гласова модулация | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | H |
| Пациентът не проявява нормални вокални акценти, често е монотонен в изказа си. | | | | | | | |
| 8. Обща оценка на афективно изразяване | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | H |
| Тази оценка трябва да се основава на общата тежест на симптомите, особено на хладност, несъответност и общо снижение на емоционалната интензивност. | | | | | | | |

Алогия

- 9. Бедност на речта** 0 1 2 3 4 5 Н
Отговорите на пациента са ограничени по количество, имат тенденцията да са кратки, конкретни, неизчерпателни.
- 10. Бедност в съдържанието на речта** 0 1 2 3 4 5 Н
Отговорите на пациента са адекватни по отношение на количеството, но имат тенденцията да са неясни, сгръхконкретни или сгръхобобщаващи и предоставят малко информация.
- 11. Блокиране** 0 1 2 3 4 5 Н
Пациентът съобщава, спонтанно или при насочено питане, че потокът на мисълта му е нарушен.
- 12. Удължено реактивно време** 0 1 2 3 4 5 Н
Отнема му дълго време да отговори на въпросите, а насоченото питане показва, че разбира въпроса.
- 13. Обща оценка на алогия** 0 1 2 3 4 5 Н
Основните черти на алогията са бедност на речта и бедност в съдържанието.

Липса на мотивация/апатия

- 14. Външен вид и хигиена** 0 1 2 3 4 5 Н
Дрехите на пациента могат да изглеждат немарливи или изцапани, той може да има мазна коса, неприятна телесна миризма и под.
- 15. Незадържане на работа или училище** 0 1 2 3 4 5 Н
Пациентът може да има трудности при намиране и задържане на работа, завършване на училищни занимания, поддържане на дома и т.н. Ако е на стационарно лечение - не може да се задържи по време на активности в отделенията като занимателна терапия, игра на карти и т.н
- 16. Физическа енергия** 0 1 2 3 4 5 Н
Пациентът изглежда физически вял. Може да стои с часове без да извърши спонтанна активност.
- 17. Обща оценка на липса на мотивация/апатия** 0 1 2 3 4 5 Н
Особена тежест може да се даде на един или два явни симптома, ако са силно изразени.

Анхедония/асоциалност

- 18. Занимателни интереси и активности** 0 1 2 3 4 5 Н
Пациентът може да има малко или никакви интереси. Под внимание трябва да се взимат едновременно качество и количество на интересите.
- 19. Сексуална активност** 0 1 2 3 4 5 Н

Пациентът може да показва намален сексуален интерес и активност или да не изпитва удоволствие, ако е активен.

20. Възможност за чувство на интимност и близост 0 1 2 3 4 5 Н

Пациентът може да показва невъзможност за формиране на близки или интимни връзки, особено с противоположния пол и семейство.

21. Връзка с приятели и връстници/колеги 0 1 2 3 4 5 Н

Пациентът може да има малко или никакви приятели и може да предпочита да прекарва цялото си време изолиран.

22. Обща оценка за анхедония/асоциалност 0 1 2 3 4 5 Н

Тази оценка трябва да отчита общата тежест като се отбелязва възрастта на пациента, неговия семеен статус и т.н.

Внимание

23. Социално невнимание 0 1 2 3 4 5 Н

Пациентът изглежда неангажиран и невъвлечен. Може да изглежда „блуждаещ“.

24. Невнимание по време на тестване на психичен статус 0 1 2 3 4 5 Н

Включва серийни аритметични изваждания - „поредни седмици“ (поне пет изваждания) и произнасяне на думата „свят“ буква по буква отзад напред.

25. Обща оценка за внимание 0 1 2 3 4 5 Н

Тази оценка трябва да отчита общата концентрация на пациента – проявена клинично и чрез тестове.

SANS кодиране		
0 = Няма/липсва изцяло	3 = Умерено	Н= Неизвестно/ Не може да бъде оценено/Неоценено
1 = Патология под въпрос	4 = Умерено изразено	
2 = Леко	5 = Изразено	

Скала за оценка на агресия (MOAS)

Пациент: (идентификационен номер)

Дата:

Изследване: T1/T2/T3

Оценява се от член на персонала (може и от сестра).

За всяка категория отбележете **най-високата приложима оценка** за оценявания период (обикновено *последната седмица*).

1. Вербална агресия.

Вербална агресивност, включваща изявления или ругатни, които целят да причинят психологична вреда на друг чрез обезценяване, унижение или заплаха за физическо нападение.

0 няма вербална агресия;

1 подвиква гневно, кълне, отправя лични обиди;

2 кълне злобно, обижда тежко, има гневни избухвания;

3 импулсивно заплашва с насилие други или себе си;

4 заплашва с насилие други или себе си многократно и преднамерено (напр. за пари или секс);

2. Агресия към предмети.

Неоправдано и безразборно рушене на чужди предмети или предмети на отделението

0 няма агресия към предмети;

1 тряска врати, разхвърля постели, уринира на пода;

2 хвърля предмети на земята, рита мебели, цапа стената;

3 чупи предмети, разбива прозорци;

4 подпалва огън, хвърля предмети опасно;

3. Авто-агресия.

Телесна самоувреда като самонараняване или суициден опит.

0 няма авто-агресия

1 бодне или драска кожата си, скубе се, удря се (без нараняване);

2 блъска главата си, удря стените с юмрук, хвърля се на пода;

3 причинява си малки порязвания, натъртвания, изгаряния или подутини;

4 причинява си сериозна увреда или прави суициден опит;

4. Физическа агресия.

Насилствени действия, целящи да причинят болка, телесна увреда или смърт на друг.

0 няма физическа агресия;

1 прави заплашителни жестове, замахва на хора, сграбчва ги за дрехите;

- 2 удря, рита, блъска, драска, скубе (без наранявания);
- 3 напада други, като им причинява леки наранявания (натъртвания, навяхване, подутини);
- 4 напада други, като им причинява сериозни наранявания (счупвания на кости, загуба на зъби, дълбоки рани, загуба на съзнание);

Бележки: _____

Оценка

- 1. Поставете оценка на всяка категория.
- 2. В обобщеното точкуване, умножете оценката по тежестта и добавете резултата в крайната оценка. Използвайте тази оценка да следите промените в нивото на агресия с течение на времето.

Категория	Оценка	Тежест	Крайна оценка
<i>Вербална агресия</i>		x1	
<i>Агресия към предмети</i>		x2	
<i>Авто-агресия</i>		x3	
<i>Физическа агресия</i>		x4	
<i>Общ резултат</i>			

Общо клинично впечатление - тежест на заболяването (CGI-S)

Пациент: (идентификационен номер)

Дата:

Изследване: T1/T2/T3

Според натрупания Ви до момента клиничен опит с подобни болни, колко болен е пациентът в момента?

0 Не е изследван/а

1. Нормален, не е болен изобщо : Симптомите на разстройство не са били налични в последните 7 дни

2 На границата с психично заболяване : На границата с психично заболяване: Лека или подозирана патология

3 Леко болен: Ясно изявени симптоми със съвсем леко (ако изобщо има) затруднение или проблеми в социалната и професионална сфера

4 Умерено болен : Явни симптоми, които предизвикват забележими, но средно изявени затруднения във функционирането на пациента; могат да наложат лекарствена терапия

5 Значително болен: Натрапчиви симптоми, които значително нарушават социалната / професионална сфера на пациента или предизвикват значително страдание.

6 Тежко болен: Разрушителна патология; поведението и функционирането на пациента са значително повлияни от симптоматиката; може да се наложи помощ от други хора

7 Сред най-тежко болните пациенти: Патологията се намесва забележимо във функционирането на личността; може да се наложи хоспитализация.

Общо клинично впечатление – подобрение (CGI-I)

Пациент: (идентификационен номер)

Дата:

Изследване: T2/T3

Как се е променило състоянието на пациента, в сравнение със състоянието му в началото на изследването?

0 Не е оценено

1 Много се е подобрило : Цялостно подобрение; добро ниво на функциониране; минимални симптоми; показва значителна промяна.

2 Доста се е подобрило : Значително подобрение със забележимо намаляване на симптомите; увеличено ниво на функциониране, но някои симптоми са все още налице.

3 Минимално се е подобрило: Малко подобрение с малко или без клинично значимо намаление на симптомите. Показва много малка промяна в базисния клиничен статус, нивото на грижа или функционалния капацитет.

4 Без съществена промяна: Симптомите остават като цяло непроменени.

5 Малко се е влошило: Малко по – лошо състояние, но може да е без клинично значение, може да показва много малка промяна в базисния клиничен статус или функционален капацитет.

6 Доста се е влошило: Клинично значимо увеличение на симптомите и намалено функциониране.

7 Много се е влошило: Сериозно влошаване на симптомите и загуба на функционален капацитет.

Скала за глобална оценка на функционирането (GAF)

Пациент: (идентификационен номер)

Дата:

Изследване: T1/T3

Отчитайте психологичното, социалното и професионалното функциониране по един хипотетичен континуум психично здраве – психична болест. Не включвайте нарушения във функционирането, които се дължат на физически (или средови) ограничения.

Оценка (Бележка: Използвайте междинни оценки, където е удачно, напр. 45, 68, 72)

100 91	Високо функциониране в широк кръг от дейности, житейските проблеми не излизат от контрол, търсен от другите поради много положителни качества. Без симптоми.
90 81	Липсват или минимални симптоми (напр. лека тревожност преди изпит), добро функциониране във всички области, с интерес и участие в широк кръг от дейности, социално ефективен, общо удовлетворен от живота, не повече от делнични проблеми или грижи (напр. редки спречквания с членове на семейството).
80 71	Ако има симптоми, те са преходни и очаквани реакции на психо-социални стресори (напр. трудности в концентрацията след семейна свата); не повече от леко нарушение в социалното или професионалното функциониране, или в обучението (напр. временно изоставане в учебния материал).
70 61	Някои леки симптоми (напр. потиснато настроение или леко безсъние) ИЛИ известни трудности в социалното или професионалното функциониране, или в обучението (напр. редки бягства от училище или кражби от дома), но най-общо функционира сравнително добре и има значими междуличностови взаимоотношения.
60 51	Умерени симптоми (напр. изравнен афект и обстоятелствена реч, редки панически атаки) ИЛИ умерени трудности в социалното или професионалното функциониране, или в обучението (напр. малко приятели, конфликти с връстници или колеги).
50 41	Сериозни симптоми (напр. суицидни мисли, тежки obsесивни ритуали, чести кражби от магазини) ИЛИ някакво сериозно нарушение в социалното или професионалното функциониране, или в обучението (напр. без приятели, неспособен да задържи работа).
40 31	Известно нарушение в отчета на реалността или в комуникацията (напр. речта е понякога нелогична, неясна или извън темата) ИЛИ изразено нарушение в няколко области като работа или училище, семейни отношения, годност за преценка, мислене и настроение (напр. депресивен, който избягва приятели, пренебрегва семейството и е неспособен да работи; дете, което често бие по-малки деца, неподчиняемо е в къщи и се справя зле в училище).

30 21	Поведението е значително повлияно от налудности или халюцинации ИЛИ сериозно нарушение в комуникацията или годността за преценка (напр. понякога е разкъсан, действа грубо несъответно или е погълнат от суицидни мисли) ИЛИ неспособност да функционира в почти всички области (напр. прекарва деня в леглото; без работа, дом или приятели).
20 11	Известна опасност от нараняване на себе си или на други (напр. суицидни опити без ясно очакване на смърт; често агресивен; манийна възбуда) ИЛИ понякога не успява да поддържа минимална лична хигиена (напр. изцапан с изпражнения) ИЛИ грубо нарушение в комуникацията (напр. предимно разкъсан или мутизмен).
10 1	Постоянна опасност от тежко нараняване на себе си или на други (напр. повтарящи се агресии) ИЛИ трайна неспособност за подържане на минимална лична хигиена ИЛИ сериозен суициден опит с ясно очакване на смърт.

Въпросник за оценка на качеството на живота Световна здравна организация Кратка версия (WHOQOL – BREF)

Пациент: (идентификационен номер)

Дата:

Изследване: ТЗ

Въведение:

С този въпросник искаме да оценим качеството на живота Ви. Качеството на живота е субективна оценка, която отразява доколко сте удовлетворени или неудовлетворени от различни области на живота си като здравословно състояние, отношения, материално състояние, духовна област и други.

Инструкции:

Моля отговорете на всеки един от въпросите. Ако не сте сигурни кой отговор да дадете, изберете този, който Ви изглежда най-подходящ. Това често е първият отговор, който Ви хрумва.

Отговаряйте в съответствие с Вашите принципи, надежди, радости и грижи. Молим Ви оценките, които давате, да се отнасят **за последните две седмици**.

Примерен въпрос:

Доколко се безпокоите за здравето си?

Никак	До някъде	Умерено	До голяма степен	Изключително много
1	2	3	4	5

Заградете с кръгче цифрата под отговора, който най-добре отразява доколко сте се безпокоили за здравето си през последните седмици. Ако сте се безпокоили за здравето си „до голяма степен”, ще заградите числото „4”, а ако не сте се безпокоили „никак” – числото 1.

Моля прочетете всеки от въпросите, преценете какво изпитвате и заградете числото под отговора, който според Вас е най-точен. Използвайте различни степени (от 1 до 5), за да бъде по-точен отговорът Ви.

Благодарим Ви за помощта.

	Много лошо	Лошо	Нито добро, нито лошо	Добро	Много добро
1. Как оценявате качеството на живота си?	1	2	3	4	5

	Напълно неудовлетворен	Неудовлетворен	Нито удовлетворен, нито неудовлетворен	Удовлетворен	Напълно удовлетворен
2. В каква степен сте удовлетворени от здравето си?	1	2	3	4	5

	Никак	Донякъде	Умерено	До голяма степен	Изключително много
3. Доколко (физическа) болка Ви пречи да извършите онова, което Ви е необходимо?	1	2	3	4	5
4. До каква степен имате нужда от медицинско лечение, за да изпълнявате ежедневните си дейности?	1	2	3	4	5
5. Доколко се радвате на живота си	1	2	3	4	5
6. Според Вас до каква степен животът Ви е изпълнен със смисъл?	1	2	3	4	5

	Никак	Донякъде	Средно	До голяма степен	Изключително много
7. Доколко сте способни да се концентрирате?	1	2	3	4	5
8. Чувствате ли се в безопасност в ежедневието си?	1	2	3	4	5
9. Доколко е здравословна заобикалящата Ви среда?	1	2	3	4	5

Следващите въпроси се отнасят до това доколко сте изпитвал/а или сте бил/а способен да правите определени неща **ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ ДВЕ СЕДМИЦИ.**

	Никак	Донякъде	Средно	До голяма степен	Изключително много
10. Имате ли достатъчно енергия в ежедневието?	1	2	3	4	5

11. Приемате ли физическата си външност?	1	2	3	4	5
12. Имате ли достатъчно пари, за да задоволявате нуждите си?	1	2	3	4	5
13. Доколко разполагате с нужната за ежедневието Ви информация?	1	2	3	4	5
14. До каква степен имате възможност за почивка и развлечение?	1	2	3	4	5

Следващите въпроса относно това до каква степен сте били удовлетворен от различни страни на живота Ви **ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ ДВЕ СЕДМИЦИ.**

	Напълно неудовлет- ворен	Неудовлет -ворен	Нито удовлет- ворен, нито неудовлет- ворен	Удовлет -ворен	Напълн о удовлет -ворен
15. Доколко сте удовлетворени от съня си?	1	2	3	4	5
16. Доколко сте доволни от способността си да извършвате ежедневните си дейности?	1	2	3	4	5
17. До каква степен сте удовлетворени от работоспособността си?	1	2	3	4	5
18. Доколко сте доволни от себе си?	1	2	3	4	5
19. До каква степен сте удовлетворени от личните си взаимоотношения?	1	2	3	4	5
20. До каква степен сте удовлетворени от сексуалния си живот?	1	2	3	4	5
21. До каква степен сте удовлетворени от подкрепата, която получавате от Вашите приятели?	1	2	3	4	5
22. До каква степен сте удовлетворени от условията на мястото, където живеете (дом, болница и др.)?	1	2	3	4	5
23. До каква степен сте удовлетворени от достъпа си до здравни услуги?	1	2	3	4	5

24. До каква степен сте удовлетворени от транспорта (личен и обществен)?	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---

	Много трудно	Трудно	Нито трудно, нито лесно	Лесно	Много лесно
25. Доколко сте способни да се придвижвате самостоятелно?	1	2	3	4	5

	Никога	Понякога	Нито често, нито рядко	Много често	Винаги
26. Колко често изпитвате негативни чувства като тъга, отчаяние, тревога и депресия?	1	2	3	4	5

	Уравнения за изчисляване на резултатите по области	Суров резултат	Преобразуван резултат 4-20	резултат 0-100
Област 1	$(6 - B3) + (6 - B4) + B10 + B25 + B15 + B16 + B17$			
Област 2	$B5 + B6 + B7 + B11 + B18 + (6 - B26)$			
Област 3	$B19 + B20 + B21$			
Област 4	$B8 + B9 + B12 + B13 + B14 + B22 + B23 + B24$			

Кратката версия (WHOQOL – BREF) се състои от 26 въпроса, т.е по един въпрос от двадесет и четирите подобласти на пълната версия. Освен това са включени един въпрос за оценка на качество на живота като цяло и един въпрос за оценка на субективната удовлетвореност на индивида от здравето му. Въпросите са обединени в следните четири области:

1. ТЕЛЕСНА ОБЛАСТ

Болка и дискомфорт
Енергия и умора
Сън и почивка
Подвижност
Ежедневни дейности
Зависимост от лекарства и различни видове лечения
Трудоспособност

2. ПСИХОЛОГИЧНА ОБЛАСТ

Положителни чувства
Мислене, заучаване, памет и концентрация
Самочувствие
Външен вид и фигура
Отрицателни чувства
Духовна сфера/религия/лични убеждения

3. ОТНОШЕНИЯ

Лични взаимоотношения
Социална подкрепа
Сексуален живот

4. СРЕДА

Физическа сигурност и безопасност
Домашна среда
Финансови средства
Здравни и социални грижи: наличност и качество
Възможности за получаване на нова информация и умения
Възможности за почивка и свободно време
Околна среда (замърсяване, шум, улично движение, климат)
Транспорт

ХІІІ. Книгопис

1. Алексиев С. Възстановяване от тежка психична болест и обслужването в хронични институции: характеристики, предиктивни фактори и добра практика. (дис. „доктор“). София: МУ - София, 2015.
2. Бояджиева Р, Бояджиев Х. Скала за оценка на негативните симптоми. Неврол., психиатр. и неврохир, 1990, 29(5): 48 – 51.
3. Василева И, Миланова В, Христова Т. Съдействие към антипсихотична терапия сред шизофрено болни пациенти в извънболнични условия – насочване на интервенции за подобряването му. Медицински преглед, 2012, 48(2):27-31.
4. Владимирова Р. Психични разстройства по време на бременност и след раждане - социодемографски и клинични характеристики (дис. „доктор“). София: МУ - София, 2014.
5. Димитров П. Новото лечение на шизофренията съ инсулинъ и кардиазолъ, 1939, София, Рангелъ Младеновъ.
6. Дончев П. Прогноза на агресивното поведение в Ръководство по съдебна психиатрия, София, Изд. д-р Иван Богоров, 2006: 59-64.
7. Жабленски АЛ. Шизофрения-нозологично единство и културово многообразие, София, Изд. Медицина и физкултура, 1986.
8. Заимов К, Исторически поглед върху развитието на идеите за същността на душевната болест и за класификацията на психичните заболявания в Психопатология, София, Изд. Наука и изкуството, 1971: 33-37.
9. Заседание на нервно-психиатрично дружество “Разискване върху реферата : за стерилизацията при някои душевни болни“. Медицински преглед, 1943; 3(8): 600-601.
10. Игнатова Д, Ончев Г. Наблюдателно проспективно проучване за ефективността на лечението на шизофрения и афективни разстройства в реалната клинична практика. Бълг. сп. Психиатр, 2021, 6(1):3-18.
11. Игнатова Д, Ончев Г. Страданието от първо лице: качествено изследване върху бремето на тежката психична болест. Бълг. сп. Психиатр, 2019, 4(2): 5 – 15.
12. Игнатова, Д. Разходи и ефективност при лечение на шизофрения и афективни разстройства. (дис. "доктор"). София: МУ - София, 2019.

13. Киров К. Основни положения при диагностиката на шизофрениите из „Начала на психиатричната диагностика, София, Изд. Шанс“, 1991:111-117.
14. Киси, К. Полет над кукувиче гнездо. Изд. Фама, 2006.
15. Клерамбо Г. Откъси от „Психичния автоматизъм“ (1942). Из Класическо психиатрично наследство. Бълг.Сп.Психиатр., 2020, 5 (1): 42-46.
16. Маринов П. История на лечението на шизофренията из Шизофренията, София, Изд. АСЯ-Росен Младенов, 2009: 368 - 370.
17. Миланов К, Миланова В. Шизофрения и антипсихотици, София, Изд. Бойко Стаменов, 2003: 193 – 195.
18. Национален център по обществено здраве и анализи.Министерство на здравеопазването: Болни под наблюдение на психиатричните заведения и структури по вид на заболяването. 2018, 2019; https://ncpha.government.bg/images/___NCPHA/___HealthStatistics/___Annual/___LastYear/health_B_5.pdf
19. Ончев Г, Ганев К, Герджиков И. Европейско проучване върху принудата в психиатрията (EUNOMIA): основания и дизайн. Бюлетин на БПА, 2004, 12(1): 33 – 4.
20. Ончев Г. Принуда в психиатрията. Емпирични данни и добра практика, София, Изд. Контекст, 2010.
21. Ончев Г. Промените в главата за психични разстройства в МКБ-11. Бълг. сп. психиатр. 2019; 4(3): 3-12.
22. Петков В. Качество на живот на пациенти с депресия или с шизофрения (дис. "к.м.н."). София: МУ - София, 1999.
23. Стоянова В, Кръстев С, Владимирова Р и сътр. Клинични характеристики на инцидентите с насилие при хоспитализирани болни в психиатрична клиника – УМБАЛ ”Александровска”. Сп. Съвременна медицина, 2008; 3(59):36-44.
24. Темков И, Жабленски А, Бояджиева М. Психична болестност и потребност от психиатрична помощ в условията на големия град. Неврол., психиатр. и неврохир, 1975; 14:379 – 387.
25. Темков И, Киров К. Клинична психофармакология, София, Медицина и физкултура, 1976: 56-79.
26. Толев Т, Трънов В, Николова М и сътр. Персекуторни налудности и социална компетентност при новопостъпващи пациенти с параноидна шизофрения. Бълг. сп. психиатр. 2018, 3(2): 155-166.

27. Хараланов, С. Видове негативни и псевдонегативни симптоми при шизофрения: невробиологични и психо-логични механизми. БЪЛГ. СП. ПСИХИАТР. 2017, 2(1), 32-41.
28. Aboraya A, Leucht S, Nasrallah HA, et al. A novel approach to measuring response and remission in schizophrenia in clinical trials. *Schizophr Res.* 2017;190:123-128.
29. Aleman A, Lincoln TM, Bruggeman R, et al. Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go?. *Schizophr Res.* 2017;186:55-62.
30. An der Heiden W, Häfner H. Investigating the long-term course of schizophrenia by sequence analysis. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):551-9.
31. Andreasen N, Carpenter W, Kane J, et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 441–449.
32. Andreasen, N. Scale for the assessment of negative symptoms. Iowa City : University of Iowa, 1983.
33. Andresen R, Oades L, Caputi P. The experience of recovery from schizophrenia: towards an empirically validated stage model. *Aust N Z J Psychiatry.* 2003;37(5):586-594.
34. Arango C, Garibaldi G, Marder SR. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials. *Schizophr Res.* 2013;150(2-3):346-352.
35. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(3):453-460.
36. Austin SF, Mors O, Budtz-Jørgensen E, et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr Res.* 2015;168(1-2):84-91.
37. Awad, AG, Voruganti, LP. The Burden of Schizophrenia Caregivers. *Pharmacoeconomic.* 2008; 26, 149–162.
38. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(4):495-500.
39. Barajas A, Ochoa S, Obiols JE, et al. Gender differences in individuals at high-risk of psychosis: a comprehensive literature review. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:430735.
40. Berrios G, Luque R. Schizophrenia : A Conceptual History. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy.* 2003; 3: 111-140.

41. Berrios, G, Beer, D. The notion of unitary psychosis: A conceptual history. *History of Psychiatry*. 1994; 5(17), 13–36.
42. Bitter I, Czobor P, Dossenbach M, et al. Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *Eur Psychiatry*. 2005; 20(5-6):403-40.8
43. Bobes J, Garcia-Portilla P, Saiz PA, et al. Quality of life measures in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2005; 20 (3):313–7.
44. Bourne H. The insulin myth. *Lancet*. 1953;265(6793):964-8.
45. Bouwmans C, de Sonnevile C, Mulder CL, et al. Employment and the associated impact on quality of life in people diagnosed with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2125-2142.
46. Braff DL, Ryan J, Rissling AJ, et al. Lack of use in the literature from the last 20 years supports dropping traditional schizophrenia subtypes from DSM-5 and ICD-11. *Schizophr Bull*. 2013;39(4):751-753.
47. Bulgari V, Iozzino L, Ferrari C, et al. Clinical and neuropsychological features of violence in schizophrenia: A prospective cohort study. *Schizophr Res*. 2017;181:124-130.
48. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007, 4(7): 28-37.
49. Butzlaff RL, Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(6):547-552.
50. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(4):505-24.
51. Carpenter WT, Stephens JH. An attempted integration of information relevant to schizophrenic subtypes. *Schizophr Bull*. 1979;5(3):490-506.
52. Carpenter WT, Tandon R. Psychotic disorders in DSM-5: summary of changes. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(3):266-268.
53. Carpiniello B, Pinna F, Manchia M, et al. Sustained symptomatic remission in schizophrenia: Course and predictors from a two-year prospective study. *Schizophr Res*. 2022; 239:34-41.
54. Case M, Stauffer VL, Ascher-Svanum H, et al. The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia. *Psychol Med*. 2011; 41(6):1291-300.

55. Chan SKW, Hui CLM, Chang WC, et al. Ten-year follow up of patients with first-episode schizophrenia spectrum disorder from an early intervention service: Predictors of clinical remission and functional recovery. *Schizophr Res.* 2019; 204:65-71.
56. Charlson, FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018; 44(6), 1195–1203.
57. Chen YL, Chen KP, Chiu CC, et al. Early predictors of poor treatment response in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):376.
58. Ciompi L. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull.* 1980;6(4):606-18.
59. Ciudad A, Alvarez E, Bobes J, et al. Remission in schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study. *Schizophr Res.* 2009;108(1-3):214-222.
60. Clark SL, Adkins DE, van den Oord EJ. Analysis of efficacy and side effects in CATIE demonstrates drug response subgroups and potential for personalized medicine. *Schizophr Res.* 2011;132(2-3):114-120.
61. Clemmensen L, Vernal DL, Steinhausen HC. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2012;12:150.
62. Correll CU, Davis RE, Weingart M, et al. Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(4):349–358.
63. Correll CU, Kishimoto T, Nielsen J, et al. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia. *Clin Ther.* 2011;33(12):B16-39.
64. Correll CU, Ng-Mak DS, Stafkey-Mailey D, et al. Cardiometabolic comorbidities, readmission, and costs in schizophrenia and bipolar disorder: a real-world analysis. *Ann Gen Psychiatry.* 2017;16:9.
65. Crespo-Facorro B, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, et al. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J Psychiatr Res.* 2007;41(8):659-666.
66. Crilly, J. The history of clozapine and its emergence in the US market. *History of Psychiatry.* 2007; 18(1), 39–60.
67. Davidson L, Schmutte T, Dinzeo T, et al. Remission and recovery in schizophrenia: practitioner and patient perspectives. *Schizophr Bull.* 2008; 34(1):5-8.

68. De Hert M, Sermon J, Geerts P, et al. The Use of Continuous Treatment Versus Placebo or Intermittent Treatment Strategies in Stabilized Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with First- and Second-Generation Antipsychotics. *CNS Drugs*. 2015;29(8):637-658.
69. De Hert M, van Winkel R, Wampers M, et al. Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort. *Schizophr Res*. 2007;92(1-3):68-73.
70. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*. 2005;76(2-3):135-157.
71. Doroshov DB. Performing a cure for schizophrenia: insulin coma therapy on the wards. *J Hist Med Allied Sci*. 2007;62(2):213-243.
72. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med*. 2017;47(11):1981-1989.
73. Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodríguez-Quiroga A, et al. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophr*. 2015;1:14005.
74. Edinoff A, Wu N, deBoisblanc C, et al. Lumateperone for the Treatment of Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 2020;50(4):32-59.
75. Editorial, Where next with psychiatric illness?. *Nature*. 1988; 336(6195):95-96.
76. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30(3):511-533.
77. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, et al. The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(2):114-121.
78. Emsley R, Chiliza B, Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;148(1-3):117-121.
79. Emsley R, Kilian S, Phahladira L. How long should antipsychotic treatment be continued after a single episode of schizophrenia?. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29(3):224-229.
80. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Early Psychosis Global Working Group. Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res*. 2007;89(1-3):129-139.
81. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C et al. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(1):CD000059.

82. Faries D, Ascher-Svanum H, Phillips G, et al. Construct validity of 2 measures to assess reasons for antipsychotic discontinuation and continuation from patients' and clinicians' perspectives in a clinical trial. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:142.
83. Fazel S, Toynbee M, Ryland H, et al. Modifiable risk factors for inpatient violence in psychiatric hospital: prospective study and prediction model. *Psychol Med.* 2021; 53(2):1-7
84. Fellner C. New Schizophrenia Treatments Address Unmet Clinical Needs. *P & T.* 2017;42(2):130-134.
85. Ferrari AJ, Norman RE, Freedman G, et al. The burden attributable to mental and substance use disorders as risk factors for suicide: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One.* 2014;9(4):e91936.
86. Fervaha G, Foussias G, Agid O, et al. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2014; 29(7):449-455.
87. Fervaha G, Foussias G, Agid O, et al. Motivational deficits in early schizophrenia: prevalent, persistent, and key determinants of functional outcome. *Schizophr Res.* 2015;166(1-3):9-16.
88. Fink, A. Survey Research Methods. *International Encyclopedia of Education.* 2010:152–160.
89. Fond G, d'Albis MA, Jamain S, et al. The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Bull.* 2015;41(3):559-573.
90. Foster DJ, Choi DL, Conn PJ, et al. Activation of M1 and M4 muscarinic receptors as potential treatments for Alzheimer's disease and schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:183-191.
91. Fountoulakis KN, Dragioti E, Theofilidis AT, et al. Gender, age at onset, and duration of being ill as predictors for the long-term course and outcome of schizophrenia: an international multicenter study. *CNS Spectr.* 2022;27(6):716-723.
92. Frydecka D, Beszlej JA, Gościmski P, et al. Profiling cognitive impairment in treatment-resistant schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2016;235:133-138.
93. Gaebel W. Prediction of response to acute neuroleptic treatment in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11(2):47-54.
94. Galderisi S, Giordano GM. We are not ready to abandon the current schizophrenia construct, but should be prepared to do so. *Schizophr Res.* 2022;242:30-34.

95. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, et al. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(8):664-677
96. Galderisi S, Riva MA, Girardi P, et al. Schizophrenia and "unmet needs": From diagnosis to care in Italy. *Eur Psychiatry*. 2020;63(1):e26.
97. Galderisi S, Rossi A, Rocca P, et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*. 2014;13(3):275-287.
98. Galderisi S, Rucci P, Kirkpatrick B, et al. Italian Network for Research on Psychoses. Interplay Among Psychopathologic Variables, Personal Resources, Context-Related Factors, and Real-life Functioning in Individuals With Schizophrenia: A Network Analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018 Apr 1;75(4):396-404.
99. Ganev K, Onchev G, Ivanov P. A 16-year follow-up study of schizophrenia and related disorders in Sofia, Bulgaria. *Acta Psychiatr Scand*. 1998; 98(3):200-7.
100. Ganev K, Onchev G, Ivanov P. RAPyD: Sofia, Bulgaria In: *Recovery from schizophrenia: an international perspective* (eds. K.Hopper, G.Harrison, A.Janca, N.Sartorius). Oxford University Press, 2007: 227-239.
101. Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, et al. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):12.
102. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW, et al. The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2017;174(9):840-849.
103. Gorwood P, Bouju S, Deal C, et al. Predictive factors of functional remission in patients with early to mid-stage schizophrenia treated by long acting antipsychotics and the specific role of clinical remission. *Psychiatry Res*. 2019;281:112560.
104. Greene M, Yan T, Chang E, et al. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ*. 2018;21(2):127-134.
105. Gregg L, Calam R, Drake RJ, et al. Expressed Emotion and Attributions in Parents With Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021;12:799626.
106. Griesinger, W, *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten*, 2nd edition. Stuttgart, Krabbe, 1861.

107. Guy W. Clinical Global Impression. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (revised). Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1976: 217-221.
108. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:43-62.
109. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, et al. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1987;144(6):727-35.
110. Harrow M, Grossman LS, Jobe TH, et al. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull.* 2005;31(3):723-34.
111. Harrow M, Jobe TH. Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study. *J Nerv Ment Dis.* 2007;195(5):406-414.
112. Heering HD, Janssens M, Boyette LL, et al. Remission criteria and functional outcome in patients with schizophrenia, a longitudinal study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49(3):266-274.
113. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry.* 1994;151(10):1409-1416.
114. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(4):295-301.
115. Hoenig, J. The Concept of Schizophrenia Kraepelin-Bleuler-Schneider. *BJPsych.* 1983; 142:547–557.
116. Hopper K, Harrison G, Wanderling J. An Overview of Course and Outcome in ISoS. In: *Recovery from schizophrenia: an international perspective* (eds. K.Hopper, G.Harrison, A.Janca, N.Sartorius). Oxford: Oxford University Press, 2007: 23-38.
117. Huber G, Gross G, Schüttler R. A long-term follow-up study of schizophrenia: psychiatric course of illness and prognosis. *Acta Psychiatr Scand.* 1975;52(1):49-57.
118. Hui CLM, Honer WG, Lee EHM, et al. Long-term effects of discontinuation from antipsychotic maintenance following first-episode schizophrenia and related

- disorders: a 10 year follow-up of a randomised, double-blind trial. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(5):432-442.
119. Hunt GE, Large MM, Cleary M, et al. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2018;191:234-258.
120. Ignatova D, Kamusheva M, Petrova G, et al. Burden of informal care for individuals with schizophrenia and affective disorders prior to hospital admission. *Eur. J. Psychiat*. 2019;33(2):54-62.
121. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, et al. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry*. 2017;11(6):453-460.
122. Izon E, Berry K, Law H, et al. Expressed emotion (EE) in families of individuals at-risk of developing psychosis: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2018;270:661-672.
123. Jääskeläinen E, Haapea M, Rautio N, et al. Twenty Years of Schizophrenia Research in the Northern Finland Birth Cohort 1966: A Systematic Review. *Schizophr Res Treatment*. 2015;2015:524875.
124. Jääskeläinen E, Miettunen J, Vejjola J, et al. Associations between early development and outcome in schizophrenia--A 35-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res*. 2008;99(1-3):29-37.
125. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39(6):1296-1306.
126. Jablensky A. Epidemiology and course of schizophrenia: in *New Oxford Textbook of psychiatry*, Geddes J, Andreasen, Goodwin G, Oxford university press, 3rd edition, 2020: 574 – 583.
127. Jablensky A, McNeil TF, Morgan VA. Barbara Fish and a Short History of the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2017;43(6):1158-1163.
128. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1992; 20:1-97.
129. Jablensky A, Sartorius N. What did the WHO studies really find? *Schizophr Bull*. 2008;34(2):253-5
130. Jablensky A. Living in a Kraepelinian world: Kraepelin's impact on modern psychiatry. *History of Psychiatry*. 2007;18(3):381-388.

131. Jablensky A. Psychiatric classifications: validity and utility. *World Psychiatry*. 2016;15(1):26-31.
132. Jäger M, Riedel M, Schmauss M, et al. Prediction of symptom remission in schizophrenia during inpatient treatment. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 2):426-434.
133. Jerrell JM, Hrisiko S. Utility of Two PANSS 5-Factor Models for Assessing Psychosocial Outcomes in Clinical Programs for Persons with Schizophrenia. *Schizophr Res Treatment*. 2013;2013:705631.
134. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry*. 2005;50(14):892-900.
135. Jones K, Insulin Coma Therapy in Schizophrenia, *J R Soc Med*. 2000; 93:147-149.
136. Joyal CC, Gendron C, Côté G. Nature and frequency of aggressive behaviours among long-term inpatients with schizophrenia: a 6-month report using the Modified Overt Aggression Scale. *Can J Psychiatry* 2008, 53(7): 478 – 481.
137. Juola P, Miettunen J, Veijola J, et al. Predictors of short- and long-term clinical outcome in schizophrenic psychosis--the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Psychiatry*. 2013;28(5):263-8.
138. Kanahara N, Yoshida T, Oda Y, et al. Onset Pattern and Long-Term Prognosis in Schizophrenia: 10-Year Longitudinal Follow-Up Study. *PLoS One*. 2013;8(6):e67273.
139. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
140. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, et al. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2019;80: 80.
141. Kane JM, Correll CU. Optimizing Treatment Choices to Improve Adherence and Outcomes in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(5):IN18031AH1C.
142. Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(9):1115-24.
143. Kane JM, Correll CU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):345-57.

144. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR, et al. Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry*. 2016;173(4):362-72.
145. Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:1171-80.
146. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987, 13(2): 261 – 276.
147. Kendler KS, Engstrom EJ. Kahlbaum, Hecker, and Kraepelin and the Transition From Psychiatric Symptom Complexes to Empirical Disease Forms. *Am J Psychiatry*. 2017;174(2):102-109.
148. Kendler KS, Mishara A. The Prehistory of Schneider ' s First-Rank Symptoms : Texts From 1810 to 1932. *Schizophr Bull*. 2019;45(5):971-990.
149. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, et al. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):214-219.
150. Knezevic V, Mitrovic D, Drezgic-Vukic S, et al. Prevalence and Correlates of Aggression and Hostility in Hospitalized Schizophrenic Patients. *J Interpers Violence*. 2017;32(2):151-163.
151. Koblansky KS, Kent J, Hopkins SC, et al. A Non-D2-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1497-1506.
152. Koola MM. Alpha7 nicotinic-N-methyl-D-aspartate hypothesis in the treatment of schizophrenia and beyond. *Hum Psychopharmacol*. 2021;36(1):1-16.
153. Korver-Nieberg N, Quee PJ, Boos HB, et al. The validity of the DSM-IV diagnostic classification system of non-affective psychoses. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(12):1061-1068.
154. Kotov R, Fochtmann L, Li K, et al. Declining Clinical Course of Psychotic Disorders Over the Two Decades Following First Hospitalization: Evidence From the Suffolk County Mental Health Project. *Am J Psychiatry*. 2017;174(11):1064-1074.
155. Kotzeva A, Mittal D, Desai S, et al. Socioeconomic burden of schizophrenia: a targeted literature review of types of costs and associated drivers across 10 countries. *J Med Econ*. 2023;26(1):70-83.
156. Kraepelin, E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Translated by Barclay RM, Robertson GM. Edinburgh, Livingstone. 1919.

157. Krogmann A, Peters L, von Hardenberg L, et al. Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: a review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS Spectr*. 2019;24(S1):38-69.
158. Kroken RA, Johnsen E, Ruud T, et al. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. *BMC Psychiatry*. 2009;9:24.
159. Kumari S, Malik M, Florival C, et al. An Assessment of Five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used Symptoms Rating Scales in Schizophrenia and Comparison to Newer Scales (CAINS, BNSS). *J Addict Res Ther*. 2017;8(3):324.
160. Lahera G, Gálvez JL, Sánchez P, et al. Functional recovery in patients with schizophrenia: recommendations from a panel of experts. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):176.
161. Lähtenvuo M, Batalla A, Luykx JJ, et al. Morbidity and mortality in schizophrenia with comorbid substance use disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;144(1):42-49.
162. Lai CY, Scarr E, Udawela M, et al. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics. *World J Psychiatry*. 2016;6(1):102-117.
163. Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, et al. Prediction of remission as a combination of symptomatic and functional remission and adequate subjective well-being in 2960 patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(11):1690-1697.
164. Lang FU, Kösters M, Lang, S, et al. (2013). Psychopathological long-term outcome of schizophrenia -- a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(3):173-182.
165. Lange SMM, Meesters PD, Stek ML, et al. Course and predictors of symptomatic remission in late-life schizophrenia: A 5-year follow-up study in a Dutch psychiatric catchment area. *Schizophr Res*. 2019;209:179-184.
166. Lasser RA, Nasrallah H, Helldin L, et al. Remission in schizophrenia: applying recent consensus criteria to refine the concept. *Schizophr Res*. 2007;96(1-3):223-231.
167. Lauronen E, Miettunen J, Veijola J, et al. Outcome and its predictors in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Eur Psychiatry*. 2007;22(2):129-36.
168. Lawrie SM, O'Donovan MC, Saks E, et al. Improving classification of psychoses. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(4):367-374.
169. Leff J, Sartorius N, Jablensky A, et al. The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med*. 1992;22(1):131-45.

170. Lehmann H, Ban T. The History of the Psychopharmacology of Schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997; 42:152–162.
171. Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Berlin, Akademie - Verlag, 1957.
172. Leucht S, Davis JM. Do antipsychotic drugs lose their efficacy for relapse prevention over time?. *Br J Psychiatry*. 2017;211(3):127-129.
173. Leucht S, Engel RR. The relative sensitivity of the Clinical Global Impressions Scale in the Brief Psychiatric Rating Scale in antipsychotic drug trials. *Neuropsychopharmacology* 2006, 31: 406–412.
174. Leucht S, Kane JM, Etschel E, et al. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2318-2325.
175. Leucht S, Kane JM, Kissling W, et al. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry* 2005, 187: 366–371.
176. Leucht S, Kane JM, Kissling W, et al. What does the PANSS mean?. *Schizophr Res*. 2005;79(2-3):231-238.
177. Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017;174(10):927-942.
178. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831):2063-2071.
179. Levi L, Bar Haim M, Burshtein S, et al. Duration of untreated psychosis and response to treatment: an analysis of response in the OPTiMiSE cohort. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;32:131-135.
180. Levine SZ, Lurie I, Kohn R, et al. Trajectories of the course of schizophrenia: from progressive deterioration to amelioration over three decades. *Schizophr Res*. 2011;126(1-3):184-91.
181. Levine SZ, Rabinowitz J, Engel R, et al. Extrapolation between measures of symptom severity and change: an examination of the PANSS and CGI. *Schizophr Res*. 2008;98(1-3):318-322.
182. Levine SZ, Rabinowitz J, Faries D, et al. Treatment response trajectories and antipsychotic medications: examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial. *Schizophr Res*. 2012;137(1-3):141-146.

183. Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery from schizophrenia: a concept in search of research. *Psychiatr Serv.* 2005;56(6):735– 742.
184. Libermann J. *The Story of Treatment: Mother's Little Helper: Medicine at Last in Shrinks: The Untold Story of Psychiatry*, Little, Brown and Company. 2015:172 – 176.
185. Lieberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50: 369– 376 .
186. Lieberman J, Phillips M, Gu H, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 995–1003.
187. Lieberman J, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209-1223.
188. Lieberman J. Prediction of outcome in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1993;54:13–17.
189. Loebel A, Citrome L. Lurasidone: a novel antipsychotic agent for the treatment of schizophrenia and bipolar depression. *BJPsych Bull.* 2015;39(5):237-241.
190. Lutgens D, Garipey G, Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2017;210(5):324-332.
191. Ma CF, Chan SKW, Chung YL, et al. The predictive power of expressed emotion and its components in relapse of schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med.* 2021;51(3):365-375.
192. Malinowski FR, Tasso BC, Ortiz BB, et al. Schneider's first-rank symptoms as predictors of remission in antipsychotic-naive first-episode psychosis. *Braz J Psychiatry.* 2020;42(1):22-26.
193. Marchesi C, Affaticati A, Monici A, et al. Severity of core symptoms in first episode schizophrenia and long-term remission. *Psychiatry Res.* 2015;225(1-2):129-132.
194. Marcus SC, Zummo J, Pettit AR, et al. Antipsychotic Adherence and Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics Following Hospital Discharge. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(9):754-768.
195. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry.* 2017;16(1):14-24.

196. Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, et al. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr Res.* 2004;67(2-3):157-166.
197. Marinow, A. Prognosis and Outcome in Schizophrenia. *International Journal of Mental Health.* 1988; 17(3), 63–80.
198. Maroney M. An Update on Current Treatment Strategies and Emerging Agents for the Management of Schizophrenia. *Am J Manag Care.* 2020;26:55-61.
199. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39(5):337-349.
200. McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(1):39-46.
201. McGrath J, Saha S, Chant D, et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.
202. McGrath J, Saha S, Welham J, et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med.* 2004; 2:13.
203. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med J Aust.* 2009;190(S4):S7-9.
204. Meltzer HY, Elkis H, Vanover K, et al. Pimavanserin, a selective serotonin (5-HT)_{2A}-inverse agonist, enhances the efficacy and safety of risperidone, 2mg/day, but does not enhance efficacy of haloperidol, 2mg/day: comparison with reference dose risperidone, 6mg/day. *Schizophr Res* 2012;141(2-3):144-152.
205. Mennini FS, Marcellusi A, Gazzillo S, et al. Economic Impact of Schizophrenia from a Hospital and Social Security System Perspective in Italy. *Clin Drug Investig.* 2021;41(2):183-191.
206. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am.* 2007; 30(3):323-338.
207. Moilanen JM, Haapea M, Jääskeläinen E, et al. Long-term antipsychotic use and its association with outcomes in schizophrenia - the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Eur Psychiatry.* 2016;36:7-14.
208. Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195687.

209. Morgan C, Lappin J, Heslin M, et al. Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study. *Psychol Med.* 2014;44(13):2713-26.
210. Morken G, Widen JH, Grawe RW. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2008;8:32.
211. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6600):681-682.
212. Murray RM, Quattrone D, Natesan S, et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics?. *Br J Psychiatry.* 2016;209(5):361-365.
213. Murru A, Carpiello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neurosci Lett.* 2018;669:59-67.
214. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2014). *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management.* Royal College of Psychiatrists: London. 2014.
215. Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet.* 2017, 389(10074), 1103 - 1113.
216. Neumann H, *Lehrbuch der Psychiatrie*, Erlangen, 1859: 168.
217. Newman SC, Bland RC, Thompson AH. Long-term course and outcome in schizophrenia: a 34-year follow-up study in Alberta, Canada. *Psychol Med.* 2012 ;42(10):2137-43.
218. Nielsen RE, Hessellund KB, Valentin JB, et al. Second-generation LAI are associated to favorable outcome in a cohort of incident patients diagnosed with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;202:234-240.
219. Nkire N, Kingston T, Kinsella A, et al. Mixed-effects models reveal prediction of long-term outcome by duration of untreated psychosis (DUP) and illness (DUI) varies with quantile gradation but is invariant with time across 7 years in the Cavan-Monaghan First Episode Psychosis Study (CAMFEPS). *Schizophr Res.* 2022;248:124-130.
220. Nkire N, Scully PJ, Browne DJ, et al. Systematic comparison of duration of untreated illness versus duration of untreated psychosis in relation to psychopathology and dysfunction in the Cavan-Monaghan first episode psychosis study (CAMFEPS). *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;47:20-30.

221. Nordon C, Rouillon F, Azorin JM, et al. Trajectories of antipsychotic response in drug-naive schizophrenia patients: results from the 6-month ESPASS follow-up study. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129(2):116-125.
222. Novick D, Haro JM, Suarez D, et al. Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophr Res.* 2009;108(1-3):223-230.
223. Nucifora FC, Mihaljevic M, Lee BJ, et al. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics.* 2017;14(3):750-761.
224. Nucifora FC, Woznica E, Lee BJ, et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis.* 2019;131:104257.
225. O'Keeffe D, Kinsella A, Waddington JL, et al. 20-Year Prospective, Sequential Follow-Up Study of Heterogeneity in Associations of Duration of Untreated Psychosis With Symptoms, Functioning, and Quality of Life Following First-Episode Psychosis. *Am J Psychiatry.* 2022;179(4):288-297.
226. Olesen AV, Mortensen PB. Readmission risk in schizophrenia: selection explains previous findings of a progressive course of disorder. *Psychol Med.* 2002;32(7):1301-7.
227. Olivares JM, Rodriguez-Morales A, Diels J, et al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR). *Eur Psychiatry.* 2009;24(5):287-296.
228. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, et al. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry.* 2013;12(1):32.
229. Oud MJ, Meyboom-de Jong B. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. *BMC Fam Pract.* 2009;10:32.
230. Patel MX, Taylor M, David AS. Antipsychotic long-acting injections: mind the gap. *Br J Psychiatry Suppl.* 2009;52:S1-S4.
231. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2014;205(2):88-94.
232. Perkins D, Lieberman J, Gu H, et al. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry.* 2004;185:18-24.

233. Phan SV. Medication adherence in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med.* 2016;51(2):211-219.
234. Pomarol-Clotet E, Salvador R, Murray G, et al. Are there valid subtypes of schizophrenia? A grade of membership analysis. *Psychopathology.* 2010;43(1):53-62.
235. Primavera D, Bandecchi C, Lepori T, et al. Does duration of untreated psychosis predict very long term outcome of schizophrenic disorders? results of a retrospective study. *Ann Gen Psychiatry.* 2012;11(1):21.
236. Prince M, Patel V, Saxena S, et al. No health without mental health. *Lancet.* 2007;370(9590):859-877.
237. Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, et al. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):147-150.
238. Remington G, Foussias G, Agid O. Progress in defining optimal treatment outcome in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2010;24(1):9-20.
239. Rettenbacher MA, Hofer A, Eder U, et al. Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(9):1211-1218.
240. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(3):241-247.
241. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 1999;156(4):544-549.
242. Rodolico A, Bighelli I, Avanzato C, et al. Family interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(3):211-221
243. Roe D, Mashiach-Eizenberg M, Lysaker PH. The relation between objective and subjective domains of recovery among persons with schizophrenia-related disorders. *Schizophr Res.* 2011;131(1-3):133-138.
244. Ruberg SJ, Chen L, Stauffer V, Ascher-Svanum H, et al. Identification of early changes in specific symptoms that predict longer-term response to atypical antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2011;11:23.

245. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1123-31.
246. Saha S, Chant D, Welham J, et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(5):e141.
247. Sakinyte K, Holmberg C. Psychometric and clinical evaluation of schizophrenia remission criteria in outpatients with psychotic disorders. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):207.
248. Salokangas RK. Symptom dimensions and outcome in schizophrenia.: 16946931; PMID: PMC1525103.
249. Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e712-23.
250. Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, et al. Early Improvement As a Predictor of Later Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Diagnostic Test Review. *Am J Psychiatry*. 2015;172(7):617-629.
251. Samara MT, Nikolakopoulou A, Salanti G, et al. How Many Patients With Schizophrenia Do Not Respond to Antipsychotic Drugs in the Short Term? An Analysis Based on Individual Patient Data From Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2019;45(3):639-646.
252. Sartorius N. Implications of the results of the WHO Study on Determinants of Outcome in Schizophrenia. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*. 1993; 2: 15-16.
253. Schennach R, Riedel M, Musil R, et al. Treatment Response in First-episode Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012;10(2):78-87.
254. Schennach-Wolff R, Jäger M, Seemüller F, et al. Defining and predicting functional outcome in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*. 2009;113(2-3):210-217.
255. Schennach-Wolff R, Seemüller F, Obermeier M, et al. Response and remission of subjective well-being in patients suffering from schizophrenia spectrum disorders. *Eur Psychiatry*. 2011;26(5):284-292.
256. Schmidt LM, Hesse M, Lykke J. The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia--a 15-year follow-up study: dual diagnosis over 15 years. *Schizophr Res*. 2011;130(1-3):228-233.
257. Schoepf D, Uppal H, Potluri R, et al. Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(1):3-28.

258. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 947–953.
259. Schooler NR. Long-Term Outcomes of Psychosis: Naturalistic Follow-Up After Initial Hospitalization. *Am J Psychiatry*. 2017;174(11):1030-1031.
260. Sher L, Kahn RS. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):361.
261. Shibre T, Medhin G, Alem A, et al. Long-term clinical course and outcome of schizophrenia in rural Ethiopia: 10-year follow-up of a population-based cohort. *Schizophr Res*. 2015;161(2-3):414-420.
262. Shrivastava A, Johnston M, Shah N, et al. Redefining outcome measures in schizophrenia: integrating social and clinical parameters. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(2):120-126.
263. Shrivastava A, Shah N, Johnston M, et al. Predictors of long-term outcome of first-episode schizophrenia: A ten-year follow-up study. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(4):320-326.
264. Sim K, Mahendran R, Siris SG, et al. Subjective quality of life in first episode schizophrenia spectrum disorders with comorbid depression. *Psychiatry Res*. 2004;129(2):141-147.
265. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, et al. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2015;15:193.
266. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, et al. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):385-392.
267. Skevington S, Lotfy M, O'Connell K. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial. A Report from the WHOQOL Group. *Qual Life Res* 2004, 13: 299 – 310.
268. Smart SE, Agbedjro D, Pardiñas AF, et al. Clinical predictors of antipsychotic treatment resistance: Development and internal validation of a prognostic prediction model by the STRATA-G consortium. *Schizophr Res*. 2022;250:1-9.
269. Smart SE, Kępińska AP, Murray RM, et al. Predictors of treatment resistant schizophrenia: a systematic review of prospective observational studies. *Psychol Med*. 2021;51(1):44-53.

270. Spellmann I, Schennach R, Seemüller F, et al. Validity of remission and recovery criteria for schizophrenia and major depression: comparison of the results of two one-year follow-up naturalistic studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;267(4):303-313.
271. Stauffer VL, Case M, Kinon BJ, et al. Early response to antipsychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2011;187(1-2):42-48.
272. Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):305-15.
273. Stoddart, W. Treatment of dementia praecox in: *Mind and its disorders*. Philadelphia, P. Blakiston's Son & Co, 1909: 255.
274. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B, et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res*. 2013;47(6):783-790.
275. Strauss, A, Corbin J. *Basics of qualitative research: Grounded theory procedures and techniques*. Newbury Park, CA: Sage Publications, 1990.
276. Stummer L, Markovic M, Maroney M. Brexpiprazole in the treatment of schizophrenia and agitation in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2020;10(4):205-217.
277. Szeszko PR, Narr KL, Phillips OR, et al. Magnetic resonance imaging predictors of treatment response in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(3):569-578.
278. Szkultecka-Dębek M, Miernik K, Stelmachowski J, et al. Schizophrenia causes significant burden to patients' and caregivers' lives. *Psychiatr Danub*. 2016;28(2):104-110.
279. Takeuchi H, Kantor N, Sanches M, et al. One-year symptom trajectories in patients with stable schizophrenia maintained on antipsychotics versus placebo: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;211(3):137-143.
280. Takeuchi H, Siu C, Remington G, et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(6):1036-1042.
281. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013;150(1):3-10.

282. Tandon R, Targum SD, Nasrallah HA, et al. Treatment Effectiveness in Schizophrenia Consortium. Strategies for maximizing clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *J Psychiatr Pract.* 2006;12(6):348-363.
283. Tandon R. The nosology of schizophrenia: toward DSM-5 and ICD-11. *Psychiatr Clin North Am.* 2012;35(3):557-569.
284. Tandon, R, Nasrallah, HA, Keshavan, MS. Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophr Res.* 2010; 122(1-3), 1–23.
285. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases, World Economic Forum, Harvard School of Public Health, 2011.
286. Thomson A, Griffiths H, Fisher R, et al. Treatment outcomes and associations in an adolescent-specific early intervention for psychosis service. *Early Interv Psychiatry.* 2019;13(3):707-714.
287. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):686-693.
288. Turner DT, McGlanaghy E, Cuijpers P, et al. A Meta-Analysis of Social Skills Training and Related Interventions for Psychosis. *Schizophr Bull.* 2018;44(3):475-491.
289. Usall J, Suarez D, Haro JM. Gender differences in response to antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2007;153(3):225-231.
290. Van Eck RM, Burger TJ, Vellinga A, et al. The Relationship Between Clinical and Personal Recovery in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2018;44(3):631-642.
291. van Os J, Drukker M, à Campo J, et al. Validation of remission criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2006;163(11):2000-2002.
292. Velthorst E, Fett AJ, Reichenberg A, et al. The 20-Year Longitudinal Trajectories of Social Functioning in Individuals With Psychotic Disorders. *Am J Psychiatry.* 2017;174(11):1075-1085.
293. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P, et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2017;47(13):2217-2228.
294. Vita A, Barlati S. Recovery from schizophrenia: is it possible?. *Curr Opin Psychiatry.* 2018;31(3):246-255.

295. Volavka J, Vevera J. Very long-term outcome of schizophrenia. *Int J Clin Pract*. 2018;72(7):e13094.
296. Volkow ND. Substance use disorders in schizophrenia--clinical implications of comorbidity. *Schizophr Bull*. 2009;35(3):469-72.
297. Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, et al. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;137(1-3):246-50.
298. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(7):660-669.
299. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575-86.
300. World Health Organization. In: Sabaté E, ed. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. WHO website. <https://www.who.int/chp/knowledge/>
301. Wright MD, Bruce A. An historical review of electroconvulsive therapy. *Jefferson Journal of Psychiatry*. 1990; 8(2), 10.
302. Wyatt R. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991; 17: 325– 351.
303. Xu L, Guo Y, Cao Q, et al. Predictors of outcome in early onset schizophrenia: a 10-year follow-up study. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):67.
304. Yalamova I. Post-discharge medication adherence in schizophrenia. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*. 2015;17(4), 39–47.
305. Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W. The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry* 1986, 143(1): 35 – 39.
306. Zakariya YF. Cronbach's alpha in mathematics education research: Its appropriateness, overuse, and alternatives in estimating scale reliability. *Front Psychol*. 2022;13:1074430.
307. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res*. 2014;152(2-3):408-414.

XIV. Summary

Background

Schizophrenia is a heterogenic disease with chronic course and is among the top-leading causes of disability in the world. In spite of the numerous studies in search of defining nosological boundaries, etiopathogenesis, clinical manifestation, and therapeutic response, there is, so far, no convincing evidence applicable to all patients with diagnosis of schizophrenia. In addition, heterogeneity of the disease is also found in its course as demonstrated in large follow-up studies. The many faces of the disorder determine lack of precise diagnostics sometimes implying the risk of iatrogenic use of unnecessary medication therapies and stigmatization, or, alternatively, may cause underestimation of the clinical picture and failure to apply efficacious therapeutic interventions. There is lack of convincing data on predictive factors for response to therapy and on division of the diverse group of schizophrenic patients according to the therapeutic response.

Purpose

The aim of the study is to assess the influence of sociodemographic factors, anamnestic data, and clinical characteristics on the therapeutic response in schizophrenic patients and to objectify factors with prognostic value aiming to achieve better treatment response. The combination of these factors could be used to categorize relatively homogeneous groups of patients based on their response.

Methods

This study has naturalistic, non-interventional design, and includes one-year prospective follow up with assessments at three time points: upon admission for inpatient treatment (T1), at discharge (T2), and one year later (T3). The study focuses on patients diagnosed with schizophrenia according to the ICD-10 (F20) and DSM – V, who have been admitted for inpatient treatment at the Clinic of Psychiatry at UMHAT “Alexandrovska” EAD, Sofia (N=108).

The inclusion criteria were diagnosis of schizophrenia defined by the ICD-10 and DSM – V, admission for inpatient treatment, age above 18 years and informed consent for participation in the study and follow-up. Exclusion criteria were substance abuse, severe comorbid somatic illness, and lack of ability to obtain post-discharge contact. The sample consists of a heterogeneous group of patients, who are examined in a “naturalistic” order, with all potential candidates being assessed as they were consecutively admitted in the clinic.

The clinical outcomes are measured in multidimensional approach. Psychopathology is assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), negative symptoms – by the Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS), aggression – by the Modified Overt Aggression Scale (MOAS), clinical global impression for severity and improvement (CGI-S/I),

functioning – by the Global Assessment of Functioning (GAF) scale, as well as subjective quality of life by World Health Organization Quality of Life Short Version Scale (WHOQOL – BREF).

Statistical analyses are performed using descriptive methods, Student's t-test, Wilcoxon Signed Ranks Test, Mann-Whitney U test, Chi-square test or Fisher's exact test. Correlation analyses were conducted using Spearman and Pearson coefficients. Exploratory factor analysis with principal components, varimax rotation, and Kaiser normalization was applied. Additionally, multiple stepwise and logistic regression were used for quantitatively assessing the factor influence on therapeutic response.

Ethics

The study protocol was approved by the ethics committee of the Medical University of Sofia. All participants gave written informed consent prior to their inclusion in the study and their anonymity was guaranteed.

Results

The study is original research, conducted within the real clinical practice among a heterogeneous group of patients with schizophrenia. It presents the clinical picture in a cross-sectional manner as well as the course of the illness over one-year follow-up.

The sample consists of 108 patients with mean age of 39 (SD±12.7), and 89.8 % (N=97) of them were prospectively assessed after one year. It is demonstrated that there is a high proportion of patients without social stability - a significant number are unemployed (87%), receive disability pension due to their illness (50,9%) and a proportion of 13,9% lack any social support. A considerable portion of patient also have physical comorbidities (44%), family history of psychiatric disease (52%) and risky behavior, including records of aggression (54%), self-harm (36%) and involuntary admissions (44%). The male gender is with more severe course and more frequently with risky behavior. Younger age is associated with higher levels of aggression ($r_{s=}$ -0.246, $p=0.01$), while functioning improves with age ($r_{s=}$.303, $p=0.001$). These findings, combined with the history of past aggression as a predictor for future aggression, confirm the stratification of the group of young male patients as a high-risk category. A correlation has been established between non-adherence to treatment and involuntary admission. Adherence to therapy and the element of coercion for treatment have been identified as protentional variables (modifying factors) for the therapeutic course, due to their association with higher levels of aggression, clinical impression of severity and lower levels of functioning.

All symptom dimensions in the 5-factor model – positive, negative, disorganized, manic, and depressive, measured by PANSS, as well as the negative symptoms (objectified by SANS) and aggression (objectified by MOAS) rates, are significantly lower after inpatient treatment. There is an improvement in functioning one year after admission ($z=-8.01$, $p<.001$), although both negative symptoms ($z=-2,45$, $p=0.015$) and aggressive behavior ($z=-4.260$, $p<.001$) are significantly higher as compared to discharge. In addition to the positive change in

clinical measures after inpatient treatment, as a marker for effectiveness is the improvement of compliance rates (from 15,7% to 48,1%).

From the multiple regression, at T1, involuntary admission is a significant predictor for higher aggression and lower functioning ($p < .001$). The duration of hospitalization is longer with lower compliance ($p = .022$), and the treatment with atypical antipsychotics decreases the hospital stay ($p = .021$). One year after admission, employment serves as a positive predictive factor as it is significantly associated with drop of psychopathology ($p = .001$) and negative symptoms ($p < .001$), and with improvement of functioning ($p < .001$). Good compliance is predictor for lower psychopathology ($p = .015$), less aggression and higher functioning ($p < .001$). Professional engagement is identified as well as an important protective factor for subjective quality of life.

From the conducted regression model, several predictors have been identified as significant for the values of clinical measurements one year after inpatient treatment. Use of clozapine and prior hospitalization during the studies prospective period serve as negative prognostic factors for psychopathology, lower functioning, clinical impressions of severity, while the presence of hospitalizations by itself is associated with higher levels of aggression at T3. From the clinical characteristics, a longer duration of illness is predictive of a reduced likelihood of improvement in functioning and clinical impression of improvement. Meanwhile, a progressive or chronic course mediates a decreased chance of improvement in psychopathology and the clinical impression of improvement. Another established factor is a history of aggression, which is negative predictor for changes in psychopathology and functioning.

Considering the patient perspective, in addition to the collected objective information, qualitative research was performed. The responses for the main factors, contributing to the improvement of the patient, vary significantly but by their grouping two answers stand out – “medications/treatment” (35%) and “family” (34%).

Limitations

A limitation of the current study can be noted as a methodological constraint, which is the collection of the sample from one treatment facility and the relatively small sample size, rendering the sample non-representative. However, the sample may serve as representative for a more severe course of schizophrenia in patients. Furthermore, the nature of the observational study could contribute to a bias toward more negative outcomes in the study sample.

Conclusion

The inpatient treatment is efficacious in terms of psychopathology and aggression, and is linked to better functioning. The naturalistic design of the study shows depletion of the positive effects of treatment in terms of negative symptoms and aggression probably due to incomplete medication compliance, which is a poor prognostic factor for functioning. Another protective factor for improved functioning and subjective quality of life is the professional engagement. This demonstrates the imperative need of continuity in mental health care and better psychoeducation after discharge, as well as engagement in complex psychosocial services in addition to medication treatment.