



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET



# UTICAJ VORTIOKSETINA NA KOGNITIVNE SIMPTOME KOD BOLESNIKA SA SHIZOFRENIJOM

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Prof. dr Aleksandra Dickov

Prof. dr Marina Šagud

Kandidat:

Dr Alen Greš

Novi Sad, 2022. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА<sup>1</sup>

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Ален Греш
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др сци. мед. Александра Дичков, редовни професор Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду  Проф. др сци. мед. Марина Шагуд, ванредни професор Медицински факултет Загреб, Универзитет у Загребу
Наслов рада:	Утицај вортиоксетина на когнитивне симптоме код болесника са шизофренијом
Језик публикације (писмо):	Српски језик (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 123 Поглавља 7 Референци 303 Табела 26 Слика 1 Графикона 12 Прилога 0
Научна област:	Медицинске науке
Ужа научна област (научна дисциплина):	Психијатрија, биолошка психијатрија

<sup>1</sup> Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

<p>Кључне речи / предметна одредница:</p>	<p>схизофренија; когнитивна дисфункција; вортиоксетин; анхедонија; квалитет живота; антидепресиви; антипсихотици; исход лечења</p>
<p>Резиме на језику рада:</p>	<p><b>Увод.</b> Когнитивни симптоми, односно оштећење когнитивних функција, вероватно су најважнији и кључни симптоми схизофреније. Опоравком когнитивних функција значајно се доприноси функционалном опоравку болесника са схизофренијом, синтагми која се данас протеже кроз психијатрију као нови критеријум лечења. До данас није утврђена делотворна супстанца у лечењу когнитивних симптома код болесника са схизофренијом. Пошто вортиоксетин има повољан ефекат на когнитивну дисфункцију код депресије, независно од антидепресивног ефекта и с обзиром на сличну етиологију когнитивне дисфункције код схизофреније и депресије, вортиоксетин такође може да утиче на когнитивну дисфункцију код схизофреније.</p> <p><b>Циљ.</b> Циљ овог истраживања је био испитивање повезаности између употребе вортиоксетина и когнитивне ефикасности код болесника са схизофренијом, испитивање повезаности између употребе вортиоксетина и присуства депресивних симптома, физичке и социјалне анхедоније код болесника са схизофренијом те испитивање повезаности између употребе вортиоксетина и квалитета живота (функционални опоравак) код болесника са схизофренијом.</p> <p><b>Материјал и метод.</b> У истраживању је учествовало 120 болесника са схизофренијом у ремисији који су задовољили укључене критеријуме. Рандомизацијом 1:1 били су подељени у две групе (третманска и контролна). Свака група се поделила у три подгрупе. Третманска група од 60 болесника који су били на монотерапији антипсихотика нове генерације: 20 болесника били су на оланзапину, 20 болесника на рисперидону и 20 болесника на арипипразолу, примали су антидепресив вортиоксетин. Контролна група од 60 болесника (која је исто била на монотерапији антипсихотика нове генерације: 20 болесника су били на оланзапину, 20 болесника на рисперидону и 20 болесника на арипипразолу) нису примили антидепресив вортиоксетин. Вортиоксетин се давао у дози од 10 mg (који би се по потреби могао смањити на 5 mg у случају лоше подношљивости).</p> <p>Истраживање је трајало 12 недеља, а болесници су тестирани три пута (на почетку истраживања, након два месеца и на крају истраживања). Коришћене су мерне скале (M.I.N.I., Општи конструисани упитник, PANSS, CDSS, WHOQOL-BREF, Charman за социјалну и физичку анхедонију, Wechsler WMS-IV (субтестови видна репродукција I и логичко памћење I)), MMSE и MoCa.</p> <p>Од статистичких метода за анализу података ове проспективне студије користиле су се дескриптивне статистичке методе (фреквенције, проценат, аритметичка средина, стандардне девијације, минимум, максимум, skewness/закривљеност, kurtosis/спљоштеност), генерални линеарни модели, факторијална анализа коваријансе, нацрта 2 x 3 плус коваријат.</p> <p><b>Резултати.</b> У истраживању је учествовало 58% мушкараца и 42% жена оболелих од схизофреније. Просечни узраст обољења је износио M=21,8 година (sd=3,54). Комбинација арипипразола и вортиоксетина у највећој мери повезана са постизањем виших резултата на логичком памћењу, а најнижи резултати су постигнути код комбинације оланзапина и вортиоксетина у односу на контролу групу.</p> <p>Испитаници који су користили оланзапин те су изложени третману (вортиоксетину) постижу највише резултате на тесту видне репродукције,</p>

	<p>док испитаници који користе априпразол, постижу више резултате на овом тесту, без вортиоксетина. Највећа разлика у постигнутим резултатима између третманске и контролне групе се проналази код испитаника који користе рисперидон.</p> <p>Постоји статистички значајан главни ефекат третмана вортиоксетином (<math>F=38,240</math>, <math>p&lt;,001</math>) и врсте антипсихотика (<math>F=17,590</math>, <math>p&lt;,001</math>) на депресивне симптоме у трећем мерењу. Притом је главни ефекат третмана вортиоксетином (<math>\eta^2=,263</math>) нешто већи од главног ефекта антипсихотика (<math>\eta^2=,247</math>). Интеракција тремана и врсте антипсихотика је такође статистички значајан (<math>F=6,381</math>, <math>p&lt;,01</math>) са ниским ефектом (<math>\eta^2=,107</math>).</p> <p>Третман вортиоксетином има значајан ефекат на нивоу физичке анхедоније код испитаника. Ефекат антипсихотика, иако слабији од ефекта третмана вортиоксетином такође је умерено јак, а према аритметичким срединама видимо да најмањи ниво физичке анхедоније показују испитаници на оланзапину (<math>M=38,5</math>), а највише испитаници на рисперидону (<math>M=51,1</math>). Интеракција тремана је такође статистички сигнификантна, али са веома благим ефектом (<math>F=3,168</math>, <math>p&lt;,05</math>; <math>\eta^2=,061</math>).</p> <p>Третман вортиоксетином има сигнификантан ефекат на ниво социјалне анхедоније код испитаника. Главни ефекат врсте антипсихотика је благ и према аритметичким срединама указује да најмање нивое социјалне анхедоније показују испитаници на оланзапину (<math>M=23,4</math>), а највише испитаници на рисперидону (<math>M=30,3</math>). Интеракција тремана и врсте антипсихотика је и овде статистички значајна, са благим ефектом (<math>F=5,040</math>, <math>p&lt;,01</math>; <math>\eta^2=,091</math>).</p> <p>Испитаници који узимају оланзапин имају највећи пораст у квалитету живота у третманској групи. Испитаници који су узимали рисперидон и арипипразол имају једнак раст у квалитету живота ако су додатно третирани вортиоксетином.</p> <p><b>Закључак.</b> Постоји значајно позитивна веза између коришћења вортиоксетина са когнитивним функционисањем, значајно негативна веза између коришћења вортиоксетина и депресивних симптома те анхедоније, као и значајно позитивна веза између коришћења вортиоксетина и квалитета живота оболелих од схизофреније.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	23.03.2021.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

**UNIVERSITY OF NOVI SAD**  
**FACULTY OF MEDICINE**

**KEY WORD DOCUMENTATION<sup>2</sup>**

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Alen Greš, MD
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. Aleksandra Dickov, MD, PhD, Professor, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad  Prof. Marina Šagud, MD, PhD, Associate Professor, Faculty of Medicine Zagreb, University of Zagreb
Thesis title:	Effect of vortioxetine on cognitive symptoms in patients with schizophrenia
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages 123 Chapters 7 References 303 Tables 26 Illustrations 1 Graphs 12 Appendices 0
Scientific field:	Medical sciences
Scientific subfield (scientific discipline):	Psychiatry, biological psychiatry
Subject, Key words:	Schizophrenia; Cognitive Dysfunction; Vortioxetine; Anhedonia; Quality of Life; Antidepressive Agents; Antipsychotic Agents; Treatment Outcome
Abstract in English language:	<b>Introduction.</b> Cognitive symptoms that is impairment of cognitive functions, are probably the most important and key symptoms of schizophrenia. Recovery of cognitive functions significantly contributes to the functional recovery of patients with schizophrenia, a phrase that today extends through psychiatry as

<sup>2</sup> The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

5Ā – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

a new criterion for treatment. No effective substance has been identified in the treatment of cognitive symptoms in patients with schizophrenia till today. Because vortioxetine has a beneficial effect on cognitive dysfunction in depression and independently of the antidepressant effect, and given the similar etiology of cognitive dysfunction in schizophrenia and depression, vortioxetine could also have an effect on cognitive dysfunction in schizophrenia.

**Aim.** The aim of this study was to examine the association between vortioxetine use and cognitive efficacy in patients with schizophrenia, to examine the association between vortioxetine use and the presence of depressive symptoms, physical and social anhedonia in schizophrenia patients and to examine the relationship between vortioxetine use and quality of life (functional recovery) in patients with schizophrenia.

**Material and Method.** The study included 120 patients with schizophrenia in remission who meet inclusion criteria. They randomly divided into two groups (test and control). Each group was divided into three subgroups. A test group of 60 patients on new generation antipsychotic monotherapy: 20 patients on olanzapine, 20 patients on risperidone and 20 patients on aripiprazole, received the antidepressant vortioxetine. A control group of 60 patients (who were also on new generation antipsychotic monotherapy: 20 patients on olanzapine 20 patients on risperidone and 20 patients on aripiprazole) did not receive the antidepressant vortioxetine. Vortioxetine was given at a dose of 10 mg (which could be reduced to 5 mg if necessary in case of poor tolerability).

The study lasted 12 weeks, and patients were tested three times (at the beginning of the study, after two months and at the end of the study).

Measurement scales were used (M.I.N.I., General Constructed Questionnaire, PANSS, CDSS, WHOQOL-BREF, Chapman for Social and Physical Anhedonia, Wechsler WMS-IV (Subtests of Visual Reproduction I and Logical Memory I)), MMSE and MoCa.

*From the statistical methods* for data analysis of this prospective study, descriptive statistical methods (frequencies, percentage, arithmetic mean, standard deviations, minimum, maximum, Skewness / curvature, Kurtosis / flatness), general linear models, factor analysis of covariance, draft 2x3 plus covariance are used.

**Results.** The study involved 58% of men and 42% of women with schizophrenia. The mean age of the disease was,  $M = 21.8$  years ( $sd = 3.54$ ). The combination of aripiprazole and vortioxetine was mostly associated with achieving higher results on logical memory, and the lowest results were achieved with the combination of olanzapine and vortioxetine compared to the control group.

Subjects who use olanzapine and are exposed to treatment (vortioxetine) achieved the highest results on the visual reproduction test, while subjects who use aripiprazole achieve higher results on this test, without vortioxetine. The greatest difference in the results achieved between the treatment and control groups is found in subjects using risperidone.

There is statistically significant main effects of vortioxetine treatment ( $F = 38.240$ ,  $p < .001$ ) and antipsychotic types ( $F = 17.590$ ,  $p < .001$ ) on depressive symptoms in the third measurement. The main effect of treatment with vortioxetine ( $\eta^2 = .263$ ) is slightly greater than the main effect of antipsychotics ( $\eta^2 = .247$ ). The interaction of treatment and antipsychotic types is also statistically significant ( $F = 6.381$ ,  $p < .01$ ) with low effect ( $\eta^2 = .107$ ).

Vortioxetine treatment has a significant effect on the level of physical anhedonia in the subjects. The effect of antipsychotics, although weaker than the effect of treatment with vortioxetine, is also moderately strong, and according to arithmetic means we see that the lowest level of physical

	<p>anhedonia is shown by subjects on olanzapine (<math>M = 38.5</math>), and most on risperidone (<math>M = 51.1</math>). The treatment interaction was also statistically significant, but with a very mild effect (<math>F = 3,168</math>, <math>p &lt; .05</math>; <math>\eta^2 = .061</math>).</p> <p>Vortioxetine treatment has a significant effect on the level of social anhedonia in the subjects. The main effect of antipsychotics is mild and according to arithmetic means indicates that the lowest levels of social anhedonia are shown by subjects on olanzapine (<math>M = 23.4</math>), and the highest by subjects on risperidone (<math>M = 30.3</math>). The interaction between the treatment and the type of antipsychotics is statistically significant here as well, with a mild effect (<math>F = 5,040</math>, <math>p &lt; .01</math>; <math>\eta^2 = .091</math>).</p> <p>Subjects taking olanzapine had the largest increase in quality of life in the treatment group. Subjects who took risperidone and aripiprazole had an equal increase in quality of life if they were additionally treated with vortioxetine.</p> <p><b>Conclusion.</b> There is significantly positive relationship between the use of vortioxetine and cognitive functioning, the significantly negative relationship between the use of vortioxetine and depressive symptoms and anhedonia, as well as the significantly positive relationship between vortioxetine use and the quality of life of people with schizophrenia.</p>
Accepted on Scientific Board on:	23.03.2021.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member: Member:
Note:	

*Mojoj majci*



## **ZAHVALE**

*Neizmernu zahvalnost dugujem svojim dragim mentorkama Prof. dr Aleksandri Dickov i Prof. dr Marini Šagud na stručnim i naučnim savetima i vođenju u izvedbi istraživanja.*

*Veliku zahvalnost dugujem svojoj porodici i prijateljima koji su bili puni razumevanja i ljubavi te mi davali podršku tokom izrade disertacije.*

*Zahvaljujem se svim ispitanicima koji su u doba pandemije SARS-CoV-2 virusa hrabro odlučili da učestvuju u istraživanju i bez kojih bi sve ovo bilo nemoguće.*

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Shizofrenija.....	2
1.1.2. Epidemiologija.....	2
1.1.3. Etiologija shizofrenije.....	3
1.1.4. Istorijski razvoj.....	3
1.1.5. Dijagnoza shizofrenije.....	5
1.1.6. Klinička slika – simptomi.....	8
1.1.7. Anhedonija.....	10
1.1.8. Kvalitet života.....	11
1.2. Kognitivne disfunkcije u shizofreniji.....	12
1.3. Vortiooksetin.....	20
1.4. Antipsihotici.....	25
1.4.1. Olanzapin.....	27
1.4.2. Risperidon.....	29
1.4.3. Aripiprazol.....	30
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNE HIPOTEZE.....	32
2.1. Ciljevi istraživanja.....	32
2.2. Hipoteze.....	32
3. MATERIJAL I METODE.....	33
3.1. Konstrukcija i način izbora uzorka.....	33
3.2. Metod.....	34
3.3. Materijal.....	36
3.4. Statistička obrada podataka.....	40
4. REZULTATI.....	41
4.1. Sociodemografija.....	41
4.2. Ispitivanje povezanosti između upotrebe vortiooksetina i kognitivne efikasnosti kod bolesnika sa shizofrenijom.....	44
4.2.1. Deskriptivna statistika.....	44
4.2.2. Logičko pamćenje.....	49
4.2.3. Vidna reprodukcija.....	51

4.2.4. MMSE .....	52
4.2.5. MoCA .....	54
4.3. Ispitivanje povezanosti između upotrebe vortioksetina i prisustva depresivnih simptoma, fizičke i socijalne anhedonije kod bolesnika sa shizofrenijom.....	55
4.3.1. Depresivni simptomi.....	57
4.3.2. Fizička anhedonija .....	59
4.3.3. Socijalna anhedonija .....	60
4.4. Ispitivanje povezanosti između upotrebe vortioksetina i kvaliteta života.....	63
(funkcionalni oporavak) kod bolesnika sa shizofrenijom.....	63
4.4.1. Deskriptivna statistika.....	63
4.4.2. Opšti kvalitet života.....	66
4.4.3. Zadovoljstvo zdravljem .....	68
4.4.4. Domeni kvaliteta života.....	69
5. DISKUSIJA .....	72
5.1. Sociodemografski podaci .....	73
5.2. Povezanost upotrebe vortioksetina i kognitivne efikasnosti kod bolesnika sa shizofrenijom.....	74
5.3. Povezanost upotrebe vortioksetina i depresivnih simptoma te fizičke i socijalne anhedonije kod bolesnika sa shizofrenijom.....	81
5.3.1. Depresivni simptomi .....	81
5.3.2. Anhedonija .....	82
5.4. Povezanost upotrebe vortioksetina i kvaliteta života (funkcionalni oporavak) kod bolesnika sa shizofrenijom .....	85
6. ZAKLJUČCI.....	87
7. LITERATURA .....	89

## **Lista skraćenica**

A1 – adenozergerički receptor

ACH – acetilholinergerički receptor

BDNF – moždani neurotrofni faktor

CB1/CB2 – kanabinoidni receptor

CDSS – Calgaryjeva skala depresije za shizofreniju

Cmax – maksimalna koncentracija leka

COMT – katehol- O- metil transferaza

CYP – enzim citohrom P

D – dopaminski receptor

df – stepeni slobode

DLFC – dorzo lateralni prefrontalni korteks

DSM - 5 – Američki psihijatrijski i statistički priručnik za mentalne proemećaje – 5 revizija

EPS – ekstrapiramidalni sindrom

F – statistik je glavni indikator veličine efekta

GABA – gama-aminobuterna kiselina

HA – histaminski receptor

HDAC2 gen – histon deacetilaza 2

HT – serotonergerički receptor

M – aritmetička sredina svih ispitanika na pojedinom testu

M.I.N.I. – Međunarodni mini neuropsihijatrijski intervju

Maks – najveći postignut rezultat na pojedinom testu

MARTA – multireceptorski antagonist

MDD – Veliki depresivni poremećaj

Min – najmanji postignut rezultat na pojedinom testu

MKB 10 – Međunarodne klasifikacije bolesti – 10. revizija

MMSE ili Folstein - Test mini-mentalno stanje

MoCA – Montrealska kognitivna procena-test

Mr – muskarinski receptor

MS – srednji kvadrat ili varijansa

N – broj ispitanika za koje je izračunat ukupan rezultat

NE – noradrenergički receptori

p – nivo značajnosti

PANSS – Pozitivne i negativne sindromske skale

parcijalni Eta kvadrat – predstavlja jačinu efekata

PRL – prolaktin

SD – standardna devijacija na pojedinom testu

SDA – serotonin-dopamin antagonist

SDS – Sheehan-ova skala invalidnosti

SS – suma kvadrata, nužan korak do računanja F odnosa

TT – telesna težina

WHO – World Health Organization (Svetska zdravstvena organizacija)

WHOQOL-BREF – Upitnik o kvalitetu života Svetske zdravstvene organizacije World Health Organization Quality of Life-Brief Version questionnaire

WMS- IV Wechslerov test – Wechslerov test pamćenj

# 1. UVOD

*„Još malo i sve ćeš zaboraviti, još malo i svi će te zaboraviti.“*

Marko Aurelije

Kognitivni simptomi, odnosno oštećenje kognitivnih funkcija, verovatno su najvažniji i ključni simptomi shizofrenije. Razvijaju se tokom shizofrenije, nakon što su nastali, čak i pre početka bolesti (1). Postojeći farmakološki i biološki modaliteti lečenja ne zadovoljavaju potrebe za poboljšanjem kognitivnih simptoma pa su zato usvojene različite strategije kognitivne remedijacije za rešavanje ovih deficita (2). Uprkos efikasnosti antipsihotika na pozitivne simptome shizofrenije, njihov efekat na kognitivne simptome kod bolesnika sa shizofrenijom je veoma skroman te ostaje važno kliničko pitanje relevantno za kvalitet života bolesnika (3). Rezidualni kognitivni simptomi značajno ometaju ove bolesnike te se smatraju jednim od glavnih uzroka onesposobljenosti (4). Oporavkom kognitivnih funkcija značajno se doprinosi funkcionalnom oporavku bolesnika sa shizofrenijom, sintagmi koja se danas proteže kroz psihijatriju kao novi kriterijum lečenja (5). Do danas nije utvrđena efikasna supstanca u lečenju kognitivnih simptoma kod bolesnika sa shizofrenijom (6).

Pošto vortiooksetin ima povoljan efekat na kognitivnu disfunkciju kod depresije (7), a nezavisno od antidepresivnog efekta, te s obzirom na sličnu etiologiju kognitivne disfunkcije kod shizofrenije i depresije, vortiooksetin može da ima efekat i kod kognitivne disfunkcije, kod shizofrenije.

## **1.1. Shizofrenija**

Shizofrenija je hronični mentalni poremećaj. To je kompleksan, multifaktorski uzrokovan poremećaj. Reč je o grupi poremećaja koje imaju dugotrajne posledice na kogniciju, percepciju, mišljenje, afekat i ponašanje (8). Shizofrenija je i neurorazvojni poremećaj (9). To je grupa poremećaja koji se razlikuju po toku, prognozi i intenzitetu (10). U shizofreniji između akutnih faza ne dolazi do pune remisije zbog perzistentne negativne simptomatike te dolazi do propadanja kognicije (11). Danas se shizofrenija karakteriše kao petougaojni model (12, 13). Model stres-dijateze je savremeno objašnjenje shizofrenije. Prema njemu postoji predispozicija, a u stresu se razvije poremećaj (14). Komplementarni pristup najviše je zastupljen u razumevanju shizofrenije. Temeljen je na dva osnovna pravca: biološkom i psihodinamičkom. Izaziva dugotrajnu disfunkcionalnost (15). Disfunkcionalnost kod bolesnika sa shizofrenijom nalazi se i u periodu remisije. Bolesnik je emocionalno distanciran i slabije integrisan u društvo. Najčešće radi ispod nivoa svoje edukacije (16).

Bolest je veliki teret za pojedinca. Takođe predstavlja teret i za društvo (17). Skraćuje život pojedinca za 10 do 20 godina (18). Povećana smrtnost objašnjava se pojačanom suicidalnošću, zavisnošću o nikotinu, somataskim komorbiditetima te lošom socioekonomskom situacijom bolesnika (19).

Poremećaj se obično razvija u adolescenciji, mada se može javiti i kasnije u životu. Prodromalni stadijum, koji prethodi prvoj psihotičnoj epizodi, može trajati mesecima ili godinama pre nego što se poremećaj razvije (20). Takođe, dužina nelečene psihoze varira pojedinačno, ali što je duži period nelečenja, lečenje je neuspešnije (21). Shizofrenija može da bude i posledica interakcije multiplih gena sa okolinom (22).

### **1.1.2. Epidemiologija**

*Prevalencija* je od 0.5 do 2% (23). Mnogi istraživači se slažu da je rizik za oboljenje od shizofrenije 1%. U okruženjima zahvaćenim sukobima prevalencija je značajno veća i iznosi 5.1% (24).

*Incidencija* shizofrenije prema istraživanjima Svetske zdravstvene organizacije iznosi 15 do 42 na 100 000 stanovnika u jednoj godini, u zavisnosti od države (25).

*Prevalencija i incidencija* shizofrenije stalne su i nepromenjene. Shizofrenija je univerzalna pojava u mnogim kulturama i ne zavisi od stepena razvoja. Veća je u urbanim sredinama, a genetski faktori i faktori iz okruženja doprinose razvoju bolesti (26). U svetu oko 50 miliona ljudi boluje od shizofrenije (prevalencija oko 1%) (27).

*Prognoza* shizofrenije govori da nakon prve epizode između 10 i 20% bolesnika ima dobru prognozu. Oko 20 do 30% ima umerene simptome, dok 40 do 60% ima pogoršavajući tok (28).

Shizofrenija je češća kod shizofrenih rođaka (29) i kod jednojajčanih blizanaca (30). Žene imaju bimodalnu distribuciju (od 25. do 35. godine i posle 40). Kod muškaraca se javlja u uzrastu od 10. do 25. godine (31).

### **1.1.3. Etiologija shizofrenije**

Etiologija shizofrenije je još uvek u potpunosti nepoznata. Uglavnom je prihvaćeno mišljenje da određeni genetski faktori predstavljaju predispoziciju, a određeni faktori okruženja daju karakteristični fenotip kliničke slike shizofrenije (32). Još je uvek nedovoljno istraženo da li je shizofrenija poremećaj koji dovodi do anatomskih promena mozga ili je to neurorazvojni poremećaj (33). Današnji stavovi zastupaju komplementarni pristup u razumevanju shizofrenije (34) i prihvataju biološku teoriju: genetsku (35), neurodegenerativnu (36), neurorazvojnu, neurotransmitersku (37) i psihodinamičku teoriju shizofrenije kao dva glavna etiološka pristupa shizofrenog poremećaja (38).

### **1.1.4. Istorijski razvoj**

Termin shizofrenije nastao je spajanjem dve reči grčkog porekla: *shizo* (rascep) i *fren* (razum). Švajcarski psihijatar Eugene Bleuler (Ojgen Blojler) (1857–1939) prvi put je opisao termin shizofrenija 1911. godine. Veoma brzo ovaj termin počeo je da se koristi u pogrdne svrhe. Cilj mu je bio da izbegne negativne konotacije navedenog termina (39). Emil Kraepelin (Emil Krepelin) (1856–1926) je definisao shizofreniju kao „dementia praecox” odnosno mladenačko ludilo. Uočio je da ona počinje u mlađem životnom uzrastu za razliku od Alchajmerove



demecije. Zajedničko im je da obe imaju mentalno propadanje kao osnovnu karakteristiku. Krepelin je opisao tri tipa shizofrenije (40).

Bleuler se nije složio sa navedenim mišljenjima nemačkog psihijatra i naglasio je da je reč o „rascepu afekta i misaonog sadržaja”. Otišao je korak dalje i uveo četvrti oblik kojeg je nazvao „simpleks tip shizofrenije”. Ti su kriterijumi za postavljanje dijagnoze bili poznati kao 4A tzv. primarni kriterijumi (autizam, ambivalencija, neadekvatni afekt i neadekvatne asocijacije) (41), dok sekundarni kriterijum su sumanutosti i halucinacije (42). Kurt Schneider (Kurt Šnajder) (1887–1967) je definisao simptome shizofrenije kao simptome prvoga ranga (umetanje misli, emitovanje misli, zablude i kontrole) (43).

O shizofreniji se može razmišljati i kao o multisistemske bolesti sa simptomima pretežno u oblasti misli, emocija i međuljudskih odnosa (44). Smatra se hroničnom mentalnom bolešću, odnosno kliničkim sindromom. Karakterišu je specifični mentalni i bihevioralni simptomi, značajne pojedinačne varijacije kliničke slike, odgovor na terapiju i tok bolesti. Često predstavlja i značajan pad za porodicu, posao ili socijalni aspekt životne aktivnosti. Savremeni koncepti razmatranja shizofrenije kao neurodegenerativnog procesa podrazumevaju potrebu za razvojem specifičnih ranih intervencija usmerenih na otkrivanje bolesti i terapijsku intervenciju (45). Neka obeležja shizofrenije postoje i kod autizma i kod depresije. Kao i autizam, shizofrenija ima kognitivne, afektivne i socijalne promene. Kao i depresivni poremećaj, shizofrenija započinje u dva vremenska perioda. To su adolescencija i mladi odrasli uzrast (46).

DSM-5 definiše shizofreniju kao psihotični poremećaj. Shizofrenija je verovatno kombinacija etioloških faktora i patofizioloških mehanizama (47). Dakle, shizofrenija se sastoji od simptoma poremećaja u socijalnom i profesionalnom funkcionisanju, zatim od pozitivnih i negativnih simptoma te kognitivnih i afektivnih (48). Neka istraživanja govore da je shizofrenija i progresivna neurodegenerativna bolest koja je izazvana biohemijskom neuravnoteženošću unutar samog mozga (49).

### 1.1.5. Dijagnoza shizofrenije

Dijagnoza se postavlja na osnovu međunarodno dogovorenih kriterijuma u MKB-10. i DSM-5.

Devet podvrsta: paranoidna shizofrenija (F20.0), hebefrena shizofrenija (F20.1), katatona shizofrenija (F20.2), nediferencirana shizofrenija (F20.3), postshizofrena depresija (F20.4), rezidualna shizofrenija (F20.5), shizofrenija simpleks (F20.6), druga shizofrenija (F20.8), nespecificovana shizofrenija (F20.9)

Tabela 1. Devet podvrsta shizofrenije prema MKB – 10 (50)

paranoidna shizofrenija (F20.0), hebefrena shizofrenija (F20.1), katatona shizofrenija (F20.2), nediferencirana shizofrenija (F20.3), postshizofrena depresija (F20.4), rezidualna shizofrenija (F20.5), shizofrenija simpleks (F20.6), druga shizofrenija (F20.8), nespecificovana shizofrenija (F20.9).
---

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi za shizofreniju prema MKB-10 (50)

Najmanje prisutan, jedan od sindroma, simptoma ili znakova iz grupe 1 – od A do D, ili najmanje dva simptoma iz grupe navedenih pod 2 – ili znakova od E do J, a u trajanju od najmanje mesec dana (a za shizofreniju simpleks trajanje simptoma je najmanje godinu dana).

1.

A. Eho misli, nametanje ili oduzimanje misli i emitovanje misli.

B. Sumanute ideje upravljanja, uticaja ili pasivnosti, koje se jasno odnose na telo i kretanje udovima, ili pak na specifične misli, postupke ili osećanja; i sumanuto percipiranje.

C. Halucinatorni glasovi koji komentarišu bolesnikovo ponašanje, ili međusobno razgovaraju o njemu, ili pak druge vrste halucinatornih glasova koji potiču iz nekog dela tela.

D. Trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimerene i sasvim nemoguće, kao primeri o verskom ili političkom identitetu, o nadljudskoj moći i sposobnostima (kao npr. sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje sa vanzemaljskim bićima).

2.

E. Perzistentne halucinacije bilo kojeg čulnog sistema, praćene prolaznim ili poluuobličnim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precenjenim idejama ili uporno javljanje svakodnevno, nedeljama ili mesecima.

F. Prekidi misli ili ubacivanje u tok misli, što kao posledicu ima nepovezan ili irelevantan govor, ili neologizme.

G. Katatono ponašanje kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, voštana savitljivost, negativizam, mutizam i stupor.

H. „Negativni” simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija, što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti. Mora biti jasno da nije posledica depresije ili neuroleptičke terapije.

I. Značajna i konzistentna kvalitativna promena u nekim aspektima ponašanja koja se manifestuje kao gubitak inicijative i interesa, besciljnost, ispraznost i neproduktivnost, zaokupljenost sobom i socijalno povlačenje.

J. Značajan pad u socijalnom, školskom/fakultetskom ili radnom funkcionisanju.

Tabela 3. Dijagnostički kriterijumi za shizofreniju prema DSM-5 (51) uključuju A, B, C, D, E i F kriterijume.

A. Dva (ili više) od sledećih, svaki prisutan značajan deo vremena tokom jednomesečnog perioda (ili manje, ako su bili uspešno lečeni). Barem jedan mora biti (1), (2), ili (3):

1. Sumanutosti
2. Halucinacije
3. Disocirani govor
4. Jako dezorganizovano ili katatono ponašanje
5. Negativni simptomi

B. Dužina trajanja tegoba od najmanje jednog dana do najviše jednog meseca (kratki psihotični poremećaj), od najmanje jednog mesec do najviše šest meseci (shizofreniformni psihotični poremećaj), najmanje šest meseci uključujući i prodrome (shizofrenija). Od pojave tih tegoba smanjen je nivo funkcionisanja na radnom, socijalnom ili privatnom planu tokom većeg dela vremena.

C. Ako tegobe nisu bolje objašnjene drugim poremećajima.

D. Isključuje se shizoafektivni, depresivni ili manični poremećaj sa psihotičnim obeležjima.

E. Ne može se pripisati fiziološkom dejstvu neke psihoaktivne supstance

F. Ako postoji anamneza poremećaja iz spektra autizma ili nekih komunikacijski poremećaj sa početkom u detinjstvu, dodatna dijagnoza shizofrenije postavlja se samo ako su prominentne sumanutosti ili halucinacije, uz ostale obavezne simptome za shizofreniju, bile pristne najmanje mesec dana.

Kriterijumi za dijagnozu po DSM-5 su prisutni barem dva simptoma iz kriterijuma A u trajanju od najmanje mesec dana. Najmanje jedan od tih simptoma mora biti očigledna prisutnost sumanutih ideja (A1), halucinacije (A2) ili disociranog govora (A3). Jako dezorganizovano ili katatono ponašanje (A4) i negativni simptomi (A5) takođe mogu biti prisutni. Shizofrenija uključuje oštećenje u jednoj oblasti ili više važnih oblasti funkcionisanja (B). Neki znakovi tog poremećaja moraju trajati neprekidno najmanje šest meseci.

### 1.1.6. Klinička slika – simptomi

a) *pozitivni simptomi:*

sumanute ideje i sumanute misli su u obliku nametanja misli, oduzimanja misli ili emitovanja misli;

*halucinacije:* zahvataju sva čula. Mogu biti slušne, vidne, olfaktivne, taktilne, cenestetičke. Najčešće su u obliku ljudskih glasova. Prisutno je i dezorganizovano ponašanje (52).

Govor je disociran do „salate” od reči (53).

b) *negativni simptomi:* određuju nivo funkcionisanja (54). *Konsenzus oko pet konstrukata* (55) se prezentuju kao nemogućnost uživanja anhedonija, afektivni deficit, zaravljenost, smanjena produkcija misli i govora (56). Poremećaj pažnje, socijalno ponašanje nastaju kao posledica slabijeg premorbidnog funkcionisanja (57), a posledica su oštećenja dorzolateralnog prefrontalnog korteksa. Mogu prethoditi akutnoj fazi ili se javiti nakon akutne faze ili biti u kombinaciji sa pozitivnim simptomima (58).

c) *kognitivni simptomi:* često se preklapaju sa negativnim simptomima, a manifestuju se kao poremećaj pažnje, pamćenja, oštećenje izvršnih funkcija, verbalne fluentnosti, apstraktnog mišljenja (59). Prisutni su i kod prve psihotične epizode (60).

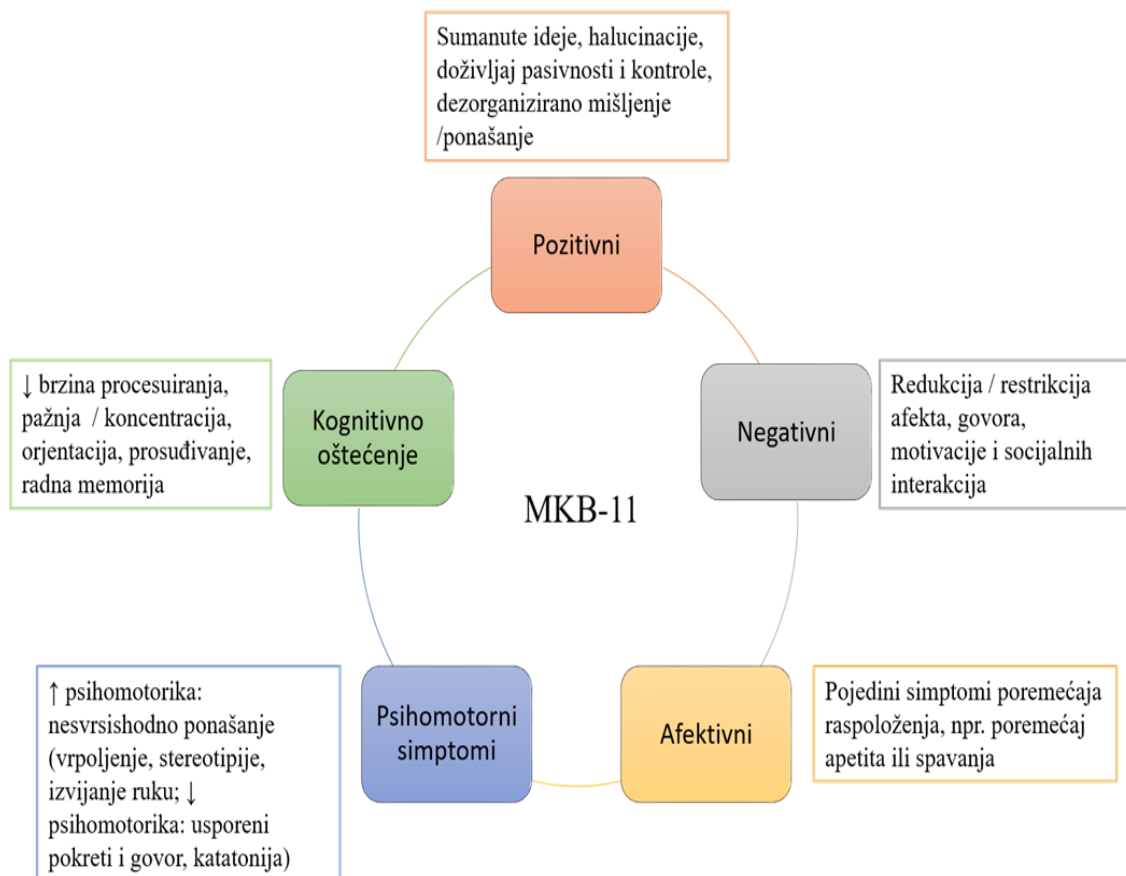
d) *afektivni simptomi:* se kod shizofrenije često mogu zameniti sa negativnim simptomima. To su poremećaji raspoloženja, anksioznost, iritabilnost i osećaji krivice. Depresivni simptomi su često prodromi (61).

e) *agresivni simptomi:* su poremećaji kontrole i impulsa (verbalni i brahijalni).

Nedostatak kritičnosti jedan je od najvažnijih obeležja shizofrenije. Može se poboljšati psihoterapijskim tehnikama i psihoeducacijom (62).

*Podela simptoma shizofrenije prema MKB 11 klasifikaciji, koja će se uskoro koristiti, prikazuju se na slici 1.*

Slika 1. Pet grupa simptoma shizofrenije prema MKB 11 klasifikaciji



*Slika je preuzeta iz Šagud M. Shizofrenija, u: Begić D (ur) Sveučilišni udžbenik „Psihijatrija”, Medicinska naklada 2022, u štampi, uz dozvolu autora*

*Stigmatizacija* bolesnika sa shizofrenijom i članova njihovih porodica je i dalje veoma snažna i povezana je sa osećanjem straha, nelagode i izbegavajućeg ponašanja (63). Veliki je društveni i ekonomski teret (64).

*Prognoza* poremećaja: ovde vredi pravilo trećine. Prema tom pravilu, otprilike trećina bolesnika se nakon epizode bolesti oporavi potpuno ili barem delom te može da učestvuje u porodičnim i radnim obavezama. Druga trećina se delimično oporavi uz rezidue simptoma, a treća trećina je trajno pogođena bolešću. U slučajevima kada je hroničnog karaktera, bez znakova oporavka, shizofrenija kao da deluje na njihovu ličnost i život (65).

### **1.1.7. Anhedonija**

Anhedonija je smanjeno doživljavanje prijatnih emocija. „Anhedonijski paradoks” ili uživanje želja, danas se smatra specifičnim za shizofreniju (66). U depresiji nedostaje satisfakcija za sve što je ranije bilo prijatno (67). Kod shizofrenije se ne može postići zadovoljstvo koje je inače prijatno (68). Anhedonija je negativni simptom shizofrenije kao i simptom depresije. Nalazi se i kod poremećaja ličnosti, zavisnosti i posttraumatskog stresnog poremećaja (69). Javlja se i kod zdravih ljudi (70). Izražena je više kod hronične faze shizofrenije (71). Povezuje se sa disfunkcijom neurotransmisije, odnosno mezolimbickog dopaminskog sistema nagrade (72). Postoje dva tipa anhedonije: *fizička* i *socijalna anhedonija* (73). Bolesnici sa shizofrenijom imaju veću fizičku i socijalnu anhedoniju u odnosu na zdravu populaciju (74). Istraživanja kod prvih rođaka obolelih od shizofrenije pokazuju veću fizičku anhedoniju u odnosu na kontrolu grupu (75), dok bolesnici sa shizofrenijom imaju češće anhedoniju nego zdrave osobe, ali ređe od bolesnika sa depresijom (76). Uz socijalnu i fizičku anhedoniju, koncept anhedonije danas se razdvaja na dva aspekta: na konzumacijsku i anticipacijsku anhedoniju (77). Najnovija metaanaliza je pokazala da kod shizofrenije postoji veća oštećenost konzumacijske nego anticipacijske anhedonije (78), za razliku od depresije, gde su podjednako prisutne obe komponente. Anhedonija se povezuje sa suicidalnošću (79), bez obzira na prisutnost depresije (80).

### **1.1.8. Kvalitet života**

Kvalitet života je multidimenzionalni koncept koji uključuje i pozitivne i negativne aspekte blagostanja i života te socijalno, psihološko i fizičko zdravlje. Povezan je sa zdravljem i odnosi se na optimalni nivo mentalnog, fizičkog i socijalnog funkcionisanja. Uključuje bliske odnose i percepciju zdravlja, sposobnosti, zadovoljstvo životom i blagostanje (81). Model subjektivnog kvaliteta života daje jedno od teorijskih objašnjenja kvaliteta života. Odgovara na pitanje kako bolest može da utiče na kvalitet života (82). Teorija homeostaze subjektivnog blagostanja govori o narušavanju ravnoteže (83). Da bi pojedinac mogao adekvatno funkcionisati treba da ima pozitivan stav. Neki negativan uticaj može da ugrozi tu ravnotežu ili homeostazu, što se događa kod bolesti i onda organizam ne može da održi normalan nivo subjektivnog kvaliteta života te dolazi do njegovog pada (84). Metaanaliza o fizičkoj aktivnosti i uticaju socijalne aktivnosti i kvaliteta života govori o oslabljenoj fizičkoj aktivnosti kod bolesnika sa shizofrenijom, koja može da bude posredovana faktorima oslabljenog socijalnog funkcionisanja i kvaliteta života koji su specifični za shizofreniju (85). Umereno do teško kognitivno oštećenje kod bolesnika sa shizofrenijom povezano je sa lošijim prognozama za bolesnika, uključujući veći rizik od hospitalizacija povezanih sa relapsom shizofrenije. Lečenje za poboljšanje kognitivnih funkcija može da koristi velikom broju bolesnika sa shizofrenijom koji pate od kognitivnog oštećenja (86).

Za osobe sa psihozom se kaže da su jedna od najstigmatizovanih manjinskih grupa u društvu. Stigma mentalnog zdravlja može da ima štetan uticaj na kvalitet života, što je značajan prediktor za bolesnike koji doživljavaju psihozu i koriste zdravstvene usluge (87).



## 1.2. Kognitivne disfunkcije u shizofreniji

Iako je kognitivna disfunkcija već dugo opisana kao ključna karakteristika shizofrenije, noviji podaci govore o kvalitativno sličnim poremećajima kod bolesnika sa afektivim poremećajima (88). Iz toga proizlazi i pretpostavka da intervencije koje poboljšavaju kognitivnu disfunkciju kod depresivnog poremećaja mogu da budu efikasne i kod bolesnika sa shizofrenijom. Kod obolelih od shizofrenije, kognitivna disfunkcionalnost je uobičajena pojava. Još su Bleuler i Kraepelin govorili da je došlo vreme promena (89). Primarno obeležje kod bolesnika sa shizofrenijom je kognitivni deficit (90) koji je bazična karakteristika shizofrenije (91). Step en kognitivnog deficita je primarno obeležje poremećaja funkcionisanja (92).

Danas se sve više shizofrenija definiše kao neurobiološki poremećaj sa jakim neurokognitivnim karakteristikama (93). Do 75% bolesnika sa shizofrenijom ima neurokognitivno oštećenje (94). Poremećaj kognitivnih funkcija javlja se već u prvoj epizodi i traje tokom te dugotrajne i hronične bolesti sa oscilacijama intenziteta kod obolelih od shizofrenije (95). Neurokognitivni deficit može se javiti i pre pojave nastanka pozitivnih simptoma (1).

Studije o neuropatološkom osnovu govore da su nađene patološke promene mozga kod bolesnika sa shizofrenijom (96). Zabeležena je i redukcija u volumenu sive mase maloga mozga (97). Nekoliko studija je opisalo da je kognitivni deficit kod shizofrenije povezan sa debljinom korteksa. (98, 99, 100). Mali mozak ima ulogu u učenju, jezičkim i drugim funkcijama (101). Novije studije naglašavaju značaj talamusa u patologiji shizofrenog poremećaja (102). Druga istraživanja pokazuju da je kognitivni deficit povezan sa drugim promenama u strukturi i funkciji mozga, kao što su veći volumen komora (103), smanjenje zapremine malog mozga (104), smanjenje funkcije bazalnih ganglija (105) i gubitak dendritičnih bodlji u piramidalnim neuronima dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFC) (106).

Radovi grupe autora govore da je kognitivni deficit kod shizofrenije povezan sa povećanjem inflamatornih citokina, neravnotežom u hormonima kao što su kortizol i prolaktin, u neurotrofnim faktorima kao što je BDNF i neurotransmiterima kao što su GABA i glutamat (107).

Radovi nekih autora potvrđuju da bolesnici sa shizofrenijom obično pokazuju široko rasprostranjena kognitivna oštećenja koja obuhvataju verbalne i neverbalne sposobnosti (108).

Istraživanje drugih autora ističe da se kognitivno oštećenje konzistentno nalazi u različitim kulturama (109) i kod onih sa visokim rizikom od shizofrenije, uključujući nezahvaćene rođake u prvom stepenu bolesnika sa shizofrenijom (110). Radovi grupe autora ističu da je kognitivno oštećenje verovatno ključna komponenta poremećaja i povezana je sa lošim funkcionisanjem i smanjenim kvalitetom života (111). Dok novija istraživanja govore da se poremećaj formalnog mišljenja odnosi na neorganizovanu misao o čemu svedoči abnormalan govor (112) i izgleda da je povezan sa većim kognitivnim deficitom kod shizofrenije, a naročito u semantičkoj obradi (113). Upoređujući bolesnike sa shizofrenim poremećajem i bolesnike sa depresivnim poremećajem može da se vrši utvrđivanje neurokognitivnih profila (114). Neke studije ističu da kod depresivnog poremećaja kognitivni deficiti su epizodični i manje onesposobljavajući nego kod shizofrenog poremećaja (115).

Kod kratkoročne memorije, studije govore o poremećaju metabolizma glukoze u medijalnom talamusu koji je odgovoran za prve faze obrade informacija za pamćenje i učenje dok pulvinar, talamička i retikularna jedra imaju ulogu u regulaciji pažnje (116). Rezultati većine neuropsiholoških studija shizofrenije ističu postojanje jednog zajedničkog profila kognitivnog poremećaja koji obuhvata poremećaj pažnje, pamćenja, egzekutivnih funkcija i jasno ga odvajaju od difuznog poremećaja (114).

Kognitivni deficit je u početku blag i uglavnom povezan sa negativnim simptomima. On ne zavisi od pozitivnih simptoma te se može pogoršati zbog hroničnosti i dugog trajanja bolesti (117). Kognitivni deficit je relativno stabilna varijabla bez obzira na to što intenzitet kognicije varira u toku bolesti (118). Neka dosadašnja istraživanja govore o neuropsihološkom deficitu kod pacijenata sa negativnim simptomima shizofrenije (119) te ističu da svi delovi kognicije mogu biti pogođeni (120).

Dijagnostički kriterijumi za kogniciju kod shizofrenije do sada nisu uvedeni u DSM i MKB (50, 51). Kognitivni deficit kao direktna manifestacija neuropatologije shizofrenije, delom zbog relativne merljivosti, odnosno lakoće njegove operacionalizacije (zadaci i testovi), postao je ključna varijabla u studijama etiologije, toka i prognoze shizofrenije, kao i predmet i sredstvo istraživanja u vezi sa funkcijom mozga (121). Sve veće interesovanje za kogniciju bolesnika sa shizofrenijom paralelno je sa razvojem kognitivne neuronauke i imidžing tehnologije funkcije mozga (122). Iz te grupe, delom, potiče i dodavanje neurokognitivnog prefiksa, koji naglašava da je fokus na cerebralnoj reprezentaciji kognitivnih funkcija.

Ako se o kogniciji razmišlja u širokom smislu, treba je razumeti kao saznanje sopstva i stvarnosti. Shizofrenija u celini, mogla bi da se nazove „glavnim kognitivnim poremećajem” (123). Međutim, uobičajeno je da se (neuro) kognitivni deficit definiše kao uži: privremeni ili trajni poremećaj mentalnih sposobnosti, u rasponu od manjih nivoa obrade informacija (pažnje, percepcije) do najkompleksnijih intelektualnih funkcija (apstraktno mišljenje, učenje pamćenja i opšta inteligencija), koje registrujemo i kvantifikujemo sa (neuro) psihološkim testovima i zadacima (120).

*Kognicija obuhvata sledeće bazične pojmove:*

- 1) Pažnja
- 2) Pamćenje
- 3) Psihomotorna brzina
- 4) Izvršne (egzekutivne) funkcije

#### *1. Pažnja:*

Pažnja je mogućnost svesnog i željenog usmeravanja mentalne energije na jednu aktivnost, kao i zatim sposobnost preusmeravanja na drugu aktivnost. Time, pažnju određuju tenacitet (usmerenost, koncentrisanost, ciljnost) i vigilitet (budnost, gipkost, otklonjivost). U svakodnevnom životu pažnju procenjujemo prema stepenu koncentracije na sadržaje iz okoline, npr. slušanje sagovornika ili čitanje knjige. Neke studije povezuju pažnju sa volumenom kaudata i putamena (124). Poremećaj pažnje kao hiperaktivnost je premorbidni poremećaj kod osoba sa shizofrenijom (125).

#### *2. Pamćenje:*

Pamćenje je sposobnost skladištenja novih informacija, doživljaja, iskustava, znanja i veština (učenje) i njihovog dovođenja u svest (dosećanje). Pamćenje je složena funkcija, koja se sastoji od tri osnovna procesa: skladištenja informacija (registracija, kodiranje), zadržavanja skladištenih informacija (retencija), te njihovog ponovnog pronalaženja (prisećanje). U svakodnevnom životu pamćenje procenjujemo prema zaboravnosti, u smislu pronalaženja reči, pojmova, i slično. U literaturi postoji nekoliko podela, a najčešća je ova:

- 1) *Neposredno ili osetno pamćenje*: veoma kratko (nekoliko sekundi) zadržavanje ulaznih senzornih stimulanasa nakon što su oni prestali, a bitno je u procesu percepcije. Npr. sećanje kako izgleda neki predmet nakon što se isti više ne nalazi u vidokrugu.
- 2) *Kratkoročno pamćenje* označava kratko zadržavanje informacija u cilju njihovog korišćenja. Ono je ograničenog kapaciteta, u smislu da se istovremeno može „raspolagati” sa najviše sedam različitih informacija. Ove informacije su na raspolaganju obično 10 do 15 sekundi, a najviše oko minut. U novijoj literaturi ova vrst pamćenja naziva se i *radna memorija*.
- 3) *Dugoročno pamćenje* označava skladištenje informacija na duži vremenski period, decenijama ili kod nekih informacija i doživotno. Kada govorimo o zaboravu, ne znamo da li se mogu zaboraviti ovako uskladištene informacije, ili se radi o smetnjama pristupa zapamćenom sadržaju. Dugoročno pamćenje se deli na deklarativno (eksplicitno) pamćenje koje uključuje informacije o životnim iskustvima i činjenicama o svetu, ili pak proceduralno (implicitno) pamćenje koje se odnosi na informacije o tome kako nešto uraditi (navike i veštine), npr. vožnja biciklom, i slično (126).

Kod bolesnika sa shizofrenijom prisutno je usporeno učenje, blago zaboravljanje i nedostatak pojmovnog efekta. Očuvano je implicitno pamćenje dok je eksplicitno poremećeno (127). Deficit u vizuelnom pamćenju karakteriše poremećaj kao nasledno pamćenje. Poremećaj vizuelne memorije je u odnosu sa hromozomom 2q, a poremećaj verbalne memorije sa hromozomom 4q (128). Istraživanja pokazuju da epizodni deficit pamćenja je dokumentovan kao ključni aspekt kognitivne disfunkcije kod bolesnika sa shizofrenijom te da su prisutni od početka bolesti i snažno povezani sa funkcionalnim invaliditetom (129).

### 3. *Psihomotorna brzina (motorne funkcije)*

Ovaj pojam je izveden iz dve reči, „psiho” što označava mišljenje, te „motorna” što znači radnju. Naime, koordinacija brzine mišljenja i posledične brzine izvršenja zadataka označava psihomotornu brzinu. Primer je izvođenje neke radnje, kao npr. upravljanje kolima, ali i učestvovanje u razgovoru. Psihomotornu brzinu procenjujemo na osnovu brzine govora, pokreta i reagovanja na okolinu. Ova kognitivna funkcija je naročito osetljiva za proces starenja. Studije pokazuju da kod bolesnika sa shizofrenijom dominira sporo kretanje, a ponavljani pokreti se obavljaju sporo (130). Poremećaji motorike predstavljaju deo kliničke

slike shizofrenije (131). Složeni oblici motornih reakcija su takođe poremećeni (132). Što su pokreti složeniji, usporenost se povećava (133).

#### *4. Izvršne (egzekutivne) funkcije*

Izvršne funkcije obuhvataju veoma složene procese planiranja, a zatim izvršavanja aktivnosti. U svakodnevnom životu ih procenjujemo na osnovu odlučnosti, kontinuiteta cilja usmerene aktivnosti, te mogućnosti istovremenog izvršavanja više zadataka. Ove funkcije uključuju:

- 1) Sintezu informacija;
- 2) Kognitivnu fleksibilnost koja omogućava funkcionisanje u novim situacijama, odnosno, prepoznavanje i prilagođavanje na promene u okolini, uključujući promenu okolnosti ili zadatah pravila;
- 3) Donošenje odluka i prioriteta;
- 4) Definisane koncepta te stvaranje i izvršavanje plana.

U širem smislu, izvršne funkcije označavaju nivo funkcionisanja u svakodnevnom životu. One sadrže informacije koje se koriste. Ne sadrže obradu informacija (134). Neke studije sugerišu da bolesnici sa shizofrenijom teško mogu da kontrolišu održavanje volje nad obrađenom informacijom (135).

Kod bolesnika sa shizofrenijom primećuju se smetnje govora i vizuelnog posmatranja.

#### *Govor:*

Poremećaj govora kod shizofrenije narušava društveno funkcionisanje jer otežava komunikaciju sa drugima (136). Studije metaanaliza sugerišu na prisustvo oštećenja u rečniku bolesnika sa shizofrenijom (137). Međutim, bolesnici sa shizofrenijom ne pokazuju oštećenja na testovima za afaziju (138, 139).

Svaki psihijatrijski poremećaj ima specifične kognitivne deficite. Npr. neki autori sugerišu da postoji kvalitativna razlika kod kognitivnih deficita alkoholičara sa delirijumom tremensom i onih bez alkoholnog delirijuma. Dok je dominantna patologija kognitivna, amnestički nedostatak je u skladu sa disfunkcijama prefrontalnog korteksa. U sledećem alkoholnom

delirijumu javljaju se poremećaji verbalne memorije u okviru intelektualnog pada i poremećaja uopšte (140).

*Vizuelno posmatranje:*

Dostignuća kod bolesnika sa shizofrenijom na testu lociranja i prepoznavanja objekta bila su adekvatna (141). Promene u neuroanatomiji mozga su se nekada pripisivale poremećajima kod neurorazvoja (142), ali se sada pretpostavlja da ovi poremećaji ne objašnjavaju ceo proces i veruje se da kognitivno oštećenje može da bude posledica kumulativnog efekta neurorazvojnih abnormalnosti, promene u sazrevanju neurona i promene u neuroplastičnosti (143).

U svom radu autorke ističu da na kognitivnu disfunkciju utiču brojni faktori gde disfunkcionalni razvoj u ranom životu utiče na kasniji razvoj shizofrenije. Na njega utiču i promene kod neurorazvoja koje menjaju posredovanje neuroplastičnosti hipokampusa BDNF, genetski faktori koji uključuju DISC1, Akt 1 i M6a neuronski glikoprotein, gde disfunkcija ovih faktora rezultira halucinacijama, simptomima apatije, socijalnom disfunkcijom i smanjenom samokontrolom (144). Neurokognitivna baterija testova pokazuje da samo 30% obolelih ima zadovoljavajuće kognitivno funkcionisanje (145). Istraživanja pokazuju da je socijalna kognicija kod bolesnika sa shizofrenijom značajno oštećena (146).

Istraživanja su pokazala da kategorije socijalnih kognitivnih oštećenja postoje kod shizofrenije na osnovu prevalencije pozitivnih ili negativnih simptoma (147). Kognitivna disfunkcija povezana je sa funkcionalnim rezultatom bolesti i kvalitetom života obolelih (148). Poremećaj kognitivnog funkcionisanja nije nužno povezan sa primarnim poremećajem inteligencije (149). Kognitivni deficiti su značajan prediktor poremećaja u funkcionisanju shizofrenije. Poremećaj socijalnog funkcionisanja značajno je obeležje shizofrenije povezane sa tokom i prognozom poremećaja (150).

U istraživačkom i kliničkom kontekstu gore različite vrste kognitivnih funkcija ispituju se standardizovanim neuropsihološkim testovima. Oni mogu da se primenjuju u različitim populacijama, uključujući i psihijatrijske bolesnike. Ovo ima za cilj da utvrdi da li postoji značajan kognitivni deficit kod ispitanika u odnosu na njegovu referentnu grupu iz populacije (npr. čovek određenog životnog uzrasta). Pojedini testovi omogućuju procenu da li se radi o neurološki (organski) uslovljenom deficitu, ili je on više funkcionalne (emocionalne) etiologije (psihomotorna usporenost kod bolesnika sa depresijom).

Psihomotorna brzina može da se meri subtestom Šifrovanja (ili Zamene znakova) iz Wechslerovog testa inteligencije i revidiranog Beta testa. U nastavku koristi se i tzv. Test tapping prstiju pri čemu se sem motorne brzine, meri i spretnost ruku. Pažnja se meri subtestovima Šifrovanja i Pamćenja brojeva unapred iz Wechslerovog testa inteligencije. Ovi testovi mere pažnju i koncentraciju, koje su često narušene kod velikog broja psihijatrijskih bolesnika uključujući i obolele od shizofrenije. Najopsežniji test pamćenja jeste Wechslerova skala pamćenja kojom se ispituju mehaničko, logičko, asocijativno i vizuelno pamćenje. Postoji mogućnost testiranja neposrednog i odgođenog pamćenja. Takođe, često se koristi Bentonov test vizuelne retencije koji ispituje neposredno vizuelno pamćenje (geometrijskih likova), a koristi se u otkrivanju organskih oštećenja mozga. Test auditivno-verbalnog učenja jeste mera neposrednog pamćenja verbalnog nepovezanog materijala (liste reči), a primenjuju se u svrhu razlikovanja oštećenja nastalih usled psihijatrijskog poremećaja i organske bolesti mozga.

Najpoznatiji test izvršnih funkcija je Wisconsin test sortiranja karata, koji se sastoji od četiri stimulativne i 128 karata za razvrstavanje. Ispitaniku se daje nekoliko zadataka sortiranja karata ispod stimulativnih karata, svaki put po različitom principu. Nakon 10 ispravno razvrstanih karata bez najave se menja princip sortiranja koji ispitanik mora uočiti i razumeti. Ovaj test koristan je za detekciju deficita izvršnih funkcija (apstraktno i konceptualno mišljenje, planiranje, korišćenje povratnih informacija u cilju usmerenog ponašanja). Naročito je senzitivna na lezije prefrontalnog korteksa (PFC), te kod bolesnika sa shizofrenijom.

Nekoliko antidepresiva je ispitano u kognitivnim deficitima povezanim sa shizofrenijom. Nivo dopamina i noradrenalina u prefrontalnom korteksu povećali su antidepresivi iz grupe selektivnih inhibitora ponovnog unosa noradrenalina, ali uprkos tome nisu poboljšali kogniciju (151). Neka poboljšanja zapažena su sa agomelatinom, ali rezultati su ograničeni zbog nedostatka kontrolnog uzorka i male veličine uzorka (152). Nekoliko eksperimentalnih lekova nije uspelo poboljšati kogniciju kod shizofrenije, kao što je BI 409306, snažan i selektivni inhibitor fosfodiesteraze 9 ili kanabidiol (153). Istraživanje efekta kanabidiola na kogniciju i simptome bolesnika sa shizofrenijom potvrdilo je dosadašnja istraživanja da kanabidioli nemaju značajnijih efekata na poboljšanje kognitivnih funkcija kod bolesnika sa shizofrenijom, pri čemu ne pogoršavaju raspoloženje i ne dovode do suicidalnosti (154).

Vortiooksetin je pokazao prokognitivni efekat kod bolesnika sa depresivnim poremećajem nezavisno od efekta na depresivne simptome. To je jedini antidepresiv koji za sada znamo da ima ovaj efekat (155). U nastavku kod bolesnika sa depresivnim poremećajem, u poređenju

terapije vortiooksetinom i escitalopramom tokom četiri nedelje, oba su antidepresiva imala podjednak efekat na kognitivne funkcije, sa vortiooksetinom koji pokazuje poboljšanje kognitivnih funkcija na testu numeričkog pamćenja unapred (156).



### 1.3. Vortioksetin

*Vortioksetin* je multimodalni serotoninergički antidepresiv, antagonist 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> i 5-HT<sub>7</sub>, agonist 5-HT<sub>1A</sub> i delimični agonist 5-HT<sub>1B</sub> sa hemijskom formulom 1- [2- (2,4-dimetilfenilsulfanil) -fenil] – piperazin. Transporter je 5-HT (157).

*Mehanizam dejstva:* vortioksetin se veže sa umerenim afinitetom na transporter serotonina ( $K_i = 1,6 \text{ nM}$ ), a veruje se da su njegovi antidepresivni efekti sekundarni u pojačavanju serotonina u centralnom nervnom sistemu inhibicijom ponovnog skladištenja (158). Vortioksetin takođe pokazuje afinitete vezanja za druge serotoninске (5-HT) receptore, uključujući 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>7</sub>, s  $K_i$  vrednostima 3,7 nM, 15 nM, i 19 nM. Postoji umereni afinitet prema serotoninским receptorima 5-HT<sub>1D</sub> i 5-HT<sub>1B</sub>, s  $K_i$  vrednostima od 54 nM, odnosno 33 nM. Afinitet vezanja vortioksetina proporcionalan je dozi. Povećanje doze će uzrokovati veće vezivanje za receptore od interesa sa povećanjem od 15% za svakih pet mg do maksimalne doze. Na temelju afiniteta za vezivanje receptora, vortioksetin pokazuje blokadu prenošenja serotoninškog transportera, aktivnost agonista na 5-HT<sub>1A</sub> receptoru, delimičnu agonističku aktivnost na 5-HT<sub>1B</sub> receptoru i antagonizam na 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>7</sub> i 5-HT<sub>3</sub> receptora. Nije utvrđeno da li su antidepresivni efekti vortioksetina povezani sa njegovim vezivanjem za razne 5-HT receptore (159).

Na temelju ispitivanja afiniteta receptora, vortioksetin se prvenstveno vezuje za transporter serotonina (SERT). Slično je potvrđeno i kod istraživanja perifernih pokazatelja efekta vortioksetina na SERT. Naime, SERT se osim u serotoninergičkim sinapsama, nalazi i u trombocitima. Trombociti predstavljaju pouzdan i lako dostupan periferni model za istraživanje efekata potencijalnih blokatora SERT-a. Na ovom modelu je potvrđeno da vortioksetin ima efekat na blokadu SERT-a, odnosno da značajno snižava koncentraciju trombocitnog serotonina (160). Međutim, vortioksetin je u prosečnoj dozi od 10 mg dnevno nakon četiri nedelja lečenja doveo do značajno slabijeg pada koncentracije trombocitnog serotonina nego escitalopram (161), što govori u prilog činjenici da ovaj antidepresiv ostvaruje efekat i drugim mehanizmima, a pre svega parcijalnim agonizmom na serotoninске 5HT<sub>1A</sub> receptore.

Iako validne farmakološke studije još uvek nisu dokazale dodatne kliničke efekte, koristi se na dodatnu modulaciju serotonina vortioksetinom, mogu postojati razne pogodnosti za vezivanje širokog spektra za serotoninске receptore blokadom transportera serotonina.

*Farmakokinetika:* nakon oralne primene, vortioksetin se apsorbuje u gastrointestinalnom traktu i pokazuje najveću koncentraciju u plazmi za oko 7 do 11 časova (Tmax). Njegova bioraspoloživost je 75%. Uzimanje hrane ne utiče na bioraspoloživost, a uzimanje vortioksetina sa hranom nije pokazalo da povećava maksimalnu koncentraciju (Cmax). Koncentracija ustaljenog stanja postiže se za otprilike dve nedelje. Vortioksetin ima linearni i proporcionalno dozi farmakokinetički profil sa jednim dnevnim doziranjem od 2,5 do 10 mg (157).

*Metabolizam:* vortioksetin se ekstenzivno metaboliše prvenstveno oksidacijom kroz CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 i CYP2B6, a zatim konjugacijom glukuronske kiseline. CYP2D6, primarni enzim, pretvara vortioksetin u njegov primarni neaktivni metabolit, metabolit karboksilne kiseline. Vortioksetin prvenstveno prolazi kroz CYP2D6, verovatnost interakcije sa inhibitorima CYP2D6 i induktorima koji utiču na njegovu koncentraciju je velika. Poluzivot vortioksetina je otprilike 66 časova. Vortioksetin se primarno eliminiše urinom (59%) i izmetom (26%), sa zanemarivom količinom nepromenjenog vortioksetina u urinu (162).

Pojačano oslobađanje neurotransmitera teoretski može da „prilagodi” neispravne sklopove mozga. Specifično, poboljšano oslobađanje 5HT, NA, DA, ACh i H vortioksetenom bi teoretski moglo da poboljša efikasnost obrade informacija u neadekvatnim krugovima mozga olakšavajući dugoročno potenciranje, sinaptičku plastičnost i pojačanu aktivnost piramidalnih neurona, što dovodi do poboljšanja ne samo raspoloženja, već i kognitivnih simptoma kod velikog depresivnog poremećaja (163).

Vortioksetin je antidepresiv koji pogađa multiple farmakološke načine dejstva na lokacijama ili čvorove gde su serotonergički neuroni povezani u različite krugove mozga. Ovo multimodalno farmakološko dejstvo vortioksetina dovodi do poboljšanog oslobađanja različitih neurotransmitera, uključujući i serotonin, na različite čvorove unutar neurološke mreže. Dejstvo vortioksetina može da se razume samo za unutar „mikrokrugova” ili sinapsi između presinaptičkih 5HT neurona i postsinaptičkih mesta, ali takođe i unutar „makrokrugova” gde su serotonergički neuroni deo neuralne mreže koja povezuje mnoge neurone među sobom. Ponekad, mesta gde se neuroni povezuju u sinapsama nazivaju se „čvorovi” neuralne mreže. Čvorovi se distribuišu anatomske kroz mozak i ponekad mogu da se vide savremenim tehnikama neuroimidžinga (164). Pošto postoji topografska lokalizacija funkcije u mozgu, jedna mreža moždanih krugova može u potpunosti da reguliše različite funkcije. Dakle, različite

funkcije, kao što su kognicija, strah, nagrada i uzbuđenje, mapiraju različite moždane krugove i regione mozga (165).

Vortioksetin deluje kao agonist na 5-HT<sub>1A</sub> receptoru i delimični agonist na 5-HT<sub>1B</sub> receptoru i oba funkcionišu kao autoreceptori za serotonergičku neurotransmisiju. Agonistička i delimična agonistička aktivnost ova dva receptora mogu dovesti do daljeg oslobađanja serotonina i teoretski mogu da izazovu dodatnu antidepresivnu aktivnost. Pretpostavlja se da antagonistička aktivnost 5-HT<sub>7</sub> receptora pojačava efekte inhibicije SERT-a dodatnim oslobađanjem serotonina kroz descendente mehanizme. Aktivnost 5-HT<sub>3</sub> receptora usko je povezana sa regulacijom mučnine i povraćanja. Međutim, mnogi interneuroni u mozgu su regulisani 5-HT<sub>3</sub> receptorima i kada su blokirani mogu da dovedu do povećanja serotonina, dopamina, norepinefrina, acetilholina i histamina (166).

Vortioksetin je prvi antidepresiv koji je pokazao poboljšanja i kod depresije i kod kognitivnih simptoma, zbog jedinstvenog multimodalnog mehanizma dejstva koji kombinuje inhibiciju ponovnog preuzimanja 5-HT sa modulacijama drugih ključnih pre i postsinaptičkih 5-HT receptora (agonizam 5-HT<sub>1A</sub> receptor, delimični agonizam 5-HT<sub>1B</sub> receptora i antagonizam 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> i 5-HT<sub>7</sub> receptora) (167).

Ovaj novi mehanizam dejstva može da objasni efekat zavisn od doze i može da bude odgovoran za njegove efekte na kognitivno funkcionisanje i poboljšani profil podnošljivosti. Potencijalna analgetička i antiinflamatorna svojstva su primećena u pretkliničkim studijama, kao i zanimljivi rezultati o efikasnosti i podnošljivosti kliničkih studija sa specifičnim ciljnim grupama, čine ga obećavajućom terapijskom opcijom za pacijente sa velikim depresivnim poremećajem (MDD) i pratećim stanjima (kao simptomi menopauze, bol, zapaljenje, apatija, spavanje i/ili metaboličke abnormalnosti) (168).

Povećano oslobađanje neurotransmitera u prefrontalnom korteksu i hipokampusu bi hipotetički moglo pomoći u objašnjenju antidepresivnog efekta vortioksetina i jedinstveni prokognitivni efekat kod bolesnika sa velikom depresijom (169).

U ispitivanjima na životinjama, vortioksetin je doveo do povećanja vanćelijskog nivoa svih pet neurotransmitera u većem regionu mozga povezanog sa depresijom, uključujući prefrontalni korteks i hipokampus (170). Rezultati radova su pokazali se da je vortioksetin efikasan ne samo

za lečenje velikog depresivnog poremećaja, ali i za poboljšanje kognitivnih sposobnosti simptoma kod bolesnika sa depresijom (171, 172). Pretklinička ispitivanja in vivo na glodarima pokazala su da vortioksetin modulira serotonergičke, noradrenergične, dopaminergičke, holinergične, histaminergičke i glutamatergične neurotransmisije, utičući na nivo neurotransmitera koji su uključeni u kognitivne procese (173). Dokazi iz nedavnih pretkliničkih istraživanja pokazuju da vortioksetin blagotvorno utiče na kogniciju, dok druge studije pokazuju povoljan kognitivni efekat vortioksetina u mnogim domenima depresije (174). Nedavna metaanaliza pokazala je da vortioksetin takođe pokazuje efikasnost kod poboljšanja ukupnog funkcionisanja i funkcionalnosti remisije, prema proceni Sheehanove skale invalidnosti (SDS), kod odraslih sa velikim depresivnim poremećajem (175). Do sada je bilo mnogo istraživanja o kombinovanoj terapiji antidepresiva i antipsihotika na negativne simptome kod shizofrenije i o tome se još uvek vode polemike (176). Studija koja pokazuje povoljan efekat vortioksetina u kombinaciji sa risperidonom pokazala je pozitivni efekat vortioksetina na poboljšanje negativnih simptoma kod shizofrenije (177). Grupa autora istraživala je uticaj vortioksetina na funkciju piramidarnih ćelija i poboljšanje sinaptičke neuroplastičnosti hipokampusa pacova (178). Sprovedene studije o dejstvu vortioksetina na monocite pokazuju antiinflamatorni efekat vortioksetina koji zajedno sa drugim mehanizmima učestvuje u patofiziologiji kognitivnih deficita i neurodegenerativnih procesa kod shizofrenije i depresije (179).

Studije o vortioksetinu kao analgetiku kod pretkliničkih modela inflamatornog bola na glodarima, pokazao je analgetičku efikasnost kod trigeminalnog, visceralnog i somatskog inflamatornog bola. Efekat je bar delimično posredovan 5-HT<sub>1B/1D</sub> serotonergičkim,  $\alpha_2/\beta_1$ -adrenergičkim, muskarinskim i nikotinskim holinergičkim, CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> kanabinoidnim i adenozin A<sub>1</sub> receptorima i sugerišu njegovu potencijalnu korist za lečenje inflamatornog bola (180). Ograničen broj studija sugeriše da vortioksetin može da ima potencijalni terapijski efekat kod shizofrenije, naročito na negativne i kognitivne simptome. U istraživanju potencijalne koristi efekata vortioksetina kod shizofrenije, u modelu akutnog ketamina kod pacova, dobijeni su slični rezultati (181).

S obzirom na farmakološki profil vortioksetina, te specifičan efekat vortioksetina na kognitivnu disfunkciju kod bolesnika sa depresivnim poremećajem, sličnost kognitivne disfunkcije kod bolesnika sa depresijom i bolesnika sa shizofrenijom, postavlja se pitanje da li vortioksetin ima efekat i na kognitivne simptome kod shizofrenije. Prema našem najboljem saznanju, samo je

jedno istraživanje sprovedeno iz ove oblasti. Pritom je utvrđeno da vortioksetin kao dodatna terapija kod bolesnika sa shizofrenijom poboljšava rezultate na Stroop testu, kao i verbalnu fluentnost (182). Međutim, ovo istraživanje je imalo brojna ograničenja, npr. mali broj ispitanika (ukupno 20), te nedostatak kontrolne grupe (182). Ovo poslednje je veoma bitno, pošto se kognitivni testovi ponavljaju, te postoji mogućnost da bolesnici nauče rešavati testove i zato imaju bolji efekat tokom intervencije. Zato je neophodna i kontrolna grupa bolesnika bez intervencije, da bi se kontrolisao ovaj efekat. U nastavku, kod drugih istraživanja, od antipsihotika se koristio samo klozapin (182), zato što je to antipsihotik koji predstavlja drugu liniju lečenja, te kojeg uzima do 10% bolesnika. Nema nikakvih podataka kako vortioksetin utiče na kogniciju kod bolesnika koji se leče daleko najčešće primenjenim antipsihoticima, kao što su risperidon, olanzapin i aripiprazol.

## 1.4. Antipsihotici

Antipsihotici su osnovna terapija shizofrenije. Uobičajena podela antipsihotika uključuje tri velike grupe: I, II i III generaciju. Antipsihotike I generacije još nazivamo tipičnim, ili starim antipsihoticima, jer su prvi korišćeni. Antipsihotike II i III generacije nazivamo novim, ili atipičnim antipsihoticima. Svi antipsihotici imaju zajednički mehanizam dejstva, a to je da sprečavaju efekat viška dopamina na dopaminske D2 receptore u asocijativnom strijatumu. Osim po generacijama, možemo da ih podelimo i prema načinu na koji ostvaruju svoj efekat na spomenutim D2 receptorima. Ovaj način zavisi od svojstva molekula antipsihotika, a prikazan je u tabeli 4.

Tabela 4. Intrinzična aktivnost antipsihotika na D2 receptorima

Učinak na D2 receptor	Antipsihotici	Poželjan	Nepoželjan
Antagonizam			
Snažan	Svi osim dole navedenih.	↑ efikasnost na pozitivne simptome	Zavisan od doze: EPS, ↑ prolaktina, sekundarni negativni simptomi, disforija, dopaminska suprasenzitivna psihoza (DST), tardivna diskinezija, hiperprolaktinemija.
Slabiji	Klozapin, Kvetiapin	↑ efikasnost na negativne i depresivne simptome; ↓ EPS; ↓ hiperprolaktinemija	Brz nastanak psihoze nakon ukidanja terapije ( <i>rebound</i> ) psihoza; ili tokom stresnih životnih okolnosti.
Parcijalni agonisti	Aripiprazol, Brekspiprazol, Kariprazin	↑ efikasnost na negativne i depresivne simptome; ↓ hiperprolaktinemija	Impulsivnost, mučnina, povraćanje, nesanica, agitacija, akatizija.

Preuzeto iz: Šagud i Mihaljević Peleš, 2021, uz dozvolu autora

Ovi lekovi leče simptome akutne psihotične epizode, a nakon stabilizacije stanja, sprečavaju nastanak relapsa. Svi antipsihotici ublažavaju opšte i pozitivne simptome u akutnoj epizodi shizofrenije više nego placebo, imaju efekat i na negativne simptome, dok samo neki imaju i antidepresivni efekat (183). Takođe su svi antipsihotici efikasni u prevenciji relapsa (184). Verovatnost relapsa je tokom godinu dana od tri do četiri puta manja kod bolesnika koji uzimaju antipsihotike, u odnosu na one koji ih ne uzimaju (20–25%, a 60–80% nakon prekida uzimanja antipsihotika) (185). Među antipsihoticima su veće razlike u profilu nuspojava, nego u efikasnosti (183, 184).

Međutim, izazov moderne psihofarmakologije je upotreba antipsihotika kod poboljšanja kognitivnih funkcija. Brojne studije sugerišu da antipsihotici nemaju ili imaju mali efekat na poboljšanje kognitivnih funkcija (186). S obzirom na to da je kognitivna disfunkcija prepoznata kao jedan od ključnih ciljeva kod lečenja shizofrenije, ne iznenađuje previše da je kod istraživanja u oblasti antipsihotika, ova oblast među vodećima (187). Komparativna studija tipičnih i atipičnih antipsihotika pokazala je da nema značajne razlike u poboljšanju kognitivnog funkcionisanja kod bolesnika sa shizofrenijom koji su lečeni tipičnim (haloperidolom) i atipičnim antipsihoticima. (121).

Grupa autora je izvestila da tretman atipičnim antipsihotikom, kao što je klozapin, može da indukuje transkripciju HDAC2 gena, sa štetnim efektom na kognitivne funkcije u neuronima korteksa (188). Izgleda da je ovaj efekat posredovan 5-HT2A receptorima, što sugerise da kompenzatorni mehanizmi atipičnih antipsihotika mogu da daju i pozitivne i negativne efekte na kognitivne funkcije sa velikom varijabilnosti među pojedincima. Pošto je efikasnost antipsihotika u lečenju kognitivnog deficita veoma loša, razvijeno je nekoliko strategija za rešavanje kognitivnih simptoma shizofrenije (189).

Nekoliko metaanaliza je pokazalo da su atipični antipsihotici izazvali blago poboljšanje kod nekih kognitivnih funkcija, dok nijedna od njih nije imala pozitivan profil kod svih kognitivnih funkcija. (190, 191). U najnovijoj studiji urađena je analiza 54 randomizovane dvostruko slepe studije, kako bi se napravilo rangiranje efekata antipsihotika na neuropsihološke testove. Otkrili su da je olanzapin bio na prvom mestu kod motoričkih performansa i vizuelnoj konstrukciji, amisulprid je bio na prvom mestu po pažnji i verbalnom pamćenju, ziprasidon u radnoj memoriji, sertindol u brzini obrade i perfenazin u izvršnim funkcijama, dok je lurasidon zauzimao prvu poziciju u kompozitnom rezultatu. Takođe su primetili da su klozapin i tipični antipsihotici zauzeli poslednje pozicije (192). Neznatno kognitivno poboljšanje shvata se primarno kao efekat povlačenja psihotičnih simptoma i posledično bolje kognicije i funkcionalne prognoze (193). CATIE studija govori da tipični antipsihotici (npr. perfenazin) nakon 18 meseci imaju najveći efekat na kogniciju. No, poboljšanje je neznatno (194). Neke studije sugerišu da su atipični antipsihotici (risperidon, ziprasidon, olanzapin, kvetiapin, aripiprazol) efikasniji od tipičnih kod poboljšanja kognicije (195). Najnovije istraživanje je pokazalo da antipsihotici neznatno redukuju kognitivne funkcije kod shizofrenije (196).

### 1.4.1. Olanzapin

Olanzapin je po funkcionalnoj klasifikaciji atipični „antipsihotik“, a po farmakodinamičkoj klasifikaciji je multireceptorski antagonist (MARTA). Antagonista je multiplih receptora. Po hemijskoj klasifikaciji je derivat tiobenzodijazepina sličan klozapinu. Potentniji je od klozapina, a atipičan je po tome što izostaju EPS i kod srednjih i kod većih doza te nema onako snažno sedativno dejstvo kao klozapin. Kod nekih pacijenata može da bude sedativan budući da je M1, H1 i alfa1 antagonist. Trudnoća C kategorije (197).

*Mehanizam dejstva:* olanzapin je antipsihotik širokog farmakološkog profila i dejstva na mnoge neurotransmiterske receptore. Pretkliničke studije su pokazale afinitet olanzapina na *histaminske receptore:* H1; *serotoninske receptore:* 5-HT2a, 5-HT2c, 5-HT3, 5-HT6; *dopaminske receptore:* D1, D2, D3, D4 (198) i D5; *muskarinske M1 receptore;* *alfa1-adrenergičke* (199). In vivo pokazuje jači afinitet za 5-HT2 nego za D2 receptore time odnos 5-HT2/D2 iznosi 50:1. Odnos afiniteta za muskarinske M1 i M2 receptore je 13:1. U dozama olanzapina preko 20 mg okupiranost D2 receptora je 80%, dok se okupiranost 80% 5-HT2 receptora postiže već sa dozom od 5 mg. U poređenju sa drugim antipsihoticima olanzapin ima najveći afinitet za 5-HT3 receptore. Efekat na serotoninske 5HT3 receptore doprinosi antiemetskom efektu. Prema afinitetu za 5-HT6 receptore odmah je iza sertindola što se povezuje s njihovim povoljnim efektom na kognitivne funkcije (200).

*Farmakokinetsko dejstvo:* nakon oralne primene maksimalna koncentracija se postiže za 4 do 6 časova (201). Metaboliše se u jetri preko CYP450 i 1A2 pri čemu nastaje 4 – N – dezmetilolanzapin. Poluvreme eliminacije varira između 21 do 54 časa, najčešće oko 30 časova. Nakon intramuskularne primene maksimalna koncentracija leka je pet puta veća i postiže se za 15 do 45 min. Klirens olanzapina je za 25 do 30% manji kod žena nego kod muškaraca, a kod starijih ljudi za 30% je manji nego kod omladine (202).

*Interakcije:* istovremeno uzimanje olanzapina i valproata povećava mogućnost nastanka neutropenije. (203) CYP1A2 inhibitori (npr. fluvoksamin ili ciprofloksacin) može da povisi, a CYP1A2 induktor (npr. karbamazepin, pušenje i uzimanje grejpa) može da snizi koncentraciju olanzapina (204).



*Terapijska svojstva:* olanzapin ima dobar efekat na simptome shizofrenije. Pored dobrog antipsihotičnog dejstva pokazuje i anksiolitičko, hipnotičko pa i antidepresivno dejstvo. Ne dovodi do ekstrapiramidalnih nuspujava (205). Prolazno povećanje prolaktina je moguće (206).

Olanzapin popravlja raspoloženje ne samo kod bolesnika sa shizofrenijom već i kod bolesnika sa bipolarnim poremećajem te i kod bolesnika sa depresijom rezistentnoj na lečenje, što naročito dolazi do efekta kada se kombinuje sa antidepresivom tipa fluvoksetine. Antidepresivno dejstvo je posledica antagonizma na 5-HT<sub>2c</sub> receptore, sa slabijim antagonističkim afinitetom za 5HT<sub>7</sub> i alfa<sub>2</sub> receptore naročito kada se kombinuje sa 5HT<sub>2c</sub> antagonističkim karakteristikama. Profil nuspojava daleko je manji u depo obliku nego u oralnom (207).

Glavni nedostatak olanzapina jeste povećanje apetita, te posledičan porast telesne težine i metabolički sindrom. Bolesnici koji su dosta dobili na težini ili su razvili značajne kardiometaboličke rizike kao što je dislipidemija ili šećerna bolest, olanzapin može da bude razmatran kao lek drugog izbora (208).

Raspon doze olanzapina je od 5 mg do 20 mg/dan (209). Depo olanzapin preprat daje zadovoljavajuću remisiju (210). Studija efekta olanzapina na kognitivne funkcije kod bolesnika sa shizofrenijom pokazala je da olanzapin kao atipični antipsihotik ima značajan uticaj na kognitivne funkcije kod bolesnika sa shizofrenijom, naročito na izvršne funkcije, pažnju i pamćenje (211).

### 1.4.2. Risperidon

Po funkcionalnoj klasifikaciji je „atipični” antipsihotik, a po farmakodinamičkoj klasifikaciji SDA antagonista 5HT<sub>2a</sub> i D<sub>2</sub> receptora. Trudnoća C kategorije. Derivat je benzizoksazola.

*Mehanizam dejstva:* risperidon je nekataleptogeni monoaminergički antagonist koji pokazuje visoki afinitet za serotinergičke 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergičke D<sub>2</sub> receptore i mnogo slabiji afinitet za alfa<sub>1</sub> i alfa<sub>2</sub> adrenergičke receptore. U antipsihotičkim dozama blokira oko 60% 5HT<sub>2</sub> receptora i 50% D<sub>2</sub> receptora (212).

*Farmakokinetička svojstva:* nakon oralnog uzimanja, maksimalna koncentracija postiže se unutar jednog časa. Bioraspoloživost risperidona i 5-hidoksi-risperidona je oko 100%. Razgrađuje se u jetri preko CYP450 2D6. Ima aktivne metabolite. Najpoznatiji je metabolit paliperidone. Kod primene risperidona, efekat se postiže kombinacijom risperidona i paliperidona. Poluvreme eliminacije je 20 do 24 časa, a nakon primene depo preparata je 3–6 dana (213).

*Terapijska indikacija:* shizofrenija te druga psihotična stanja (214). Terapijski efekat postiže se na dozi od 4 mg. Doza može da varira od 4 do 6 mg/dn (215).

Prednosti su mu dobar efekat na produktivne i negativne simptome. U malim dozama ima blagi antidepresivni, anksiolitički efekat i minimalne nuspojave. Depo preparat ima manje nuspojave od oralnog oblika zbog štedljive farmakokinetike (216).

Studija efekata risperidona u kombinaciji sa olanzapinom u lečenju shizofrenije i njegov uticaj na kognitivne funkcije je pokazala da kombinovana terapija risperidona i olanzapina ima nešto bolji efekat na poboljšanje kognicije nego grupa koja je koristila samo risperidon (217). Jedno-slepa 52-nedeljna randomizovana kontrolisana studija sugerise da smanjenje doze risperidona i olanzapina može da poboljša kognitivne funkcije i negativne simptome kod stabilnih bolesnika sa shizofrenijom (218).

Glavni nedostatak risperidona jeste čest razvoj hiperprolaktinemije. Istraživanja autora o nuspojavi tretmanu risperidona kod bolesnika sa shizofrenijom pokazuje da bolesnici mogu da

razviju leukopeniju nakon lečenja sa risperidonom. Za razvoj leukopenije izazvane risperidonom postoji veća mogućnost ako je bolesnik imao prethodnu epizodu leukopenije, povezanu sa upotrebom drugog antipsihotika (219).

Rezultati pilot-studije efekta nastavka uzimanja oralnog risperidona naspram prelaska na injekciju risperidona dugog dejstva, kod bolesnika sa stabilnom shizofrenijom sugerišu da prelazak sa oralnog risperidona na depo preparat može da poboljša verbalnu sposobnost više od nastavka sa oralnim risperidonom. Međutim, ovi nalazi moraju da budu replikovani u većoj, dvostruko slepoj studiji (220). Prelazak sa peroralnog na dugodejstvujući risperidon ima i druge benefite poput funkcionalnog oporavka (221). Studija prelaska sa oralnog risperidona na depo preparat paliperidon palmitat kod shizofrenije dovodi do poboljšanja kognicije. Značajna poboljšanja kod kognitivnih funkcija pronađena su za dva kognitivna zadatka koji se bave brzinom obrade i jedan zadatak koji se bavi pažnjom i budnošću u tri i šest meseci. Iako se rasuđivanje i rešavanje problema ili prostorna radna memorija nisu poboljšali nakon tri meseca, značajna poboljšanja u ova dva kognitivna zadatka su pronađena nakon šest meseci. Verbalno pamćenje, vizuelno pamćenje i socijalna saznanja se vremenom nisu poboljšala (222).

### **1.4.3. Aripiprazol**

Aripiprazol se još naziva i bifazički psihofarmak te pripada grupi antipsihotika treće generacije. U dopaminskom sistemu ima funkciju stabilizatora i modulatora (223). Aripiprazol po funkcionalnoj kategorizaciji je „atipični” antipsihotik, a po farmakodinamičkoj je parcijalni agonista D2 i 5HT1a i antagonista 5HT2a receptora. On je hinolinonski derivat. Zato ima redukovanu pojavu EPS-a te uopšte ne dovodi do povećanja prolaktina uprkos svom antagonističkom dejstvu na 5HT2a receptore, koje je slabije od njegovog afiniteta za D2 receptore (224).

*Mehanizam dejstva:* objašnjava se delimičnim agonizmom na D2 i 5HT1A receptore i antagonizmom 5HT2A receptora (225). Parcijalni agonista 5HT2C i antagonista 5-HT7 receptora (226). Malo može da dovode do porasta telesne težine. Kod bolesnika sa shizofrenijom može da poboljša kognitivne funkcije. Nuspojave su mučnina, akatizija i impulsivnost (227).

*Farmakokinetička svojstva:* nakon peroralne primene 5–30 mg ne može da se uvede aripiprazol kao depo preparat u dozama od 300 ili 400 mg svake četiri nedelje (228). Biološka raspoloživost je 87%. Maksimalna koncentracija se postiže unutar tri do pet časova. Metabolizuje se preko enzima CYP 2D6 i CYP 3A4. Vreme polueliminacije je 75 časova (229).

*Interakcije:* karbamazepin i drugi induktori CYP 3A4 mogu da snize nivo aripiprazola, a fluvoksamin, fluoksetine, kinidin, paroksetin, duloksetin i drugi inhibitori CYP 2D6 mogu da povećaju nivo aripiprazola u krvi (230).

Komparativna studija kratkotrajne terapije aripiprazolom i olanzapinom pokazuje značajan uticaj na metaboličke parametre. Međutim, čini se da aripiprazol izaziva manje ozbiljne metaboličke promene nego olanzapin (231). Dvanaestonedeljno otvoreno ispitivanje efekta aripiprazola kao dodatka atipičnim antipsihoticima klozapinu, olanzapinu i risperidonu na gojaznost i metabolički profil, daje podršku dodatnoj upotrebi aripiprazola uz klozapin za gubitak telesne težine i poboljšanje metaboličkog profila. Kod bolesnika na olanzapinu došlo je do smanjenja kardiometaboličkog rizika. Kod bolesnika na risperidonu nije bilo značajnog rezultata (232).

Novije istraživanje sugerise da aripiprazol depo poboljšava individualne kognitivne funkcije kod nedavnog početka shizofrenije. Istraženi COMT polimorfizam (Met/Met genotip), kao i interakcija COMT-MTHFR, bili su pozitivno povezani sa pažnjom i izvršnim funkcionisanjem (perseveracija), potencijalno implicirajući COMT-ov biomarkerski potencijal u smislu kognicije kod shizofrenije (233). Pretklinička studija na miševima sugerise da atipični antipsihotik aripiprazol pokazuje neuroprotektivni efekat kod dopaminergičnih neuronskih ćelija, koji može da poboljša funkciju ponašanja nakon ishemijskog moždanog udara i da je neuroprotektivan (234). Još jedna novija pretklinička studija rađena na pacovima pokazuje da N-acetilcistein i aripiprazol poboljšavaju socijalno ponašanje, kogniciju i moduliraju nivoe BDNF u mozgu pacova (235).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNE HIPOTEZE**

### **2.1. Ciljevi istraživanja**

1. Ispitivanje povezanosti između upotrebe vortioksetina i kognitivne efikasnosti kod bolesnika sa shizofrenijom.
2. Ispitivanje povezanosti između upotrebe vortioksetina i prisustva depresivnih simptoma, fizičke i socijalne anhedonije kod bolesnika sa shizofrenijom.
3. Ispitivanje povezanosti između upotrebe vortioksetina i kvaliteta života (funkcionalni oporavak) kod bolesnika sa shizofrenijom.

### **2.2. Hipoteze**

- a) Bolesnici sa shizofrenijom lečeni dodatnom terapijom vortioksetinom pokazaće bolje kognitivno postignuće u pamćenju (kratkotrajno i dugotrajno), pažnji, logičkom zaključivanju i rasuđivanju, brzini obrade informacija, obradi vizuelnih i zvučnih informacija, jezika i govora, u odnosu na bolesnike bez dodatne intervencije.
- b) Bolesnici sa shizofrenijom lečeni dodatnom terapijom vortioksetinom će imati slabije izraženo prisustvo depresivnih simptoma, fizičke i socijalne anhedonije u odnosu na bolesnike koji nisu lečeni dodatnom terapijom vortioksetinom.
- c) Bolesnici sa shizofrenijom koji su lečeni dodatnom terapijom vortioksetinom će imati bolji kvalitet života odnosno bolji funkcionalni oporavak.

## 3. MATERIJAL I METODE

### 3.1. Konstrukcija i način izbora uzorka

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 120 bolesnika obolelih od shizofrenije sa kognitivnim simptomima koji su u fazi dobre remisije. Bolesnici su uključeni u istraživanje prema potvrđenoj dijagnozi shizofrenije prema MKB-10 i DSM-5, prema kliničkoj proceni te kriterijuma za uključivanje i isključenje iz istraživanja. Svi bolesnici su se lečili na Klinici za psihijatriju i psihološku medicinu KBC-a Zagreb. Demografski podaci i podaci o istoriji bolesti dobijeni su tokom strukturisanog intervjua. Period praćenja bolesnika je bio 12 nedelja.

U istraživanje su uključeni samo bolesnici koji su bili u stanju dobre remisije i dobrovoljno su pristali da učestvuju u istraživanju. To su to potvrdili svojim potpisanim informisanim pristankom. Svi ispitanici samostalno su mogli dati pristanak za učešće u istraživanju. Nije bilo bolesnika sa oduzetom poslovnom sposobnošću. Istraživanje je sprovedeno u potpunosti u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Odobreno je od Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu 2019. godine.

**Kriterijumi za uključnje:** uzrast između 18 i 50 godina, potpisan informisani pristanak, potvrđena dijagnoza shizofrenije (MKB-10 i DSM-5), uzimanje monoterapije antipsihoticima: olanzapinom, risperidonom ili aripiprazolom, u nepromenjenoj dozi održavanja unazad najmanje šest meseci, remisija psihotičnih simptoma (PANSS  $\leq$  70) i odsustvo značajnijih depresivnih simptoma (Calgary  $\leq$  6) te da nemaju nijedan od kriterijuma za isključenje.

**Kriterijumi za isključenje:** uzimanje benzodiazepina u dozama ekvivalentnim  $\geq$  10 mg diazepamama, uzimanje stabilizatora raspoloženja, antidepresiva unazad tri meseca, zloupotreba sredstava zavisnosti unazad tri meseca, pokušaj suicida unazad šest meseci, suicidalno, heteroagresivno ili drugo slično ponašanje unazad šest meseci, somatski komorbiditeti koji utiču na kognitivne funkcije (intelektualne smetnje, demencija, značajna neurološka bolest ili trauma glave), trudnoća.

## 3.2. Metod

Disertacija je konstruisana kao prospektivno istraživanje. Randomizacijom 1:1, 120 bolesnika obolelih od shizofrenije sa kognitivnim simptomima (koji su zadovoljili kriterijume za uključenje i isključenje, koji su trenutno u stanju dobre remisije i koji su potpisali dobrovoljno informisani pristanak) se podelilo u dve grupe (tretmanska i kontrolna). Svaka grupa se podelila u tri podgrupe. Tretmanska grupa od 60 bolesnika koji su na monoterapiji antipsihoticima nove generacije: 20 bolesnika su na olanzapinu, 20 bolesnika na risperidonu i 20 bolesnika na aripiprazolu, primaju antidepresiv vortiooksetin. Kontrolna grupa od 60 bolesnika (koja je isto na monoterapiji antipsihoticima nove generacije: 20 bolesnika su na olanzapinu, 20 bolesnika na risperidonu i 20 bolesnika na aripiprazolu) nije primala antidepresiv vortiooksetin. Vortiooksetin se davao u dozi od 10 mg (koja se po potrebi mogla smanjiti na 5 mg u slučaju loše podnošljivosti).

### Faze istraživanja

#### 1. Početno ispitivanje (baseline)

Bolesnici su dobili navedene upitnike i testove:

- a) Međunarodni mini neuropsihijatrijski intervju (M.I.N.I.), (javno dostupan);
- b) Opšti konstruisani upitnik;
- c) Pozitivne i negativne sindromske skale (PANSS), (javno dostupan);
- d) Calgaryjeva skala depresije za shizofreniju (CDSS), (javno dostupan);
- e) Upitnik Svetske zdravstvene organizacije za kvalitet života (WHOQOL-BREF), (javno dostupan);
- f) Upitnik socijalna anhedonija i fizička anhedonija (Chapman), (javno dostupan);
- g) Wechsler WMS- IV test (subtestovi: vidna reprodukcija I i logičko pamćenje I- dostupan u Nakladi Slap, Zagreb, HR.
- h) *Skrining testovi:*
  1. Test mini-mentalno stanje (MMSE ili Folstein), (javno dostupan);
  2. Montrealska kognitivna procena-test (MoCA), (javno dostupan).

2. **Krajem drugog meseca radili su se:**

- a) Međunarodni mini neuropsihijatrijski intervju (M.I.N.I.), (javno dostupan);
- b) Test mini-mentalno stanje (MMSE ili Folstein), (javno dostupan);
- c) Montrealska kognitivna procena test (MoCA), (javno dostupan).

3. **Krajem trećeg meseca radili su se:**

- a) Međunarodni mini neuropsihijatrijski intervju (M.I.N.I.), (javno dostupan);
- b) Pozitivne i negativne sindromske skale (PANSS), (javno dostupan);
- c) Calgaryjeva skala depresije za shizofreniju (CDSS), (javno dostupan);
- d) Upitnik Svetske zdravstvene organizacije za kvalitet života (WHOQOL-BREF), (javno dostupan);
- e) Upitnik socijalna anhedonija i fizička anhedonija (Chapman), (javno dostupan);
- f) Wechsler WMS-IV test (subtestovi: vidna reprodukcija I i logičko pamćenje I- dostupan u Nakladi Slap, Zagreb, HR.;
- g) *Skining testovi:*
  - 1. Test mini-mentalno (MMSE) ili Folstein test, (javno dostupan);
  - 2. Montrealska kognitivna procena-test (MoCA), (javno dostupan).



### 3.3. Materijal

#### a) Kognitivni testovi

##### 1. *Wechslerov test pamćenja za odrasle*

Wechslerov test WMS-IV daje detaljne informacije o funkcionisanju pamćenja koje su naročito važne u kliničkoj proceni. Primenuje se kod pojedinaca kod kojih postoji sumnja na deficite pamćenja ili dijagnozu iz spektra razvojnih, neuroloških ili psihijatrijskih poremećaja.

Test se sastoji od sedam subtestova, od čega četiri subtesta imaju neposrednu i odgođenu primenu sa vremenskim razmakom od 20 do 30 minuta. Šest subtestova se smatra primarnim te se koriste za dobijanje kompozitnih rezultata. Subtest kratka provera kognitivnog statusa nije obavezan za primenu i nije uključen ni u jedan od kompozitnih rezultata, ali pruža opštu sliku o kognitivnom funkcionisanju (236). Crombach s alpha 0.95–0.97 (237).

*Subtestovi koji su korišćeni:*

1. Subtest vidna reprodukcija I (Subtest u sklopu Wechslerovog testa pamćenja)
2. Subtest logičko pamćenje I (Subtest u sklopu Wechslerovog testa pamćenja)

#### b) Kognitivni skrining testovi

##### 1. *Test mini-mentalno stanje (MMSE) ili Folstein test*

To je upitnik sa 30 tačaka koji se široko koristi u kliničkim i istraživačkim okolinama za merenje kognitivnih oštećenja. Koristi se za procenu težine i napredovanja kognitivnih oštećenja i za praćenje toka kognitivnih promena kod pojedinca tokom vremena. Na taj način omogućava efikasno dokumentovanje odgovora pojedinca na lečenje. Javno dostupan (238). Crombach s alpha 0,78 (239).

## 2. *Test montrealaska kognitivna procena (MoCA)*

Montrealaska kognitivna procena (MoCA) je test za procenu oštećenja kognicije. Dozvolu za korišćenje imaju ustanove i zdravstveni radnici. Test je besplatan. U 100 zemalja može da se koristiti, reprodukuje i distribuiše bez dopuštenja. Dostupan je na 36 jezika (240).

Montrealaska skala kognitivne procene je brzi instrument za pregled bolesnika kod kojih postoji oštećenje kognicije. MoCA obuhvata različite kognitivne domene. Vreme primene je oko 10 minuta. Maksimalni rezultat je 30 bodova. Normalni rezultat je 26 i više bodova (241). Cronbach's alpha 0.81 (239).

### c) **Ostali testovi:**

1. *Calgaryjeva skala depresije za shizofreniju (CDSS)* za procenu težine simptoma depresije kod bolesnika sa shizofrenijom. Javno dostupna (242).

To je jedina skala depresije namenjena proceni depresije kod shizofrenije i razlikuje depresiju od negativnih i pozitivnih simptoma shizofrenije. Koristi se i kod relapsiranih i kod remitovanih bolesnika i osetljiva je na promene (243). Cronbach's alpha 0.855 (244).

2. *WHOQOL-BREF – upitnik Svetske zdravstvene organizacije za procenu kvaliteta života.*

Svetska zdravstvena organizacija za kvalitet života (WHOQOL-BREF). Upitnik sadrži 26 pitanja koji mere sledeće široke domene: fizičko zdravlje, psihološko zdravlje, socijalne odnose i okolinu. WHOQOL-BREF je kraća verzija originalnog instrumenta koja može da bude prikladnija za upotrebu u velikim istraživačkim studijama ili u kliničkim ispitivanjima. Javno dostupan (245). Cronbach Alpha je između 0,66 i 0,84 (246).

3. *Chapman skala za procenu socijalne anhedonije*

Skala procenjuje sposobnost doživljavanja zadovoljstva u društvenim aktivnostima kao što su druženje, razgovor, deljenje iskustava i osećanja (npr. više volim da gledam TV nego da izlazim sa drugim ljudima. Kada mi nešto smeta, volim da pričam o tome sa drugim ljudima. Udobnije

mi je da vozim auto ako je neko sa mnom). Sadrži 40 pitanja, sa odgovorima: TAČNO – NETAČNO. Žene sa 16 ili više bodova smatraju se anhedoničnim, a muškarci sa 20 ili više bodova (247). Javno dostupan. Chrombach s alpha 0,885 (248).

#### *4. Chapman skala za procenu fizičke anhedonije*

Skala procenjuje osećanje/sposobnost da se doživi zadovoljstvo kod tipično prijatnih fizičkih stimulanasa kao što su: hrana (npr. kada jedem omiljenu hranu, često pokušavam da jedem polako da bi duže trajalo), seksualnost (npr. mislim da je vođenje ljubavi, obično veoma prijatno iskustvo), dodir (npr. uživam u dodiru svile, somota ili krzna) i atmosfera (npr.: oduševljava me lep pejzaž). Sastoji se od 61 pitanja sa mogućnošću odgovora TAČNO – NETAČNO. Smatraju se anhedoničnim bolesnicima sa 20 ili više poena (28 poena za muškarce). Javno dostupan. (249). Chrombach s alpha 0,917 (248).

#### *5. Pozitivne i negativne sindromske skale (PANSS)*

Pozitivne i negativne sindromske skale (PANSS) – naziv se odnosi na dve vrste simptoma kod shizofrenije, kako su ih definisala američka psihijatrijska udruženja: pozitivni simptomi, koji se odnose na višak ili narušavanje normalnih funkcija (npr. halucinacije i zablude) i negativni simptomi, koji predstavljaju smanjenje ili gubitak normalnih psihičkih funkcija. Neke od tih funkcija koje mogu da budu izgubljene uključuju normalne misli, postupke, sposobnost iznošenja fantazija iz stvarnosti i sposobnost tačnog izražavanja emocija. PANSS je relativno kratka skala. Za davanje mu je potrebno od 45 do 50 minuta (250). Javno dostupan. Cronbach's alpha 0.89 (251).

d) *Međunarodni mini neuropsihijatrijski intervju (M.I.N.I.)* – strukturisani intervju po odrednicama iz DSM-a IV. (hrvatska verzija)

Psihijatrijski intervju uvažava psihobiosocijalni pristup mentalnom poremećaju. Tokom intervjua važno je dopustiti bolesniku da svojim rečima ispriča razloge obraćanja za pomoć, tegobe koje ima, uzroke tegoba i dr. Bolesniku je potrebno pomoći da ispriča svoju priču aktivnim slušanjem i postavljanjem otvorenih pitanja, reflektovanjem sadržaja koji je rekao, a

jednako je potrebno postavljati specifična pitanja povezana sa potvrđivanjem dijagnoze i dobijanjem drugih relevantnih podataka važnih za procenu stanja i plan lečenja. Pacijentu treba reći šta je povod i razlog psihijatrijskog intervjua, npr. postavljanje dijagnoze, istraživanje, određivanje lečenja ili primera radi veštačenja u vezi sa radnom sposobnošću ili invalidnost ili neka druga prava (252).

e) *Opšti upitnik (sociodemografski i medicinski podaci)*

Pol: m/ž, nivo obrazovanja (sss, vss, všs), bračni status – udata/oženjen, udovac/udovica, razveden/razvedena, neudata/neoženjen, potomstvo da/ne, ako da koliko dece, radni status: zaposlen ili nezaposlen. Da li je trajanje bolesti duže ili kraće od pet godina? Pozitivan ili negativan psihijatrijski hereditet. Dijagnoza, terapija, radni status.

### 3.4. Statistička obrada podataka

Od statističkih metoda za analizu podataka ove prospektivne studije koristile su se deskriptivne statističke metode (frekvencije, procenat, aritmetička sredina, standardne devijacije, minimum, maksimum, Skewness/zakrivljenost, Kurtosis/spljoštenost), generalni linearni modeli, faktorijalna analiza kovarijanse, nacrti 2 x 3 plus kovarijat.

Za analizu podataka korišćen je program SPSS21. Grafovi su izrađeni u programu *MS Excel*.

Početno su izračunate deskriptivne karakteristike uključenih skala. Normalnost distribucija je, zbog malog uzorka, proverena pomoću *skewness* i *kurtosis* statistika te se pokazalo da većina rezultata ne odstupa značajno od normalne distribucije.

Kako bi se odgovorilo na probleme istraživanja, sprovedeno je 13 faktorijalnih analiza kovarijanse, za svaku istraživanu varijablu po jedna. Četiri varijable se testiraju kako bi se odgovorilo na prvi problem istraživanja, tri varijable kao odgovor na drugi problem i šest varijabli kao odgovor na treći problem. Pri tome se ispituje glavni efekat tretmana vortiooksetinom i vrste antipsihotika te njihova interakcija. Kao kovarijat će se uključiti rezultati iz prvog merenja varijable koja se ispituje, čime će se efekat pretestiranja na rezultate dovesti pod statističku kontrolu. Pre realizacije analiza kovarijanse, treba da se testira homogenost varijansi Levenovim testom.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Sociodemografija

U istraživanju je početno učestvovalo 120 ispitanika obolelih od shizofrenije sa kognitivnim simptomima. Od toga je šest ispitanika odustalo nakon prvog merenja, tri iz tretmanske i tri iz kontrolne grupe. Na kraju, u tretmanskoj i u kontrolnoj grupi je bilo 57 ispitanika. Ukupno 38 ispitanika, od onih koji su ostali u istraživanju, je primalo terapiju olanzapinom, 37 risperidonom i 39 aripiprazolom. Raspon uzrasta ispitanika se kreće od 21 do 50 godina starosti, sa prosekom od 37 godina ( $sd=7,88$ ). Prosečni uzrast oboljenja je iznosio  $M=21,8$  godina ( $sd=3,54$ ), a svi ispitanici su oboleli u uzrastu između 15 i 33 godine. Ispitanici su bili hospitalizovani između 1 i 11 puta, a prosečan broj hospitalizacija po ispitaniku iznosi  $M=5$  ( $sd=2,25$ ). Broj ispitanika po grupama, kao i neke njihove sociodemografske karakteristike, prikazane su u tabeli 1. (prikazano za sve ispitanike koji su učestvovali u prvom merenju, nezavisno od toga da li su kasnije odustali).

Prema tabeli 1. vidimo da je u istraživanju učestvovalo 70 (58%) muškaraca i 50 (42%) žena. Većina ispitanika (63%) ima završeno srednjoškolsko obrazovanje. Svega 26% ispitanika ima više ili visoko obrazovanje, a preostalih 12% je završilo osnovnu školu ili ima niže obrazovanje. Nezaposleno je 63% ispitanika. Nadalje, većina ih nije u braku (74%) i nema dece (77%).

Kod 61% ispitanika postoji porodični hereditet, a ukupno 22% ispitanika je imalo barem jedan pokušaj samoubistva.

U tabeli 1 prikazane su sociodemografske karakteristike ispitanika

Tabela 1. Sociodemografske karakteristike ispitanika

		N	%
Ukupno		120	100%
Grupa	Tretmanska	60	50%
	Kontrolna	60	50%
Antipsihotik	Olanzapin	40	33%
	Risperidon	40	33%
	Aripiprazol	40	33%
Pol	Muško	70	58%
	Žensko	50	42%
Školovanje	NSS i niže	14	12%
	SSS	75	63%
	VŠS i više	31	26%
Bračni status	Neoženjen/neudata	89	74%
	Oženjen/udata	14	12%
	Razveden/a	17	14%
Broj dece	0	92	77%
	1	14	12%
	2	13	11%
	3	1	1%
Pokušaj samoubistva	0	93	78%
	1	17	14%
	2	9	8%
	3	1	1%
Porodični hereditet	Ne	47	39%
	Da	73	61%
Radni status	Nezaposlen	74	63%
	Zaposlen	34	29%
	Penzioner	9	8%

U tabeli 2. prikazani su prosečni rezultati na PANNS skali i skali depresivnih simptoma za prvo i treće merenje.

Tabela 2. Deskriptivna statistika: indikatori simptoma shizofrenije i depresivnih simptoma (PANSS i Calgary)

Skala:		N	Min.	Maks.	M	SD
PANSS	Pozitivni simptomi, 1. m.	119	7	11	7.7	0.96
	Negativni simptomi, 1. m.	118	15	29	22.4	2.80
	Opšti simptomi, 1. m.	118	20	38	26.9	3.33
	Pozitivni simptomi, 3. m.	114	7	11	7.5	0.87
	Negativni simptomi, 3. m.	114	12	27	20.1	3.00
	Opšti simptomi, 3. m.	113	19	39	26.8	3.53
	PANSS Ukupno, 1. m.	117	45	72	57.1	5.01
	PANSS Ukupno, 3. m.	113	42	72	54.4	5.32
Depresivni simptomi	1. merenje	120	2	6	4.7	0.95
	3. merenje	114	2	6	4.7	1.11

Obradom podataka nastojali smo da rešimo tri problema istraživanja. Prvi se odnosi na vezu između tretmana vortiooksetinom i kognitivne efikasnosti obolelih od shizofrenije. Drugi na vezu tretmana vortiooksetinom i depresivnih simptoma te anhedonije. Treći na vezu između tretmana vortiooksetinom i kvaliteta života obolelih od shizofrenije. Pošto se radi o nacrtu sa kontrolnom i tretmanskim grupom i testiranju pre i posle tretmana (253), naglašava se da je važno primeniti ispravne statističke postupke, kako bi se izbeglo pogrešno zaključivanje o efikasnosti tretmana. Zato nije poželjno računati razlike između pretestiranja i posttestiranja te ih poređivati među grupama, već je ispravnije testirati razlike između kontrolne i tretmanske grupe u posttestu, a inicijalno testiranje držati pod statističkom kontrolom. Jedna od metoda kojom se to postiže jeste analiza kovarijanse. Pošto se u ovom istraživanju radi o nacrtu sa blokovima, odnosno, unutar tretmanske i kontrolne grupe postoje po tri grupe ispitanika koji su pod tretmanom različitih antipsihotika. Takođe je zanimljivo i potencijalno važno videti da li postoji interakcija između tretmana vortiooksetinom i primenjenih antipsihotika. Zato je u analizi efekata vortiooksetina, takođe dodat faktor korišćenog antipsihotika. Rezultati prvog merenja su držani pod statističkom kontrolom. Kao kovarijat u analizi na svakom od testiranih konstrukata su sprovedene faktorijalne analize kovarijanse, čiji su rezultati prikazani niže u tekstu.



## **4.2. Ispitivanje povezanosti između upotrebe vortiooksetina i kognitivne efikasnosti kod bolesnika sa shizofrenijom**

### **4.2.1. Deskriptivna statistika**

Pre realizacije testiranja razlika između grupe izložene tretmanu i kontrolne grupe, izračunate su deskriptivne vrednosti za svaku korišćenu varijablu. U tabeli 3. prikazane su deskriptivne vrednosti testova kod svih ispitanika, nezavisno od grupe, za varijable koje predstavljaju kognitivno funkcionisanje ispitanika: test logičkog pamćenja, test vidne reprodukcije, ukupan rezultat na MMSE skali i ukupan rezultat na MoCa skali.

U tabeli 3. (i ostalim tabelama koje koriste iste simbole):

- N predstavlja broj ispitanika za koje je izračunat ukupan rezultat (n-ovi su različiti zbog toga što neki ispitanici nisu odgovorili na neka od pitanja, pa su njihovi rezultati izbačeni iz analize);
- Min je najmanji postignut rezultat na pojedinom testu;
- Maks je najveći postignut rezultat na pojedinom testu;
- M je aritmetička sredina svih ispitanika na pojedinom testu;
- SD je standardna devijacija na pojedinom testu;
- Skewness predstavlja meru simetričnosti distribucije, pri čemu vrednosti koje su izvan raspona od -1 do 1 predstavljaju blago asimetričnu distribuciju rezultata, koja odstupa od normalne, a vrednosti izvan raspona od -2 do 2 predstavljaju značajnu asimetričnu distribuciju rezultata;
- Kurtosis je druga mera normalnosti distribucije i odnosi se na spljoštenost. Kao i kod Skewnessa, vrednosti koje su izvan raspona od -1 do 1 predstavljaju blago asimetričnu distribuciju rezultata, koja odstupa od normalne, a vrednosti van raspona od -2 do 2 predstavljaju značajnu asimetričnu distribuciju rezultata.

Tabela 3. Deskriptivna statistika korišćenih skala

		<i>N</i>	<i>Min.</i>	<i>Maks.</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Skewness</i>	<i>Kurtosis</i>
Logičko pamćenje	1. m.	118	4	19	11.1	3.05	-.076	-.055
	3. m.	114	6	21	12.7	2.96	.238	-.049
Vidna reprodukcija	1. m.	120	5	34	20.4	6.23	-.188	-.484
	3. m.	111	7	34	22.0	6.31	-.337	-.362
MMSE	1. m.	120	11	23	18.7	2.29	-1.233	1.669
	2. m.	114	14	24	19.6	1.90	-.286	.376
ukupno	3. m.	113	15	26	20.3	2.31	.204	-.402
MoCA	1. m.	120	10	23	17.8	2.47	-.774	.859
	2. m.	114	10	24	18.6	2.34	-.377	.665
ukupno	3. m.	114	14	27	19.5	2.80	.270	-.514

Prema rezultatima u tabeli 3. vidimo da se, na ukupnom uzorku rezultati na logičkom pamćenju kreću od 4 do 19 u prvom merenju i od 6 do 21 u trećem merenju. M logičkog pamćenja iznosi 11,1 u prvom merenju ( $sd=3,05$ ) i 12,7 u trećem merenju ( $sd=2,96$ ). Distribucije ove skale, u oba merenja ne odstupaju od normalne.

Kada je u pitanju vidna reprodukcija, vidimo da je ukupan raspon rezultata od 5 do 34 u prvom i od 7 do 34 u trećem merenju. Aritmetička sredina iznosi,  $M=20,4$  ( $sd=6,23$ ) za prvo merenje i  $M=22$  ( $sd=6,31$ ) za treće merenje. Distribucije takođe ne odstupaju od normalnih.

Rezultati na MMSE skali se kreću između 11 i 23 u prvom merenju, 14 i 24 u drugom merenju te 15 i 26 u trećem merenju. Aritmetičke sredine, prema merenju iznose:  $M_1=18,7$  ( $sd_1=2,29$ ),  $M_2=19,6$  ( $sd_2=1,90$ ),  $M_3=20,3$  ( $sd_3=2,31$ ). U prvom merenju vidimo blago odstupanje distribucije od normalne, ali to ne bi trebalo da ima veći efekat na dalje rezultate.

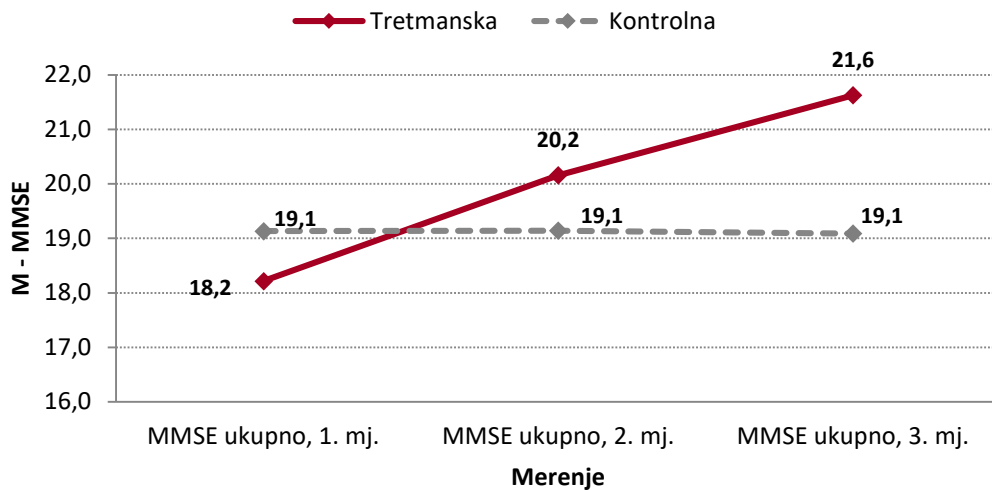
Rezultati na MoCa skali se kreću između 10 i 23 u prvom merenju, 10 i 24 u drugom te 14 i 27 u trećem merenju. Aritmetičke sredine, redom iznose:  $M_1=17,8$  ( $sd_1=2,47$ ),  $M_2=18,6$  ( $sd_2=2,34$ ),  $M_3=19,5$  ( $sd_3=2,80$ ). Distribucije rezultata ne odstupaju od normalnih.

Već prema prvim deskriptivnim rezultatima možemo da vidimo povećanje rezultata na merama kognitivnog funkcionisanja od prvog do trećeg merenja. S obzirom na sve rezultate, nemoguće je proceniti da li je ovo povećanje povezano sa tretmanom kod tretmanske grupe ili se radi o uvežbavanju kod svih ispitanika. U tabeli 4. prikazane su aritmetičke sredine i standardne devijacije u zavisnosti od grupe i merenja.

Tabela 4. Deskriptivna statistika korišćenih skala u zavisnosti od grupe i merenja

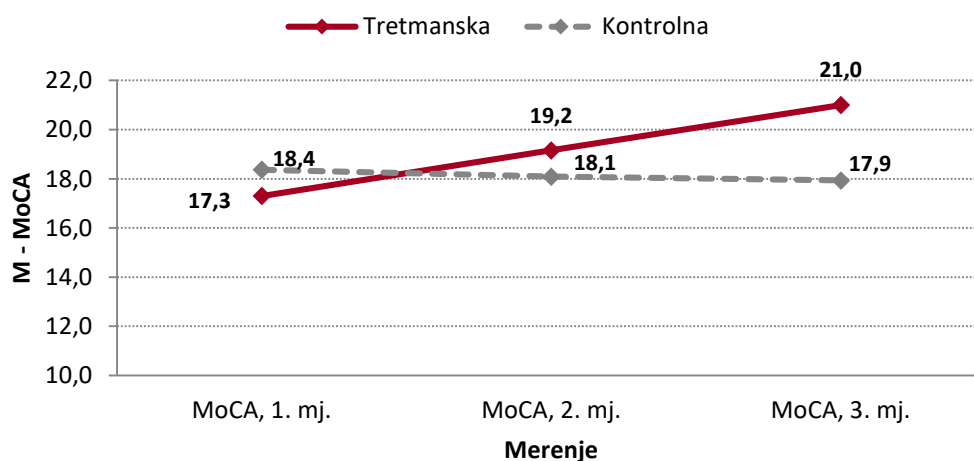
	N		M		SD	
	Tretmanska	Kontrolna	Tretmanska	Kontrolna	Tretmanska	Kontrolna
Logičko pamćenje, 1. m.	59	59	10.3	11.9	3.33	2.52
Logičko pamćenje, 3. m.	57	57	13.2	12.0	3.10	2.70
Vidna reprodukcija, 1. m.	60	60	19.6	21.1	5.89	6.52
Vidna reprodukcija, 3. m.	54	57	23.1	20.9	5.67	6.72
MMSE ukupno, 1. m.	60	60	18.2	19.1	2.47	2.00
MMSE ukupno, 2. m.	57	57	20.2	19.1	2.08	1.56
MMSE ukupno, 3. m.	56	57	21.6	19.1	2.24	1.56
MoCA ukupno, 1. m.	60	60	17.3	18.4	2.70	2.11
MoCA ukupno, 2. m.	57	57	19.2	18.1	2.61	1.91
MoCA ukupno, 3. m.	57	57	21.0	17.9	2.64	2.01

Prema rezultatima u tabeli 4. vidimo da su tretmanska i kontrolna grupa donekle izjednačene po aritmetičkim sredinama u prvom merenju na svim varijablama, uz blago niže rezultate ispitanika iz tretmanske grupe. Međutim, takođe vidimo da na svim varijablama dolazi do porasta u tretmanskoj grupi u trećem merenju, dok taj porast većinom nije prisutan u kontrolnoj grupi (osim blagog porasta u logičkom pamćenju). Primera radi, kada je u pitanju vidna reprodukcija vidimo da aritmetička sredina u tretmanskoj grupi, u prvom merenju iznosi  $M=19,6$  ( $sd=5,89$ ), a u trećem merenju  $M=23,1$  ( $sd=5,67$ ), što je porast od skoro četiri boda u prosečnom rezultatu. Istovremeno, u kontrolnoj grupi aritmetička sredina u prvom merenju iznosi  $M=21,1$  ( $sd=6,52$ ), a u trećem merenju čak dolazi do blagog pada tog prosečnog rezultata na  $M=20,9$  ( $sd=6,72$ ). Sličan trend se vidi i kada su u pitanju ostale varijable koje opisuju kognitivno funkcionisanje ispitanika. Na varijablama kod kojih postoje tri merenja (MMSE i MoCa) vidimo kontinuiran rast prosečnih rezultata u tretmanskoj grupi, te stabilne rezultate u kontrolnoj grupi. Rezultati za ove dve varijable su preglednije prikazani na grafikonima 1 i 2.



Grafikon 1. Prikaz aritmetičkih sredina MMSE testa u kontrolnoj i tretmanskoj grupi, u zavisnosti od merenja

Prema grafikonu 1. vidimo da postoji kontinuiran rast u kognitivnom funkcionisanju merenom MMSE testom u tretmanskoj grupi, dok takav trend nije vidljiv u kontrolnoj grupi u kojoj su aritmetičke sredine ispitanika, u sva tri merenja jednake. Ovaj rezultat unapred ukazuje na potencijalno poboljšanje kognitivnih funkcija kod ispitanika koji uzimaju vortiooksetin.



Grafikon 2. Prikaz aritmetičkih sredina MoCa testa u kontrolnoj i tretmanskoj grupi, u zavisnosti od merenja

Kao u prethodnom grafikonu i grafikon 2. prikazuje kontinuiran porast u prosečnom rezultatu na MoCa skali, kada je u pitanju grupa ispitanika pod tretmanom vortiooksetina, dok takav trend ne postoji u kontrolnoj grupi.

Međutim, iako ovi rezultati već ukazuju na potencijalno poboljšanje kognitivnih funkcija kod ispitanika koji su uzimali vortiooksetin, dobijene razlike između tretmanske i kontrolne grupe je potrebno testirati adekvatnim statističkim testom, kako bi se potvrdilo da nije reč samo o slučajnim varijacijama. Kao što je pre navedeno, u tu svrhu su korišćene faktorijalne analize kovarijanse, koje uzimaju u obzir stalnu terapiju, odnosno antipsihotik kojeg su ispitanici uzimali. Razlike su testirane na rezultatima trećeg merenja na svim varijablama, dok su se rezultati prvog merenja držali kao kovarijat pod statističkom kontrolom, kako eventualne inicijalne razlike između tretmanske i kontrolne grupe ne bi zamaglile konačne zaključke. Pre realizacije analize kovarijanse, izračunate su aritmetičke sredine i standardne devijacije rezultata u trećem merenju, na skalama logičkog pamćenja, vidne reprodukcije, MMSE i MoCa, za svaku od šest grupa (u zavisnosti od toga da li su ispitanici izloženi tretmanu i koji antipsihotik uzimaju): 1. Tretmanska – olazapin, 2. Tretmanska – risperidon, 3. Tretmanska – aripiprazol, 4. Kontrolna – olazapin, 5. Kontrolna – risperidon i 6. Kontrolna – aripiprazol. Rezultati su prikazani u tabeli 5.

Tabela 5. Aritmetičke sredine i standardne devijacije na skalama kognitivnog funkcionisanja u zavisnosti od grupe i korišćenog antipsihotika (treće merenje)

Grupa		Logičko pamćenje			Vidna reprodukcija			MMSE			MoCa		
		M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N
Tretmanska	Olanzapin	13.2	2.48	19	24.8	4.29	19	22.5	2.09	19	21.5	2.32	19
	Risperidon	12.3	3.65	17	23.1	7.10	18	21.1	1.80	17	20.9	2.52	18
	Aripiprazol	13.9	3.03	19	21.2	5.02	17	21.2	2.55	20	20.6	3.05	20
	Ukupno	13.2	3.08	55	23.1	5.67	54	21.6	2.24	56	21.0	2.64	57
Kontrolna	Olanzapin	12.8	2.66	19	22.5	5.07	19	19.0	1.29	19	18.0	2.38	19
	Risperidon	11.5	3.12	19	17.5	7.64	19	18.6	1.77	19	17.4	2.01	19
	Aripiprazol	11.8	2.24	18	22.6	6.19	19	19.7	1.45	19	18.4	1.50	19
	Ukupno	12.0	2.71	56	20.9	6.72	57	19.1	1.56	57	17.9	2.01	57
Ukupno	Olanzapin	13.0	2.54	38	23.7	4.77	38	20.8	2.48	38	19.8	2.93	38
	Risperidon	11.9	3.36	36	20.2	7.82	37	19.8	2.18	36	19.1	2.86	37
	Aripiprazol	12.9	2.86	37	21.9	5.63	36	20.5	2.20	39	19.5	2.63	39
	Ukupno	12.6	2.95	111	22.0	6.31	111	20.3	2.31	113	19.5	2.80	114

#### 4.2.2. Logičko pamćenje

Da bi se testirao statistički značajan efekat tretmana vortiooksetinom na rezultat kod logičkog pamćenja ispitanika, da li postoji glavni efekat antipsihotika kojeg uzimaju te da li postoji interakcija između tretmana i antipsihotika, sprovedena je faktorijalna analiza kovarijanse. Rezultati su prikazani tabelom 6. (u tabeli: SS predstavlja sumu kvadrata – nužan korak do računanja F– odnosa df – stepeni slobode, MS – srednji kvadrat ili varijansa, F – statistik je glavni pokazatelj većine efekta, p – nivo značajnosti i parcijalni Eta kvadrat – predstavlja jačinu efekata).

Tabela 6. Analiza kovarijanse – testiranje glavnih efekata tretmana vortiooksetinom, vrste antipsihotika, te njihove interakcije na logičko pamćenje ispitanika

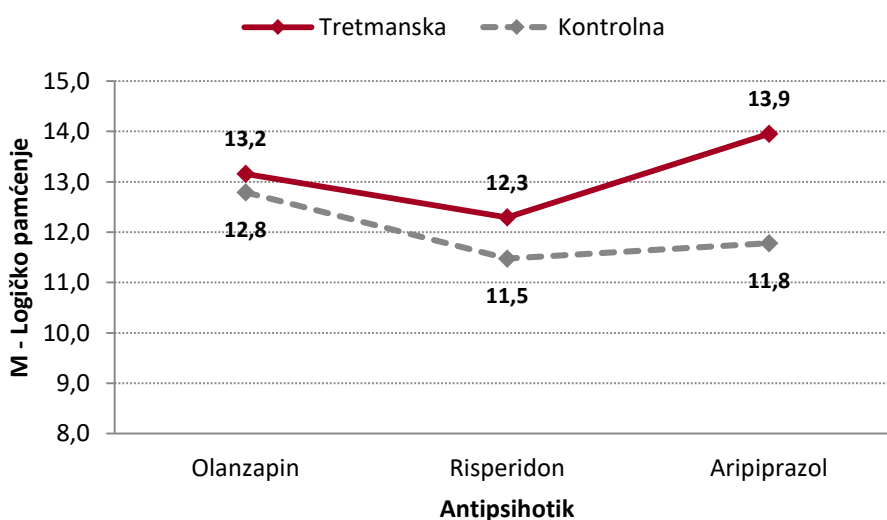
	SS	df	MS	F	p	Parc. Eta kvadrat
Logičko pamćenje, 1. m.	669.059	1	669.059	336.227	.000	.764
Grupa	153.352	1	153.352	77.065	.000	.426
Antipsihotik	9.692	2	4.846	2.435	.093	.045
Grupa * Antipsihotik	13.671	2	6.835	3.435	.036	.062
Greška	206.950	104	1.990			
Ukupno	18537.000	111				
Korigovano ukupno	954.937	110				

U tabeli 6. u prvom redu vidimo efekat kovarijata, odnosno prvog merenja. On se, kao što je očekivano, pokazao statistički značajan ( $p < 0,05$ ). Kovarijat je kontinuirana varijabla koja ima efekat na rezultate, a koju želimo držati pod kontrolom. Kada se kovarijat (u ovom slučaju rezultati prvog merenja) uključi u analizu, samim time se njegov efekat isključuje iz ostalih glavnih efekata i interakcija u analizi pa je na taj način kontrolisan. Drugim rečima, jednom kada je kovarijat u analizi, možemo sa sigurnošću tvrditi da ostali glavni efekti nisu povezani sa njime. U ovom slučaju, realno je očekivati da će rezultati na trećem merenju biti značajno povezani sa rezultatima na prvom merenju, odnosno da će ispitanici, koji su primera radi imali veći rezultat na logičkom pamćenju na prvom merenju, da postižu veće rezultate i na trećem merenju. Takve individualne razlike mogu da zamagle efekte tretmana ako grupe nisu izjednačene. Zato je važno uzeti u obzir rezultate prvog merenja i isključiti ih iz ostalih rezultata, što je postignuto njihovim uvrštavanjem u analizu.

U drugom redu tabele 6. je prikazan glavni efekat grupe, odnosno tretmana vortioksetinom. Vidimo da F odnos iznosi,  $F=77,065$ , što je statistički značajno na nivou od 0,1% ( $p<,001$ ). Parcijalni eta kvadrat ( $\eta^2$ ) predstavlja proporciju varijanse logičkog pamćenja objašnjenu tretmanom vortioksetinom, kad se isključe sve ostale varijable u modelu. Pošto iznosi  $\eta^2=,426$ , to znači da tretman vortioksetinom objašnjava 42,6% varijanse logičkog pamćenja u trećem merenju, kad se isključe efekti vrste antipsihotika i prvog merenja, odnosno individualnih razlika. To je veoma umereno visoka jačina efekta pa možemo zaključiti da tretman vortioksetinom ima statistički značajan i umeren efekat na logičko pamćenje ispitanika. Kako bismo videli smer tog efekta, potrebno je pogledati iznose aritmetičkih sredina u tabeli 4. Prema tabeli 4. vidimo da ukupna aritmetička sredina tretmanske grupe iznosi  $M=13,2$ , a kontrolne grupe,  $M=12$ . To znači da tretmanska grupa ima veći prosečan rezultat na logičkom pamćenju, u trećem merenju od kontrolne grupe, a ta razlika može da se pripíše efektu tretmana vortioksetinom.

Nadalje, u tabeli 6. vidimo da sam izbor antipsihotika, nema statistički značajan efekat na logičko pamćenje ( $F=.895$ ,  $p>,05$ ).

Međutim, interakcija tretmana vortioksetinom i antipsihotika se pokazala statistički značajno na nivou od 1% ( $F=4.877$ ,  $p<,01$ ), uz blagu jačinu efekata ( $\eta^2=,086$ ). Smer ove interakcije prikazan je grafikonom 3, na kojem vidimo aritmetičke sredine podgrupa.



Grafikon 3. Prikaz aritmetičkih sredina testa logičkog pamćenja u kontrolnoj i tretmanskoj grupi, u zavisnosti od vrste antipsihotika

Na grafikonu 3. vidimo da je najveća razlika između tretmanske i kontrolne grupe kod ispitanika koji uzimaju aripiprazol, a najmanja razlika je kod onih koji uzimaju olanzapin. To sugerirše da je kombinacija aripiprazola i vortiooksetina u najvećoj meri povezana sa postizanjem većih rezultata na logičkom pamćenju što je statistički značajno.

### 4.2.3. Vidna reprodukcija

U tabeli 7. vidimo istu analizu na rezultatima vidne reprodukcije. Kao i u prethodnom merenju, testirani su glavni efekti tretmana vortiooksetinom, vrstom antipsihotika te njihova interakcija na rezultate na testu vidne reprodukcije u trećem merenju. I ovde su rezultati prvog merenja vidne reprodukcije držani pod statističkom kontrolom kako ne bi zamaglili zaključak.

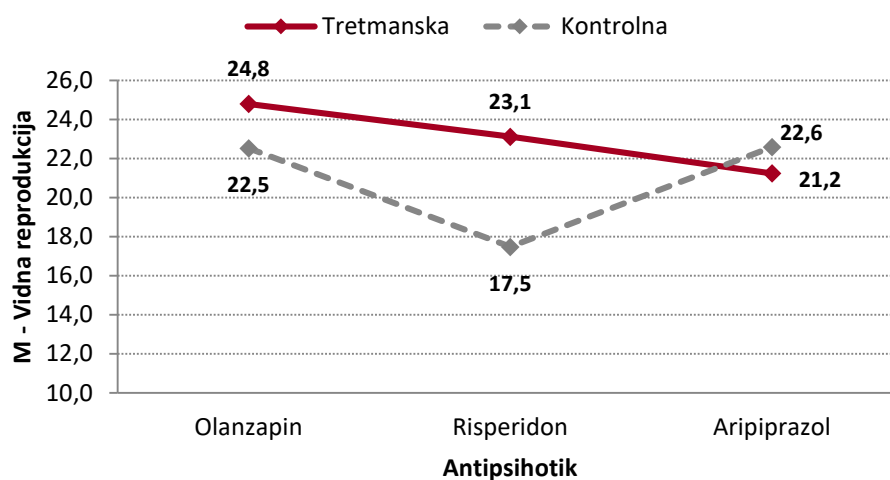
Tabela 7. Analiza kovarijanse – testiranje glavnih efekata tretmana vortiooksetinom, vrste antipsihotika, te njihove interakcije na vidnu reprodukciju ispitanika

	SS	df	MS	F	p	Parc. Eta kvadrat
Vidna reprodukcija, 1. m.	3597.668	1	3597.668	1885.568	.000	.948
Grupa	293.564	1	293.564	153.859	.000	.597
Antipsihotik	46.109	2	23.054	12.083	.000	.189
Grupa * Antipsihotik	37.502	2	18.751	9.828	.000	.159
Greška	198.432	104	1.908			
Ukupno	57881.00	111				
Korigovano ukupno	4376.775	110				

Rezultati u tabeli 7. pokazuju da postoji statistički značajan glavni efekat tretmana vortiooksetinom ( $F=1885,568$ ,  $p<,001$ ) i vrste antipsihotika ( $F=153,859$ ,  $p<,001$ ) na vidnu reprodukciju. Međutim, glavni efekat antipsihotika ( $\eta^2=,189$ ) je značajno manji od glavnog efekta tretmana ( $\eta^2=,597$ ). Prema aritmetičkim sredinama u tabeli 5, vidimo da i ovde tretmanska grupa ( $M=23,1$ ) postiže značajno bolje rezultate na testu vidne reprodukcije od kontrolne grupe ( $M=20,9$ ) pa možemo reći da tretman vortiooksetinom ima značajan efekat na poboljšanje vidne reprodukcije kod ispitanika. Interakcija tretmana i antipsihotika se takođe



pokazala statistički značajnom ( $F=18,751$ ,  $p<,001$ ), uz blagu jačinu efekta ( $\eta^2=,159$ ), a smer te interakcije je prikazan grafikonom 4.



Grafikon 4. Prikaz aritmetičkih sredina testa vidne reprodukcije u kontrolnoj i tretmanskoj grupi, u zavisnosti od vrste antipsihotika

Prema grafikonu 4. vidimo da ispitanici koji koriste olanzapin te su izloženi tretmanu (vortiooksetinu) postižu najveće rezultate na testu vidne reprodukcije, dok ispitanici koji koriste aripiprazol, postižu veće rezultate na ovom testu, bez vortiooksetina. Najveća razlika u postignutim rezultatima između tretmanske i kontrolne grupe se pronalazi kod ispitanika koji koriste risperidon.

#### 4.2.4. MMSE

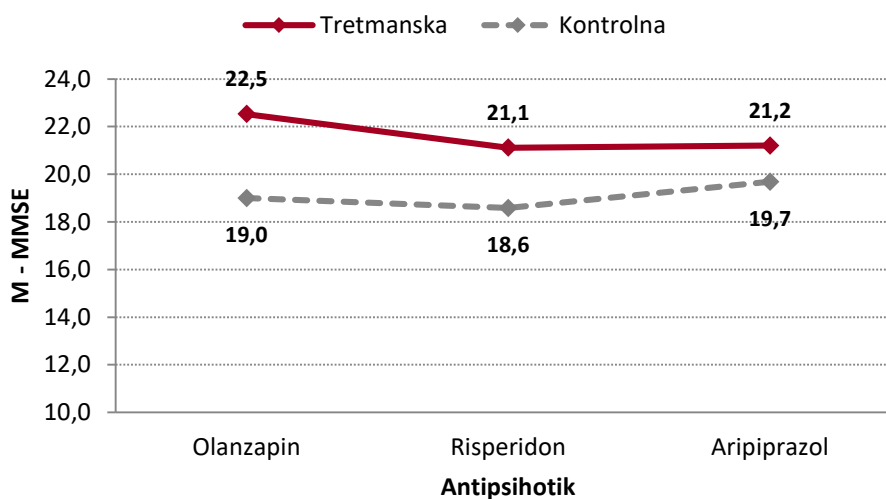
Analiza glavnih efekata tretmana vortiooksetinom i vrstom antipsihotika, kao i njihova interakcija na rezultate na MMSE testu, prikazana je tabelom 8.

Tabela 8. Analiza kovarijanse – testiranje glavnih efekata tretmana vortiooksetinom, vrste antipsihotika, te njihove interakcije na rezultate MMSE testa

	SS	df	MS	F	p	Parc. Eta kvadrat
MMSE ukupno, 1. m.	240.321	1	240.321	184.437	.000	.635

Grupa	286.137	1	286.137	219.599	.000	.674
Antipsihotik	25.751	2	12.875	9.881	.000	.157
Grupa * Antipsihotik	13.260	2	6.630	5.088	.008	.088
Greška	138.118	106	1.303			
Ukupno	47369.00	113				
Korigovano ukupno	595.540	112				

Rezultati u tabeli 8. pokazuju da postoji statistički značajan glavni efekat tretmana vortiooksetinom ( $F=219,599$ ,  $p<,001$ ) i vrste antipsihotika ( $F=9,881$ ,  $p<,001$ ) na ukupni rezultat na MMSE testu. Kao i kod vidne reprodukcije, glavni efekat antipsihotika ( $\eta^2=,157$ ) je manji od glavnog efekta tretmana vortiooksetinom ( $\eta^2=,674$ ). Aritmetičke sredine u tabeli 5, pokazuju da tretmanska grupa ( $M=21,6$ ) postiže statistički značajno veće rezultate na MMSE testu od kontrolne grupe ( $M=19,1$ ) pa možemo reći da tretman vortiooksetinom ima značajan efekat na poboljšanje kognitivnih sposobnosti, koje ovaj test meri kod ispitanika. Interakcija tretmana i antipsihotika se takođe pokazala statistički značajno ( $F=5,088$ ,  $p<,01$ ), uz blagu jačinu efekta ( $\eta^2=,088$ ), a smer te interakcije je prikazan na grafikonu 5.



Grafikon 5. Prikaz aritmetičkih sredina MMSE testa u kontrolnoj i tretmanskoj grupi, u zavisnosti od vrste antipsihotika

Rezultati u tabeli 8. pokazuju efekat interakcije tretmana vortiooksetinom i vrste antipsihotika koji je veoma blag, što se vidi po tome da su linije na grafikonu gotovo paralelne. Međutim,

možemo da uočimo nešto jači efekat tretmana vortioksetinom na kognitivne sposobnosti, merene MMSE testom, kod ispitanika koji uzimaju olanzapin, dok je najmanja razlika između tretmanske i kontrolne grupe kod ispitanika koji uzimaju aripiprazol (grafikon 5).

#### 4.2.5. MoCA

Analiza glavnog efekta tretmana vortioksetinom i vrstom antipsihotika, kao i njihova interakcija na rezultate na MoCa testu, prikazana je tabelom 9.

Tabela 9. Analiza kovarijance – testiranje glavnih efekata tretmana vortioksetinom, vrste antipsihotika, te njihove interakcije na rezultate MoCa testa

	SS	df	MS	F	p	Parc. Eta kvadrat
MoCa ukupno, 1. m.	338.187	1	338.187	140.158	.000	.567
Grupa	422.900	1	422.900	175.266	.000	.621
Antipsihotik	24.866	2	12.433	5.153	.007	.088
Grupa * Antipsihotik	5.221	2	2.610	1.082	.343	.020
Greška	258.180	107	2.413			
Ukupno	44077.00	114				
Korigovano ukupno	884.360	113				

Prema tabeli 9. vidimo da postoji statistički značajan glavni efekat tretmana vortioksetinom ( $F=175,266$ ,  $p<,001$ ) i vrste antipsihotika ( $F=5,153$ ,  $p<,01$ ), na ukupni rezultat na MoCa testu. Kao i kod prethodne dve testirane varijable, glavni efekat antipsihotika ( $\eta^2=,088$ ) je mnogo manji od glavnog efekta tretmana vortioksetinom ( $\eta^2=,621$ ). Aritmetičke sredine u tabeli 5. pokazuju da tretmanska grupa ( $M=21,0$ ) postiže značajno veće rezultate na MoCa testu od kontrolne grupe ( $M=17,9$ ), dakle, tretman vortioksetinom ima značajan efekat na kognitivne sposobnosti koje ovaj test meri. Interakcija tretmana se nije pokazala statistički značajnom na ovom testu ( $F=1,082$ ,  $p>,05$ ).

Uopšte se pokazalo da je veći nivo kognitivnog funkcionisanja, izražen rezultatom na svim korišćenim skalama, značajno povezan sa korišćenjem vortioksetina u tretmanu obolelih od shizofrenije.

### 4.3. Ispitivanje povezanosti između upotrebe vortioksetina i prisustva depresivnih simptoma, fizičke i socijalne anhedonije kod bolesnika sa shizofrenijom

#### 4.3.1 Deskriptivna statistika

Kao i kod kognitivnog funkcionisanja, tako možemo i mi da odgovorimo na drugi problem istraživanja. Inicijalno su izračunati deskriptivni parametri korišćenih skala na ukupnom uzorku, te prema grupama i merenju. Deskriptivna statistika skala na ukupnom uzorku prikazana je u tabeli 10.

Tabela 10. Deskriptivna statistika korišćenih skala

		N	Min.	Maks.	M	SD	Skewness	Kurtosis
Depresivni simptomi	1. m.	120	2	6	4.7	0.95	-.202	-.587
	3. m.	114	2	6	4.7	1.11	-.482	-.507
Fizička anhedonija	1. m.	111	34	55	48.0	4.36	-.342	-.098
	3. m.	109	29	56	44.8	6.45	-.235	-.912
Socijalna anhedonija	1. m.	115	22	36	28.5	2.71	.266	-.051
	3. m.	112	17	34	26.4	4.11	-.442	-.449

Prema rezultatima u tabeli 10. vidimo da se na ukupnom uzorku rezultati na skali depresivnih simptoma kreću od dva do šest u oba merenja. Aritmetička sredina depresivnih simptoma iznosi  $M=4,7$  kod prvog merenja ( $sd=0,95$ ) te ostaje ista u trećem merenju ( $sd=1,11$ ). Distribucije ove skale ne odstupaju od normalne.

Kada je u pitanju fizička anhedonija, vidimo da je ukupan raspon rezultata od 34 do 55 kod prvog i od 29 do 56 kod trećeg merenja. Aritmetička sredina iznosi  $M=48$  ( $sd=4,36$ ) za prvo merenje i  $M=44,8$  ( $sd=6,45$ ) za treće merenje. Distribucije ne odstupaju od normalnih.

Rezultati na skali socijalne anhedonije se kreću između 22 i 36 kod prvog merenja, 17 i 34 u trećem merenju. Aritmetičke sredine iznose  $M_1=28,5$  ( $sd_1=2,71$ ) i  $M_2=26,4$  ( $sd_2=4,11$ ). Distribucije ne odstupaju od normalnih.

U tabeli 11. su prikazane aritmetičke sredine i standardne devijacije u zavisnosti od grupe i merenja.

Tabela 11. Deskriptivna statistika korišćenih skala u zavisnosti od grupe i merenja

	<b>N</b>		<b>M</b>		<b>SD</b>	
	Tretmanska	Kontrolna	Tretmanska	Kontrolna	Tretmanska	Kontrolna
Depresivni simpt, 1. m.	60	60	4.9	4.5	0.97	0.89
Depresivni simpt, 3. m.	57	57	4.2	5.2	1.17	0.82
Fizička anhedonija, 1. m.	58	53	47.6	48.4	4.30	4.43
Fizička anhedonija, 3. m.	57	52	41.6	48.4	5.89	5.06
Socijalna anhedonija, 1. m.	59	56	28.5	28.4	2.98	2.42
Socijalna anhedonija, 3. m.	55	57	24.2	28.6	4.08	2.76

Prema rezultatima u tabeli 11. vidimo da tretmanska grupa ima nešto veću aritmetičku sredinu kod prvog merenja od kontrolne grupe, kada su u pitanju depresivni simptomi, dok je kod trećeg merenja, obrnuto – kontrolna grupa ima veći prosečan rezultat na depresivnim simptomima od tretmanske. Na fizičkoj i socijalnoj anhedoniji, aritmetičke sredine su izjednačene za tretmansku i kontrolnu grupu kod prvog merenja, dok kod trećeg merenja dolazi do pada prosečnog rezultata na obe varijable u tretmanskoj grupi. Takvi rezultati ukazuju na potencijalni efekat tretmana koji će kasnije da bude testiran. U tabeli 12. su prikazane aritmetičke sredine i standardne devijacije izmerene kod trećeg merenja, za sve tri varijable, u zavisnosti od grupe i antipsihotika koji ispitanici uzimaju.

Tabela 12. Aritmetičke sredine i standardne devijacije na skalama depresivnih simptoma i anhedonije u zavisnosti od grupe i korišćenog antipsihotika (treće merenje)

Grupa		<b>Depresivni simptomi</b>			<b>Fizička anhedonija</b>			<b>Socijalna anhedonija</b>		
		<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>
Tretmanska	Olanzapin	3.4	1.07	19	35.4	2.79	18	20.5	2.94	17
	Risperidon	5.4	0.78	18	48.5	1.97	17	28.9	1.64	17
	Aripiprazol	4.0	0.60	20	41.0	2.32	20	23.6	1.57	20
	Ukupno	4.2	1.17	57	41.5	5.75	55	24.3	3.99	54
Kontrolna	Olanzapin	4.7	0.99	19	42.6	2.66	13	26.4	1.36	16
	Risperidon	5.5	0.70	19	53.5	1.17	19	31.6	1.12	19
	Aripiprazol	5.2	0.54	19	47.9	2.28	17	28.2	1.90	19
	Ukupno	5.2	0.82	57	48.7	4.84	49	28.9	2.62	54

	Olanzapin	4.1	1.22	38	38.5	4.49	31	23.4	3.74	33
Ukupno	Risperidon	5.5	0.73	37	51.1	3.01	36	30.3	1.91	36
	Aripiprazol	4.6	0.85	39	44.2	4.18	37	25.8	2.90	39
	Ukupno	4.7	1.11	114	44.9	6.43	104	26.6	4.06	108

### 4.3.1. Depresivni simptomi

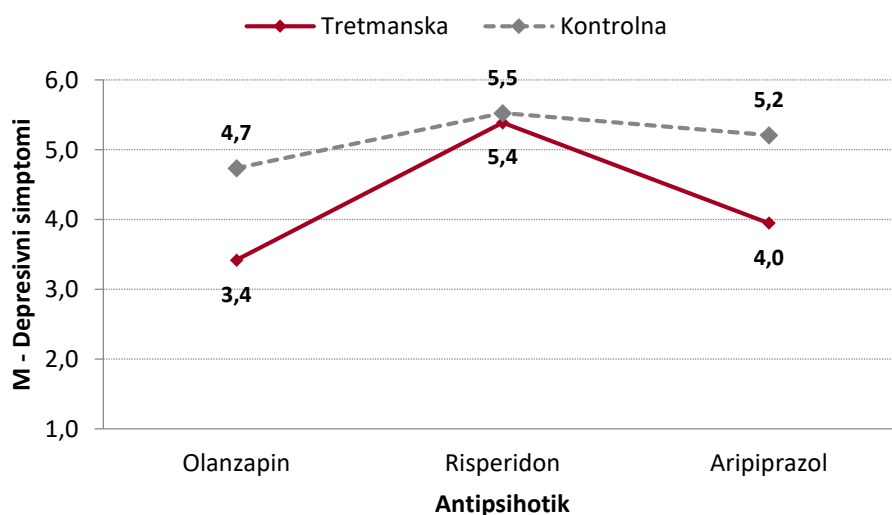
Kao i sa prvim problemom (kognitivnih sposobnosti), da odgovorimo na drugi problem istraživanja, sprovedene su tri faktorijalne analize kovarijanse: na rezultatima depresivnih simptoma (1. depresivno raspoloženje, 2. beznadnost, 3. samoomalovažavanje, 4. osećaj krivice, 5. patološka krivica, 6. jutarnje depresivno raspoloženje, 7. rano buđenje, 8. samoubistvo, 9. uočeni depresivni simptomi) te na fizičkoj i socijalnoj anhedoniji. Rezultati prvog merenja za svaku od odgovarajućih skala uključeni su u analizu, kako bi se njihov efekat držao pod statističkom kontrolom te kako bi mogli nedvosmisleno da zaključujemo o glavnim efektima tretmana vortiooksetinom, vrsti antipsihotika te njihove interakcije. U tabeli 13. prikazani su rezultati analize kovarijanse za depresivne simptome.

Tabela 13. Analiza kovarijanse – testiranje glavnih efekata tretmana vortiooksetinom, vrste antipsihotika, te njihove interakcije na depresivne simptome

	SS	df	MS	F	p	Parc. Eta kvadrat
Depresivni simptomi, 1. m.	1.131	1	1.131	1.772	.186	.016
Grupa	24.412	1	24.412	38.240	.000	.263
Antipsihotik	22.458	2	11.229	17.590	.000	.247
Grupa * Antipsihotik	8.147	2	4.073	6.381	.002	.107
Greška	68.307	107	.638			
Ukupno	2649.000	114				
Korigovano ukupno	138.254	113				

Prema tabeli 13. vidimo da postoje statistički značajan glavni efekat tretmana vortiooksetinom ( $F=38,240$ ,  $p<,001$ ) i vrste antipsihotika ( $F=17,590$ ,  $p<,001$ ) na depresivne simptome u trećem merenju. Glavni efekat tretmana vortiooksetinom ( $\eta^2=,263$ ) nešto je veći od glavnog efekta

antipsihotika ( $\eta^2=,247$ ). Aritmetičke sredine u tabeli 12. pokazuju da tretmanska grupa, kod trećeg merenja ( $M=4,2$ ) postiže značajno manje rezultate kod depresivnih simptoma od kontrolne grupe ( $M=5,2$ ). Dakle, tretman vortiooksetinom ima značajan efekat na depresivne simptome ispitanika. Međutim, zanimljiv je podatak da postoji i efekat antipsihotika. Prema tabeli 12. vidimo da najmanje depresivnih simptoma pokazuju ispitanici na olanzapinu ( $M=4,1$ ), a najviše ispitanika na risperidonu ( $M=5,5$ ). Interakcija tretmana i vrste antipsihotika je takođe statistički značajna ( $F=6,381$ ,  $p<,01$ ) sa niskim efektom ( $\eta^2=,107$ ). Smer tog efekta interakcije vidimo na grafikonu 7.



Grafikon 7. Prikaz aritmetičkih sredina depresivnih simptoma u kontrolnoj i tretmanskoj grupi, u zavisnosti od vrste antipsihotika

Prema grafikonu 7. vidimo blagi interakcijski efekat tretmana vortiooksetinom i antipsihotika na depresivne simptome. Depresivni simptomi se najmanje razlikuju između tretmanske i kontrolne grupe, u grupi koja je uzimala risperidon, dok je efekat vortiooksetinom očito jači u grupama koje su uzimale olanzapin i aripiprazol.

### 4.3.2. Fizička anhedonija

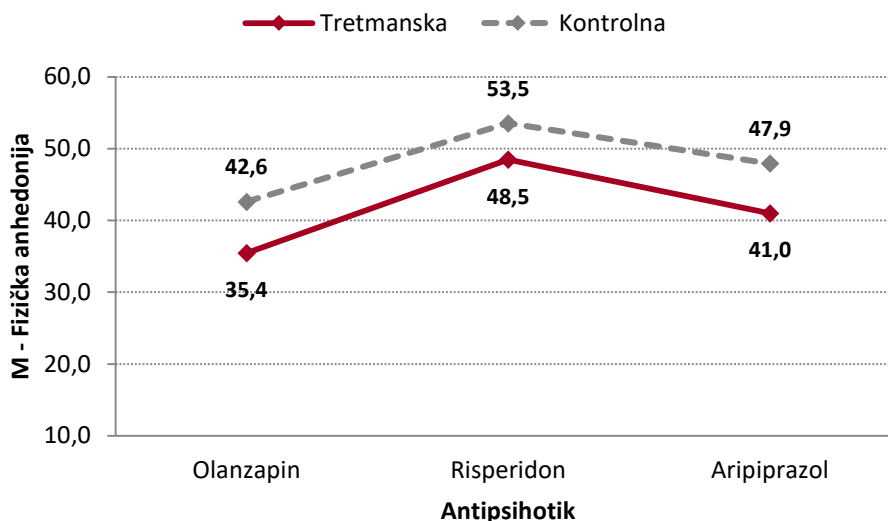
U tabeli 14. prikazani su rezultati analize kovarijanse za fizičku anhedoniju.

Tabela 14. Analiza kovarijanse – testiranje glavnih efekata tretmana vortiooksetinom, vrste antipsihotika, te njihove interakcije na fizičku anhedoniju

	SS	df	MS	F	p	Parc. Eta kvadrat
Fizička anhedonija, 1. m.	134.409	1	134.409	36.723	.000	.275
Grupa	976.021	1	976.021	266.668	.000	.733
Antipsihotik	224.759	2	112.380	30.704	.000	.388
Grupa * Antipsihotik	23.191	2	11.596	3.168	.046	.061
Greška	355.026	97	3.660			
Ukupno	213780.00	104				
Korigovano ukupno	4258.615	103				

Tabela 14. pokazuje da postoji statistički značajan glavni efekat tretmana vortiooksetinom ( $F=266.668$ ,  $p<.001$ ) i vrste antipsihotika ( $F=30.704$ ,  $p<.001$ ), na nivou fizičke anhedonije kod trećeg merenja. Glavni efekat antipsihotika ( $\eta^2=.388$ ) mnogo je manji od glavnog efekta tretmana vortiooksetinom ( $\eta^2=.733$ ). Prema aritmetičkim sredinama u tabeli 12. vidimo da tretmanska grupa, kod trećeg merenja ( $M=41,5$ ) postiže značajno manje rezultate na skali fizičke anhedonije od kontrolne grupe ( $M=48,7$ ), dakle, tretman vortiooksetinom ima značajan efekat na nivou fizičke anhedonije kod ispitanika. Efekta antipsihotika, iako slabiji od efekta tretmana vortiooksetinom, takođe je umereno jak, a prema aritmetičkim sredinama (tabela 12) vidimo da najmanji nivo fizičke anhedonije pokazuju ispitanici na olanzapinu ( $M=38,5$ ), a najviši ispitanici na risperidonu ( $M=51,1$ ). Interakcija tretmana je takođe statistički značajna, ali sa veoma blagim efektom ( $F=3,168$ ,  $p<.05$ ;  $\eta^2=.061$ ). Smer interakcije je prikazan na grafikonu 8.





Grafikon 8. Prikaz aritmetičkih sredina fizičke anhedonije u kontrolnoj i tretmanskoj grupi, u zavisnosti od vrste antipsihotika

Zbog veoma slabog efekta interakcije, teško ga je očitati iz grafikona, jer su linije kontrolne i tretmanske grupe gotovo paralelne. Ipak, vidimo da postoji nešto veća razlika između kontrolne i tretmanske grupe u nivou fizičke anhedonije kod ispitanika koji uzimaju olanzapin i aripiprazol, nego kod ispitanika koji uzimaju risperidon.

### 4.3.3. Socijalna anhedonija

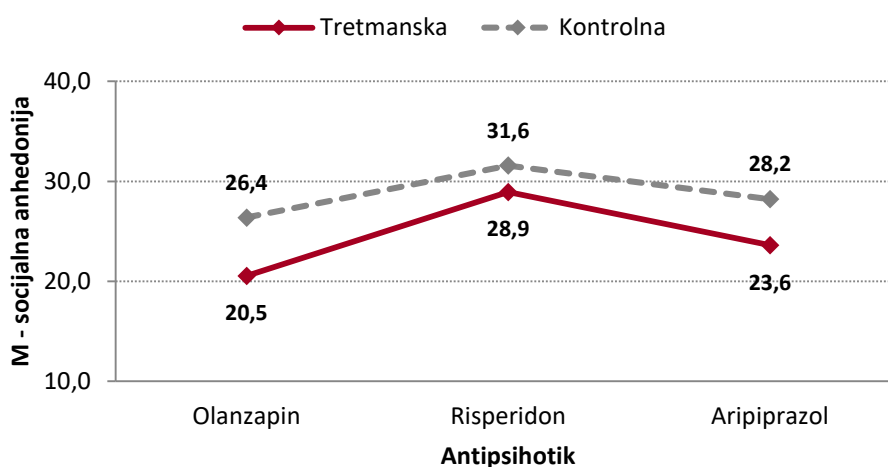
U tabeli 15. prikazani su rezultati analize kovarijanse za socijalnu anhedoniju.

Tabela 15. Analiza kovarijanse – testiranje glavnih efekata tretmana vortiooksetinom, vrste antipsihotika, te njihove interakcije na socijalnu anhedoniju

	SS	df	MS	F	p	Parc. Eta kvadrat
Soc. anhedonija, 1. m.	21.507	1	21.507	6.746	.011	.063
Grupa	521.322	1	521.322	163.516	.000	.618
Antipsihotik	114.319	2	57.159	17.928	.000	.262
Grupa * Antipsihotik	32.140	2	16.070	5.040	.008	.091

Greška	322.009	101	3.188
Ukupno	78085.00	108	
Korigovano ukupno	1764.250	107	

Tabela 15. pokazuje slične rezultate kada je u pitanju socijalna anhedonija. Postoji statistički značajan glavni efekat tretmana vortiooksetinom ( $F=163.516$ ,  $p<,001$ ) kao i vrste antipsihotika ( $F=17.928$ ,  $p<,001$ ) na nivou socijalne anhedonije u trećem merenju. Kao i kod fizičke anhedonije, glavni efekat antipsihotika ( $\eta^2=,262$ ) je mnogo manji od glavnog efekta tretmana vortiooksetinom ( $\eta^2=,618$ ). Prema aritmetičkim sredinama u tabeli 12. vidimo da tretmanska grupa u trećem merenju ( $M=24,3$ ) postiže značajno manje rezultate na skali socijalne anhedonije od kontrolne grupe ( $M=28,9$ ). Dakle, tretman vortiooksetinom ima značajan efekat na nivo socijalne anhedonije kod ispitanika. Glavni efekat vrste antipsihotika je blag i prema aritmetičkim sredinama (tabela 12) pokazuje da najmanje nivoe socijalne anhedonije pokazuju ispitanici na olanzapinu ( $M=23,4$ ), a najveće ispitanici na risperidonu ( $M=30,3$ ). Interakcija tretmana i vrste antipsihotika je i ovde statistički značajna sa blagim efektom ( $F=5,040$ ,  $p<,01$ ;  $\eta^2=,091$ ). Smer interakcije je prikazan grafikonom 9.



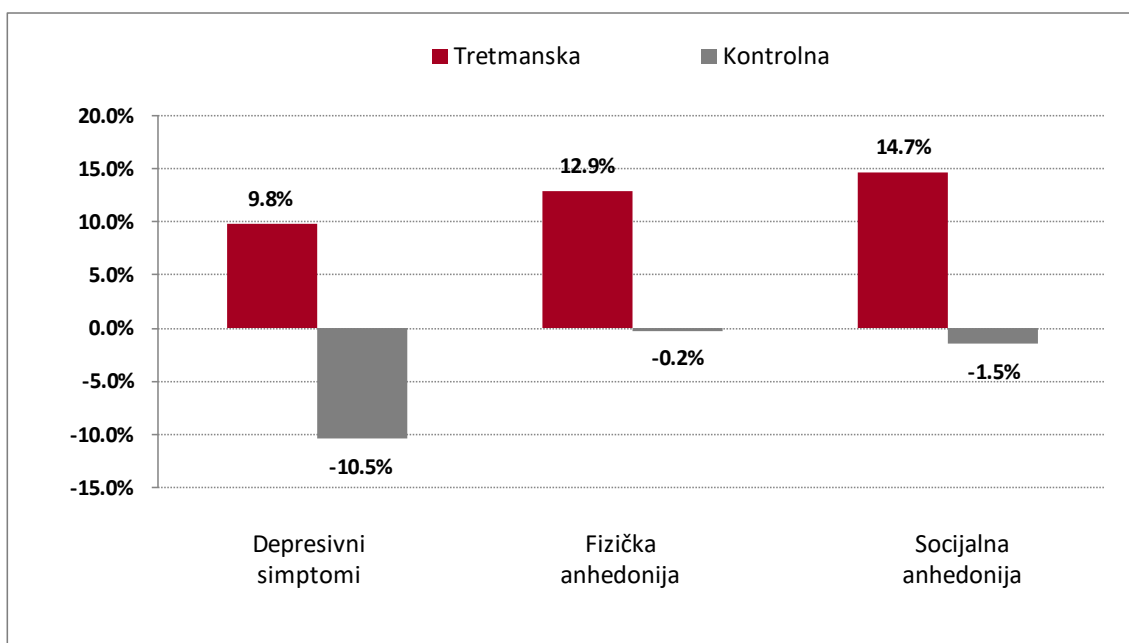
Grafikon 9. Prikaz aritmetičkih sredina socijalne anhedonije u kontrolnoj i tretmanskoj grupi, u zavisnosti od vrste antipsihotika

Kada je u pitanju socijalna anhedonija, vidimo da je situacija sa interakcijom slična kao i kod fizičke anhedonije. Efekat interakcije je veoma blag i teško je uočljiv i govori da ispitanici na olanzapinu pokazuju nešto veću razliku u padu anhedonije kada su tretirani vortiooksetinom od ispitanika na aripiprazolu, a ponajviše od ispitanika na risperidonu. Drugim rečima, kada je u

pitanju anhedonija, bilo fizička, bilo socijalna, najjači efekat u njenom padu pokazuje kombinacija olanzapina i vortiooksetina.

Možemo uopšteno reći da tretman vortiooksetinom pokazuje značajan glavni efekat na nivoe depresivnih simptoma i anhedonije na način da ispitanici koji uzimaju vortiooksetin pokazuju manje depresivnih simptoma i niže nivoe anhedonije.

Prosečni procenti promene za depresivne simptome, fizičku i socijalnu anhedoniju, između prvog i trećeg merenja za tretmansku i kontrolnu grupu prikazani su na grafikonu 10.



\* pozitivni procenat označava pozitivne promene, odnosno pad u depresivnim simptomima i anhedoniji, dok negativni rezultati označavaju više nivoe depresivnih simptoma i anhedonije

Grafikon 10. Prosečni procenti promene za depresivne simptome, fizičku i socijalnu anhedoniju, između prvog i trećeg merenja za tretmansku i kontrolnu grupu

Prema grafikonu 10. vidimo da postoji poboljšanje na svim ispitivanim varijablama u tretmanskoj grupi, dok u kontrolnoj grupi taj porast nije zabeležen već su u trećem merenju rezultati na anhedoniji podjednaki kao i rezultati u prvom merenju, a kod depresije se čak beleži i blagi pad. U tretmanskoj grupi, depresivni simptomi su se smanjili za prosečno 9,8%, fizička anhedonija za prosečno 12,9%, a socijalna anhedonija za prosečno 14,7%.

#### 4.4. Ispitivanje povezanosti između upotrebe vortiooksetina i kvaliteta života (funkcionalni oporavak) kod bolesnika sa shizofrenijom

Na kraju, treći cilj istraživanja bio je ispitati vezu između tretmana vortiooksetinom i kvaliteta života ispitanika. Kao kod prethodna dva problema, na početku ćemo da prikazemo deskriptivne parametre korišćene skale, odnosno njenih podskala.

##### 4.4.1. Deskriptivna statistika

U tabeli 16. prikazana je deskriptivna statistika za sve podskale WHOQOL-BREF upitnika, koje uključuju dve čestice koje predstavljaju opšti kvalitet života i zadovoljstvo zdravljem te četiri domena kvaliteta života: fizički, psihički, socijalni i domen iz okruženja. Rezultati na skali su prilagođeni na način da su uporedivi sa rezultatima na proširenoj verziji skale od 100 stepeni.

Tabela 16. Deskriptivna statistika svih podskala kvaliteta života

		N	Min.	Maks.	M	SD	Skewness	Kurtosis
Opšti kvalitet života	1. m.	119	1	5	2.90	1.092	.124	-.692
	3. m.	114	1	5	3.32	1.117	-.402	-.280
Zadovoljstvo zdravljem	1. m.	119	1	5	3.11	1.007	-.020	-.426
	3. m.	114	1	5	3.48	.952	-.105	-.366
Fizički domen	1. m.	119	7	20	13.2	2.33	-.116	.090
	3. m.	114	8	19	14.3	2.32	-.158	-.173
Psihički domen	1. m.	119	7	20	12.7	2.53	.025	-.202
	3. m.	114	9	19	14.5	2.14	-.261	-.417
Socijalni domen	1. m.	119	4	20	11.1	3.31	.413	-.266
	3. m.	114	7	20	12.4	2.94	.444	-.402
Domen iz okruženja	1. m.	119	7	20	13.1	2.51	.001	.031
	3. m.	114	8	20	14.1	2.45	-.026	-.598

Prema tabeli 16. vidimo da se aritmetičke sredine četiri domena kvaliteta života kreću od 11,1 do 14,5. Na svim podskalama i individualnim česticama dolazi do porasta prosečnog kvaliteta života kod trećeg merenja. Potencijalan uzrok tome može da bude porast u tretmanskoj grupi

povezan sa tretmanom, međutim, još uvek je to nemoguće videti iz ovih rezultata. Nijedna od podskala ne odskaje od normalne distribucije. U tabeli 17. prikazane su aritmetičke sredine i standardne devijacije svih podskala kvaliteta života u zavisnosti od grupe i merenja.

Tabela 17. Deskriptivna statistika svih podskala kvaliteta života, u zavisnosti od grupe i merenja

	N		M		SD	
	Tretmanska	Kontrolna	Tretmanska	Kontrolna	Tretmanska	Kontrolna
Kvalitet života, 1. m.	60	59	3.0	2.8	0.90	1.26
Kvalitet života, 3. m.	57	57	3.7	3.0	0.74	1.31
Zadovoljstvo zdravljem, 1. m.	60	59	3.0	3.2	0.94	1.07
Zadovoljstvo zdravljem, 3. m.	57	57	3.8	3.1	0.80	0.96
Fizički domen, 1. m.	60	59	13.2	13.3	2.50	2.16
Fizički domen, 3. m.	57	57	15.3	13.4	2.24	2.00
Psihički domen, 1. m.	60	59	12.3	13.2	2.70	2.29
Psihički domen, 3. m.	57	57	15.4	13.6	1.81	2.08
Socijalni domen, 1. m.	60	59	11.2	10.9	3.46	3.16
Socijalni domen, 3. m.	57	57	13.5	11.3	2.77	2.69
Domen iz okruženja, 1. m.	60	59	13.6	12.7	2.69	2.24
Domen iz okruženja, 3. m.	57	57	15.3	13.0	2.18	2.16

Prema rezultatima u tabeli 17. vidimo da tretmanska grupa ima veće aritmetičke sredine kod trećeg merenja od kontrolne grupe, na svim podskalama kvaliteta života. Takođe vidimo da je u tretmanskoj grupi došlo do porasta aritmetičkih sredina u svim domenima kvaliteta života, što nije slučaj u kontrolnoj grupi. Ovakvi rezultati govore o potencijalnom efektu tretmana, koji će biti testiran daljim analizama.

U tabeli 18. su prikazane aritmetičke sredine i standardne devijacije za dve čestice koje mere opšti kvalitet života i zadovoljstvo zdravljem, a u tabeli 19. su prikazane aritmetičke sredine i standardne devijacije izmerene kod trećeg merenja, za sve podskale kvaliteta života, u zavisnosti od grupe i antipsihotika koji ispitanici uzimaju.

Tabela 18. Aritmetičke sredine i standardne devijacije na prve dve čestice skale kvaliteta života u zavisnosti od grupe i korišćenog antipsihotika (treće merenje)

Grupa		Opšti kvalitet života			Zadovoljstvo zdravljem		
		M	SD	N	M	SD	N
Tretmanska	Olanzapin	3.7	0.56	19	3.7	0.73	19
	Risperidon	3.7	0.89	18	4.0	0.91	18
	Aripiprazol	3.6	0.75	20	3.8	0.77	20
	Ukupno	3.7	0.74	57	3.8	0.80	57
Kontrolna	Olanzapin	2.4	1.29	18	3.2	1.15	18
	Risperidon	3.3	1.63	19	3.1	1.08	19
	Aripiprazol	3.2	0.71	19	3.2	0.69	19
	Ukupno	3.0	1.31	56	3.1	0.97	56
Ukupno	Olanzapin	3.1	1.19	37	3.5	0.99	37
	Risperidon	3.5	1.33	37	3.5	1.10	37
	Aripiprazol	3.4	0.75	39	3.5	0.79	39
	Ukupno	3.3	1.11	113	3.5	0.96	113

Tabela 19. Aritmetičke sredine i standardne devijacije na podskalama kvaliteta života u zavisnosti od grupe i korišćenog antipsihotika (treće merenje)

Grupa		Fizički domen			Psihički domen			Socijalni domen			Domen iz okruženja		
		M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N
Tretmanska	Olanzapin	15.6	2.06	19	15.3	1.76	19	13.2	2.88	19	15.1	2.54	19
	Risperidon	15.1	2.65	18	15.1	2.11	18	13.9	3.11	18	15.1	2.19	18
	Aripiprazol	15.1	2.08	20	15.7	1.62	20	13.5	2.40	20	15.6	1.86	20
	Ukupno	15.3	2.24	57	15.4	1.81	57	13.5	2.77	57	15.3	2.18	57
Kontrolna	Olanzapin	13.4	2.30	18	14.2	2.03	18	11.4	2.79	18	13.1	1.85	18
	Risperidon	13.1	1.81	19	13.6	2.10	19	11.2	2.09	19	13.3	2.46	19
	Aripiprazol	13.6	2.01	19	13.1	2.14	19	11.4	3.25	19	12.6	2.24	19
	Ukupno	13.3	2.01	56	13.6	2.10	56	11.3	2.70	56	13.0	2.18	56
Ukupno	Olanzapin	14.5	2.41	37	14.8	1.95	37	12.3	2.94	37	14.1	2.43	37
	Risperidon	14.1	2.45	37	14.3	2.22	37	12.5	2.95	37	14.2	2.48	37
	Aripiprazol	14.4	2.17	39	14.4	2.30	39	12.4	3.00	39	14.1	2.53	39
	Ukupno	14.3	2.33	113	14.5	2.15	113	12.4	2.94	113	14.1	2.46	113

#### 4.4.2. Opšti kvalitet života

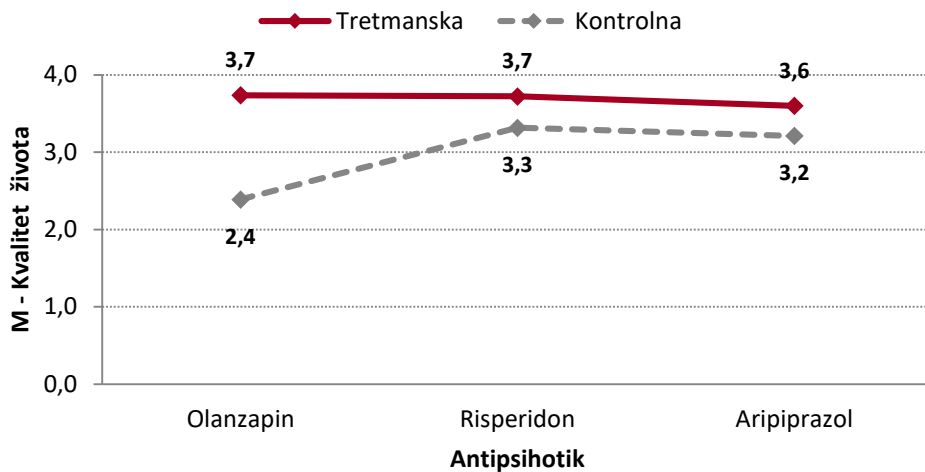
Da proverimo da li postoji glavni efekat tretmana vortioksetinom, glavni efekat vrste antipsihotika kao i njihova interakcija na opšti kvalitet života. Kao i kod prethodnih problema, sprovedena je faktorijalna analiza kovarijanse sa rezultatima prvog merenja kao kovarijatom.

Rezultati su prikazani tabelom 20.

Tabela 20. Analiza kovarijanse – testiranje glavnih efekata tretmana vortioksetinom, vrste antipsihotika te njihove interakcije na opšti kvalitet života

	SS	df	MS	F	p	Parc. Eta kvadrat
Opšti kvalitet života, 1. m.	78.613	1	78.613	225.074	.000	.680
Grupa	11.293	1	11.293	32.333	.000	.234
Antipsihotik	.442	2	.221	.633	.533	.012
Grupa * Antipsihotik	2.346	2	1.173	3.358	.039	.060
Greška	37.023	106	.349			
Ukupno	1397.00	113				
Korigovano ukupno	139.221	112				

Prema tabeli 20. vidimo da postoji statistički značajan efekat tretmana vortioksetinom ( $F=32.333$ ,  $p<.001$ ) dok vrsta antipsihotika kojeg ispitanici uzimaju nema statistički značajan efekat na opšti kvalitet života ( $F=0.633$ ,  $p>.05$ ). Glavni efekat tretmana vortioksetinom je manji do umeren ( $\eta^2=.234$ ). Prema aritmetičkim sredinama u tabeli 18. vidimo da tretmanska grupa kod trećeg merenja ( $M=3,7$ ) postiže veće rezultate na čestici koja meri opšti kvalitet života od kontrolne grupe ( $M=3,0$ ). Drugim rečima, ispitanici koji su dobijali vortioksetin prijavljuju veći nivo opšteg kvaliteta života kod trećeg merenja od ispitanika koji nisu bili pod tim tretmanom. Interakcija tretmana i vrste antipsihotika je statistički značajna, ali sa veoma blagim efektom ( $F=3,358$ ,  $p<.05$ ;  $\eta^2=.060$ ). Smer interakcije je prikazan grafikonom 11.



Grafikon 11. Prikaz aritmetičkih sredina opšteg kvaliteta života u kontrolnoj i tretmanskoj grupi, u zavisnosti od vrste antipsihotika

Iako je efekat interakcije tretmana i vrste antipsihotika mali, njegov smer je moguće lako očitati iz grafikona 11. Međutim, vidimo da ispitanici koji uzimaju olanzapin imaju najveći porast u kvalitetu života u tretmanskoj grupi (dok istovremeno u kontrolnoj prijavljuju najmanji kvalitet života). Ispitanici koji uzimaju risperidon i aripiprazol prijavljuju podjednak rast u kvalitetu života ako su dodatno tretirani vortioksetinom.



### 4.4.3. Zadovoljstvo zdravljem

Ista analiza je sprovedena da bi se utvrdilo da li postoji glavni efekat tretmana vortioksetinom, glavni efekat vrste antipsihotika kao i njihova interakcija na zadovoljstvo zdravljem. Rezultati su prikazani u tabeli 21.

Tabela 21. Analiza kovarijanse – testiranje glavnih efekata tretmana vortioksetinom, vrste antipsihotika, te njihove interakcije na zadovoljstvo zdravljem

	SS	df	MS	F	p	Parc. Eta kvadrat
Zadovoljstvo zdravljem, 1. m.	39.146	1	39.146	86.968	.000	.451
Grupa	19.020	1	19.020	42.256	.000	.285
Antipsihotik	.020	2	.010	.022	.979	.000
Grupa * Antipsihotik	1.052	2	.526	1.169	.315	.022
Greška	47.712	106	.450			
Ukupno	1476.00	113				
Korigovano ukupno	102.230	112				

Kada je u pitanju zadovoljstvo zdravljem, vidimo da je samo glavni efekat tretmana vortioksetinom statistički značajan ( $F=42,256$ ,  $p<,001$ ), dok se glavni efekat korišćenog antipsihotika, ni interakcija vrste antipsihotika i tretmana vortioksetinom nisu pokazali statistički značajnim (tabela 20). Efekat je blage do umerene jačine ( $\eta^2=,285$ ). Prema aritmetičkim sredinama u tabeli 18. vidimo da tretmanska grupa ( $M=3,8$ ) postiže značajno veće rezultate na čestici koja meri zadovoljstvo zdravljem od kontrolne grupe ( $M=3,1$ ), što sugeriše da je uzimanje vortioksetina uz redovnu terapiju povezano sa većim zadovoljstvom zdravljem kod ispitanika.

#### 4.4.4. Domeni kvaliteta života

U tabeli 22. prikazani su rezultati analiza kovarijanse koje testiraju glavne efekte tretmana vortiooksetinom i vrste antipsihotika te njihove interakcije u četiri različita domena kvaliteta života.

Tabela 22. Analiza kovarijanse – testiranje glavnih efekata tretmana vortiooksetinom, vrste antipsihotika, te njihove interakcije u četiri domena kvaliteta života

		SS	df	MS	F	p	Parc. Eta kvadrat
Fizički domen	Fizički domen, 1. m.	338.221	1	338.221	223.527	.000	.678
	Grupa	108.942	1	108.942	71.999	.000	.404
	Antipsihotik	3.358	2	1.679	1.110	.333	.021
	Grupa * Antipsihotik	1.569	2	.785	.519	.597	.010
	Greška	160.390	106	1.513			
	Ukupno	23767.184	113				
	Korigovano ukupno	607.896	112				
Psihički domen	Psihički domen, 1. m.	248.199	1	248.199	160.707	.000	.603
	Grupa	158.061	1	158.061	102.343	.000	.491
	Antipsihotik	4.567	2	2.284	1.479	.233	.027
	Grupa * Antipsihotik	.874	2	.437	.283	.754	.005
	Greška	163.708	106	1.544			
	Ukupno	24285.351	113				
	Korigovano ukupno	518.400	112				
Socijalni domen	Socijalni domen, 1. m.	531.669	1	531.669	192.625	.000	.645
	Grupa	94.579	1	94.579	34.266	.000	.244
	Antipsihotik	1.694	2	.847	.307	.736	.006
	Grupa * Antipsihotik	6.865	2	3.432	1.244	.293	.023
	Greška	292.573	106	2.760			
	Ukupno	18412.444	113				
	Korigovano ukupno	968.055	112				
Domen iz okruženja	Domen iz okruženja, 1.m.	320.036	1	320.036	170.066	.000	.616
	Grupa	73.885	1	73.885	39.262	.000	.270
	Antipsihotik	3.771	2	1.886	1.002	.371	.019
	Grupa * Antipsihotik	1.423	2	.711	.378	.686	.007
	Greška	199.475	106	1.882			
	Ukupno	23275.000	113				
	Korigovano ukupno	676.735	112				

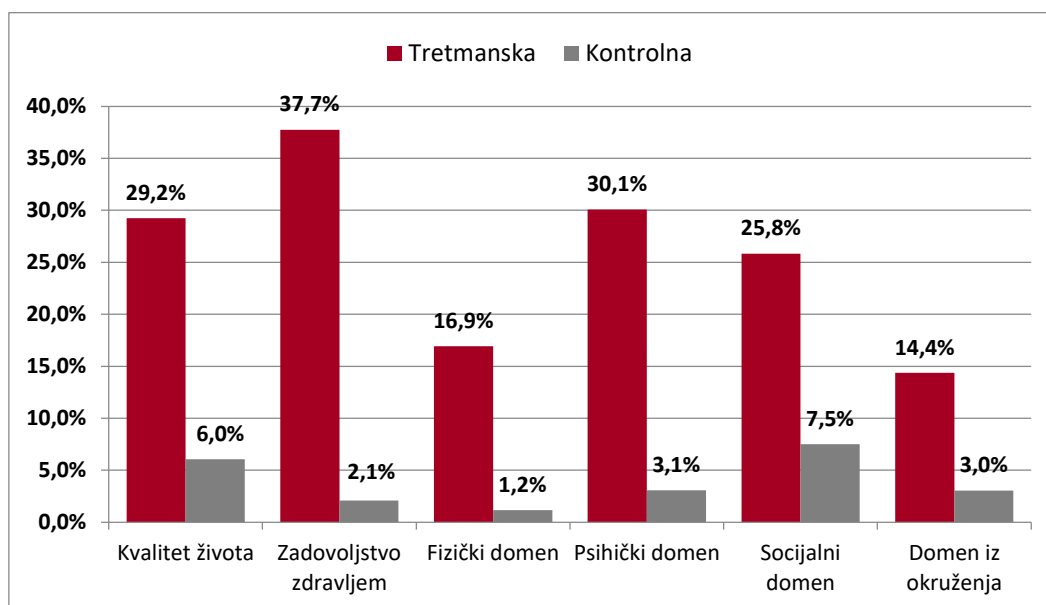
Rezultati u tabeli 22. pokazuju da kada je u pitanju fizički domen kvaliteta života, postoji statistički značajan glavni efekat tretmana vortioksetinom ( $F=71,999$ ,  $p<,001$ ), dok se glavni efekat korišćenog antipsihotika, ni interakcija vrste antipsihotika i tretmana vortioksetinom nisu pokazali statistički značajnima. Efekat je umerene jačine ( $\eta^2=,404$ ), a prema aritmetičkim sredinama u tabeli 19. se vidi da tretmanska grupa ( $M=15,3$ ) postiže značajno veće rezultate na podskali koja meri fizički domen kvaliteta života od kontrolne grupe ( $M=13,3$ ). Takvi rezultati sugerišu da su ispitanici koji uzimaju vortioksetin zadovoljniji fizičkim domenom svog života. Slični rezultati dobijeni su i kada je u pitanju psihički domen kvaliteta života. I ovde postoji statistički značajan glavni efekat tretmana vortioksetinom ( $F=102.343$ ,  $p<,001$ ), dok se glavni efekat korišćenog antipsihotika, ni interakcija vrste antipsihotika i tretmana vortioksetinom nisu pokazali statistički značajnima. Efekat je umerene jačine ( $\eta^2=,491$ ), a prema aritmetičkim sredinama u tabeli 19. se vidi da tretmanska grupa ( $M=15,4$ ) postiže značajno veće rezultate na podskali koja meri fizički domen kvaliteta života od kontrolne grupe ( $M=13,6$ ). To bi značilo da ispitanici koji su na tretmanu vortioksetinom pokazuju veće nivoe psihičkog blagostanja u životu.

Ispitanici na tretmanu vortioksetinom su takođe zadovoljniji i socijalnim domenom svog života. U tabeli 22. vidimo da postoji statistički značajan glavni efekat tretmana vortioksetinom ( $F=34.266$ ,  $p<,001$ ), a glavni efekat korišćenog antipsihotika ni interakcija vrste antipsihotika i tretmana vortioksetinom nisu statistički značajni. Efekat je slabije jačine ( $\eta^2=,244$ ). Prema aritmetičkim sredinama u tabeli 19. vidimo da tretmanska grupa ( $M=13,5$ ) postiže značajno veće rezultate na podskali koja meri fizički domen kvaliteta života od kontrolne grupe ( $M=11,3$ ). Dobijeni rezultati sugerišu da su ispitanici na tretmanu vortioksetinom zadovoljniji socijalnim domenom svog života.

Na kraju, slični rezultati su dobijeni kad je u pitanju domen iz okruženja u vezi sa kvalitetom života. Takođe postoji statistički značajan glavni efekat tretmana vortioksetinom ( $F=39.262$ ,  $p<,001$ ), a glavni efekat korišćenog antipsihotika ni interakcija između vrste antipsihotika i tretmana vortioksetinom nisu statistički značajni. Efekat je nešto slabije jačine ( $\eta^2=,270$ ), a prema aritmetičkim sredinama u tabeli 19. vidimo da tretmanska grupa ( $M=15,3$ ) postiže značajno veće rezultate na podskali koja meri fizički domen kvaliteta života od kontrolne grupe ( $M=13,0$ ). Iako se može činiti da deluje da zadovoljstvo okolinom nije povezano sa tretmanom koji ispitanici primaju, nije neobično da veći nivoui kvaliteta života u nekim domenima, povećavaju zadovoljstvo ispitanika, a time i kvalitet života u drugim domenima.

Na kraju možemo zaključiti da su sve tri hipoteze istraživanja potvrđene, odnosno da postoji značajno pozitivna veza između korišćenja vortiooksetina sa kognitivnim funkcionisanjem, značajno negativna veza između korišćenja vortiooksetina i depresivnih simptoma te anhedonije, kao i značajno pozitivna veza između korišćenja vortiooksetina i kvaliteta života obolelih od shizofrenije.

Prosečni procenti promene za sve varijable kvaliteta života, između prvog i trećeg merenja za tretmansku i kontrolnu grupu, prikazani su na grafikonu 12.



\* pozitivni procenat označava porast kvaliteta života

Grafikon 12. Prosečni procenti promene za sve varijable kvaliteta života, između prvog i trećeg merenja za tretmansku i kontrolnu grupu

Prema grafikonu 12. vidimo da postoji porast na svim domenima kvaliteta života, ali je taj porast značajno veći u tretmanskoj grupi nego u kontrolnoj. Ispitanici procenjuju da je ukupan kvalitet života prosečno 29,2% veći nego u prvom merenju, rezultat zadovoljstva zdravljem je porastao za prosečno 37,7%, rezultat na skali fizičkog domena u proseku 16,9%, rezultat na psihičkom domenu prosečno 30,1%, rezultat na socijalnom domenu 25,8%, a rezultat na domenu okruženja 14,4% u odnosu na prvo merenje.

## 5. DISKUSIJA

Kao što je prethodno opisano, shizofrenija utiče na kogniciju, emocije i ponašanje (186). Poremećaj kognitivnog funkcionisanja često se javlja već i pre pojave pozitivnih simptoma shizofrenije (1) te tokom cele bolesti uz oscilacije intenziteta (95). Vortioksetin, multimodalni serotoninergički antidepresiv, se pokazao kao prvi antidepresiv koji ima efekat i na afekt i na kogniciju (167). Jako je malo istraživanja koja ispituju njegovu efikasnost na kognitivne i druge funkcije kod ovakvih bolesnika (182).

Kognitivni deficiti u shizofreniji kvalitativno su slični kognitivnim deficitima u afektivnim poremećajima. Oni su klinički relevantne karakteristike i shizofrenije i depresije, ali je dostupno malo komparativnih podataka o promenama u oba poremećaja (254) pa zato postoji opravdana pretpostavka da ako vortioksetin ima efekat na jedno, imaće i na drugo (88). U globalu, možemo reći da su rezultati ovog istraživanja velikim delom to i potvrdili.

Ovo istraživanje je prvenstveno imalo za cilj da ispita tri glavna problema: povezanost upotrebe vortioksetina i kognitivne efikasnosti, povezanost upotrebe vortioksetina sa depresivnim i anhedoničnim simptomima te konačno povezanost upotrebe vortioksetina i kvaliteta života kod bolesnika sa shizofrenijom. U nastavku ćemo diskutovati o rezultatima dobijenim za svaki od ovih problema.

## 5.1. Sociodemografski podaci

U istraživanju je početno učestvovalo 120 ispitanika. Ukupno šest ispitanika je odustalo nakon prvog merenja, tri iz tretmanske i tri iz kontrolne grupe. Naposljetku je i u tretmanskoj i u kontrolnoj grupi bilo 57 ispitanika. Ukupno 38 ispitanika, od onih koji su ostali u istraživanju, je od pre primalo terapiju olanzapinom, 37 risperidonom i 39 aripiprazolom. Raspon uzrasta ispitanika se kretao od 21 do 50 godina, sa prosekom od 37 godina ( $sd=7,88$ ). Prosečni uzrast bolesti je iznosio  $M=21,8$  godina ( $sd=3,54$ ), a svi ispitanici su oboleli u uzrastu između 15 i 33 godine. Ispitanici su bili hospitalizovani između 1 i 11 puta, a prosečan broj hospitalizacija po ispitaniku je iznosio  $M=5$  ( $sd=2,25$ ).

U istraživanju je učestvovalo 70 (58%) muškaraca i 50 (42%) žena. Većina ispitanika (63%) ima završenu srednju školu. 26% ih ima više ili visoko obrazovanje, a preostalih 12% je završilo osnovnu školu ili niže. Indeksi akademskog postignuća mogu identifikovati premorbidnu kognitivnu disfunkciju među pojedincima koji su ranjivi na shizofreniju, potencijalno pomažući ranoj identifikaciji rizika u populaciji (255).

Ukupno 63% ispitanika je nezaposleno odnosno 37% je u radnom odnosu. Podaci iz centralne i istočne Evrope su manji u odnosu na naše rezultate i iznose 20% (256). Većina ih nije u braku (74%) i nema dece (77%). Dobijeni rezultati su slični rezultatima iz literature (257).

Kod 61% ispitanika postoji porodični hereditet. Porodična istorija shizofrenije je povezana sa većim rizikom od razvoja shizofrenije. Naslednost i faktori sredine čine polovinu fenotipske varijanse shizofrenije. Prijavljena je jaka porodična agregacija shizofrenije, ali postoji nesigurnost u pogledu stepena genetskog doprinosa fenotipskoj varijansi bolesti (258).

Ukupno 22% ispitanika je imalo barem jedan pokušaj samoubistva. Pokušaj samoubistva je čest kod bolesnika sa shizofrenijom i kreće se od 20 do 40% prema podacima iz literature. Samoubistvo je najveći faktor koji doprinosi smanjenju životnog veka kod bolesnika sa shizofrenijom. Demografski i psihosocijalni faktori koji povećavaju rizik od samoubistva kod bolesnika sa shizofrenijom uključuju mlađe godine, muškarce, neoženjene, samce, nezaposlene, inteligentne, dobro školovane, loše funkcionisanje na poslu i pristup smrtonosnim sredstvima, kao što je vatreno oružje. Tokom prve decenije svog poremećaja, bolesnici sa shizofrenijom su pod značajno povećanim rizikom od samoubistva, iako su i dalje izloženi povećanom riziku od samoubistva tokom svog života sa periodima pogoršanja ili poboljšanja (259).

## **5.2. Povezanost upotrebe vortiooksetina i kognitivne efikasnosti kod bolesnika sa shizofrenijom**

U ovom istraživanju uključene su četiri mere kognitivne efikasnosti obolelih od shizofrenije: logičko pamćenje i vidna reprodukcija kao subskale Wechlerovog testa pamćenja za odrasle, Test mini-mentalnog stanja (MMSE) i Montrealska kognitivna procena (MoCa).

Prema deskriptivnim podacima rezultati su već pokazali povećanje rezultata na sve četiri mere kognitivnog funkcionisanja u različitim vremenskim tačkama. Tretmanska i kontrolna grupa su bile inicijalno izjednačene na svim varijablama uz blago manje rezultate tretmanske grupe. Rezultati tretmanske grupe bili su nešto čak i manji u prvom merenju na svim skalama. U poslednjem merenju zabeleženo je da je došlo do poboljšanja rezultata na nivou statističke značajnosti u kognitivnim funkcijama na svim merenjima, kod ispitanika koji su uzimali vortiooksetin, dok kod ispitanika koji su bili samo na uobičajenoj terapiji antipsihoticima, takvo poboljšanje nije zabeleženo. MMSE i MoCa test primenjeni su tri puta, jednom pre početka tretmana te dva puta nakon uvođenja vortiooksetina u tretmanskoj grupi. Na tim varijablama se pokazao kontinuiran rast prosečnih rezultata u kognitivnom funkcionisanju u grupi koja je uzimala vortiooksetin, dok su rezultati u kontrolnoj grupi, kroz sva tri merenja ostali stabilni. Primenjene faktorijalne analize kovarijanse su dodatno potvrdile značajne glavne efekte na svim varijablama kognitivnog funkcionisanja. Drugim rečima, ispitanici koji su koristili vortiooksetin pokazuju kontinuirano poboljšanje na svim merama kognitivnog funkcionisanja: logičkom pamćenju, vidnoj reprodukciji te MMSE i MoCa testu koji mere pažnju, dugoročno i kratkoročno pamćenje, razumevanje te obradu vizuelnih i zvučnih informacija, jezika i govora. Takvo poboljšanje, istovremeno, nije zabeleženo kod ispitanika koji nisu uzimali vortiooksetin, nego samo uobičajenu terapiju antipsihotika. Kod njih je došlo do blagog porasta u logičkom pamćenju, dok je kod testa vidne reprodukcije zabeležen blagi pad prosečnog rezultata. Na varijablama kod kojih postoje tri merenja (MMSE i MoCa) vidimo kontinuiran rast prosečnih rezultata u tretmanskoj grupi, te stabilne rezultate u kontrolnoj grupi.

Ovakvi rezultati se poklapaju sa najnovijim otkrićima o efektima vortiooksetina na kogniciju. Jedino dosadašnje istraživanje efekata vortiooksetina na kogniciju kod bolesnika sa shizofrenijom bila je nedavna pilot-studija (182). U njihovo istraživanje uključeno je 20 bolesnika sa shizofrenijom, u prosečnom uzrastu od 41 godine. Svi ispitanici bili su tretirani klopazinom. Testirani su na tri testa kognitivnih funkcija: Wisconsin testu razvrstavanja kartica, Testu verbalne fluentnosti i Stroop testu. Rezultati su pokazali statistički značajna poboljšanja

na Stroop testu i Testu verbalne fluentnosti, a autori su zaključili da je vortiooksetin potencijalno obećavajući tretman za kognitivne deficite kod shizofrenije.

Za razliku od samo jednog takvog istraživanja kod shizofrenije, vortiooksetin je istražen kod kognitivne disfunkcije kod bolesnika sa depresijom. Istraživanja kognitivnog funkcionisanja kod bolesnika koji pate od velike depresije sa smanjenjem kognitivnih funkcija, potvrđuju efekte vortiooksetina na kogniciju, nezavisno od njegovog efekta na depresivne simptome. Vortiooksetin je za sada jedini licencirani lek koji je predložen kao prikladna opcija za lečenje kognitivnih simptoma kod depresije. Primer takvog istraživanja je metaanaliza na tri randomizovane, dvostruko slepe i placebo kontrolisane studije (260).

Mera kognitivnog funkcionisanja u istraživanjima je bio rezultat na Testu supstitucije digitalnih simbola (Digit Symbol Substitution Test, DSST). Rezultat na tom testu se u svim istraživanjima značajno povećao kod ispitanika koji su koristili vortiooksetin, nezavisno od depresivnih simptoma u poređenju sa grupama koje su uzimale placebo.

Kada govorimo o specifičnim varijablama korišćenim kao mere kognitivnih funkcija, tretman vortiooksetinom objašnjava umeren deo varijanse promene kod logičkog pamćenja. Na temelju dobijenih rezultata, logičko pamćenje se u proseku poboljšalo za trećinu u odnosu na prvo merenje. Iako se taj podatak čini relativno visok, neki ispitanici su imali jako niske inicijalne rezultate, pa je čak i malo poboljšanje dovelo do visokog procenta poboljšanja (npr. ako je neki ispitanik imao rešen samo jedan zadatak u prvom merenju, a dva u drugom merenju, već govorimo o stoprocentnom poboljšanju koje doprinosi visokom prosečnom poboljšanju). Štaviše, vidna reprodukcija se nešto manje poboljšala, ali prema analizi kovarijanse, tretman vortiooksetinom objašnjava nešto veći, no i dalje umeren deo varijanse tog poboljšanja. Još je jači efekat tretmana vortiooksetinom zabeležen kada je u pitanju MMSE test, iako su se rezultati na ovom testu, posle tretmana, popravili manje od petine početnih rezultata. Konačno, rezultati na MoCa testu su, u tretmanskoj grupi, porasli za oko petinu od početnih rezultata, što je na nivou statističke značajnosti, a ovde je tretman vortiooksetinom, kad se antipsihotik i inicijalne razlike pre tretmana drže pod kontrolom, objasnio umeren deo varijanse razlike između kontrolne i tretmanske grupe.

Uopšte, ovakvi nalazi se podudaraju sa dosadašnjim nalazima da vortiooksetin ima pozitivan efekat na kogniciju kod bolesnika sa shizofrenijom. Pošto u literaturi nema ovakvih konkretnih poređenja, možemo reći i da dobijeni rezultati postavljaju dobar temelj za dalja naučna



istraživanja te imaju potencijalno vredan praktični doprinos za dalji tretman shizofrenije sa kognitivnim disfunkcijama.

Međutim, ove rezultate treba posmatrati u svetlu značajne kognitivne disfunkcije. Na početku studije, ispitanici su imali nizak MMSE, između 18 i 20. Istraživanja drugih autora kod shizofrenije su pokazala takođe manje vrednosti MMSE u poređenju sa opštom populacijom, mada ne u tolikoj meri. Npr., prosečne vrednosti MMSE su bile oko 27 kod bolesnika nešto starijih od naših (261). U ovom je istraživanju veći MMSE bio povezan sa većim obrazovanjem, pri čemu je kod navedene studije oko polovina ispitanika imala veći nivo obrazovanja od srednje škole (engl. „highschool”), dok je u našem uzorku ovakvih bolesnika bila samo četvrtina (261). U drugom istraživanju, na manjem broju ispitanika, prosečne vrednosti MMSE su bile 27, a kod bolesnika sličnog uzrasta i edukativnog statusa kao naših (259). U ovom su istraživanju vrednosti MoCA bile manje nego MMSE, te su u proseku iznosile 22.53 (262), dok su u našem istraživanju bile na početku prosečno 17.8. Međutim, rezultati, donekle uporedivi sa našima, su bili kod hronično institucionalizovanih bolesnika prosečnog uzrasta oko 56 godina, koji su imali prosečni MMSE oko 22, sa rasponom od 11 do 30 (263). U ovom istraživanju je takođe utvrđena povezanost ukupnog skora MMSE sa nivoom obrazovanja, kao najvećim izvorom razlika, a zatim i negativne povezanosti sa dužinom hospitalizacije (263). Drugo istraživanje, ali kod još starijih bolesnika sa shizofrenijom, je izmerila da je MMSE u bolesnika prosečnog uzrasta od 66 godina bez simptoma depresije bio 19.5, a sa simptomima depresije 21.1, što su vrednosti uporedive sa našim rezultatima (264).

Nadalje, naši pacijenti su imali veoma niske skorove na MoCA, prosečno 17.8 na početku, a za ovu se skalu navodi da vrednosti niže od 25 označavaju kognitivno oštećenje (265). Od ukupno 77 osoba sa psihotičnim poremećajima 25.9% je imalo MoCA vrednosti 19, 46.7% između 20 i 26, a ostatak 27 i više (266).

Ključno je pitanje zbog čega su naši bolesnici, koji su, prema njihovim PANSS vrednostima, bili u remisiji ili su imali blage simptome, imali ovako umereno kognitivno oštećenje. Jedan od mogućih razloga za ovakve rezultate kod naših bolesnika može biti pandemija COVID-19. U literaturi je malo istraživanja na ovu temu, u stvari, pronašli smo samo dva. Prvo je istraživanje utvrdilo da se kod bolesnika sa shizofrenijom pogoršava kognitivno prilagođavanje (eng. „cognitive coping”) između aprila 2020. i novembra 2020 (267). Drugo je istraživanje utvrdilo pogoršanje kod većine kognitivnih domena, a prema njihovim izjavama dobijenim putem anonimnih onlajn anketa tokom „lokdauna” (268). U ovom istraživanju su bolesnici bili podeljeni na grupu anksioznih/depresivnih, te bipolarnih poremećaja iz spektra shizofrenije,

gde je druga grupa iznosila teža kognitivna oštećenja povezana sa pandemijom (268). Depresivni i negativni simptomi su bili povezani sa kognitivnom disfunkcijom (268). Jedno je istraživanje pokazalo porast osećanja dobrog stanja, ali i uzimanja supstanci, kod psihijatrijskih bolesnika uključujući i one bolesnike sa shizofrenijom, u poređenju sa periodom pre pandemije (269). Međutim, ovo je istraživanje sprovedeno na samom početku pandemije (aprila do juna 2020.) i nije obuhvatalo kognitivne aspekte (269).

Drugi mogući razlog koji može objasniti niske početne rezultate na testovima MoCa-e i MMSE-a je taj da u naše istraživanje su bili uključeni bolesnici sa shizofrenijom koji su imali kognitivne simptome na osnov kliničke procene te kriterijuma uključenja i kriterijuma isključenja. Njihovi niži rezultati na testovima mogu da ukažu na nisku kognitivnu rezervu i neurorazvojne abnormalnosti koji mogu značajno doprineti ovakvim rezultatima. Između ostalog razlog tome može biti i kompleksna etiologija shizofrenije i podložne neurorazvojne abnormalnosti u razvoju shizofrenije (270).

Neurorazvojne abnormalnosti i kognitivna rezerva su povezani i važni su koncepti za razumevanje pada kognitivnih domena kod bolesnika sa shizofrenijom. Neurorazvojne abnormalnosti povezane sa shizofrenijom imaju dubok negativan efekat na moždanu i kognitivnu rezervu (271).

Obrazovanje, životni stil, mentalna i fizička aktivnost mogu modifikovati kognitivnu rezervu preko neuroplastičnosti humanog neuronalnog sistema tokom celog života. (272). U obolelih od shizofrenije i moždana i kognitivna rezerva mogu biti snižene zbog posledica abnormalnog neurorazvoja (273). Studije sprovedene kod različitih populacija bolesnika sa shizofrenijom otkrile su da na MMSE rezultate utiču sociodemografski faktori poput uzrasta, pola i obrazovanja. Od ostalih kliničkih faktora navode se dužina hospitalizacije, vrsta antipsihotika te konzumacija alkohola i pušenje (274). Studija koja ispituje povezanost PANSS-a sa nižim rezultatima na MoCa testu objašnjava niže rezultate na MoCa sa dominacijom negativnih simptoma unutar PANSS-a (275, 276).

Sociodemografski podaci naših bolesnika uključenih u istraživanje govore da je učestvovalo 70 (58%) muškaraca i 50 (42%) žena. Raspon uzrasta ispitanika se kreće od 21 do 50 godina starosti, sa prosekom od 37 godina. Većina ispitanika (63%) ima završeno srednjoškolsko obrazovanje. 26% ispitanika ima više ili visoko obrazovanje, a preostalih 12% je završilo osnovnu školu ili ima niže obrazovanje. Većina bolesnika do sada ima višestruke hospitalizacije (do 11, a prosečan broj hospitalizacija po ispitaniku iznosio je  $M=5$ ) i većina ima anamnestički

podatak o ranom početku shizofrenije u uzrastu između 15 i 33 godine. Prosečni uzrast oboljenja je bio 21,8 godina. Lečeni su različitim antipsihoticima kroz dugi period.

Naši bolesnici koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem imaju zajedničku stresnu okolnost odnosno trenutnu svetsku pandemiju, višestruko bolničko lečenje, dugogodišnje tretmane različitim antipsihoticima, srednje obrazovanje, rani početak oboljenja i s obzirom na nisku kognitivnu rezervu i podložnost neurorazvojnim abnormalnostima koje kao značajan aspekt kompleksne etiologije shizofrenije doprinose sniženoj kognitivnoj rezervi bolesnika uključenih u naše istraživanje govori u prilog nižim rezultatima na MoCa-i i MMSE-u.

S obzirom da ovo istraživanje ima svoja ograničenja i nije bilo dizajnirano da se istražuje korelacija PANNS-a sa skrining testovima, preporučuju se daljnje studije za istraživanje korelacije PANSS-a sa MoCa i MMSE testovima kod bolesnika sa shizofrenijom uz odgovarajuće neuropsihološke baterije.

Iako ovo nije bila glavna tema ovog istraživanja, takođe su se proverili i glavni efekti različitih antipsihotika na kognitivno funkcionisanje kod bolesnika sa shizofrenijom. Kada je reč o logičkom pamćenju, različiti antipsihotici nisu imali značajno različit efekat na njega. Sa druge strane, pronađene su značajne razlike između bolesnika koji su uzimali različite antipsihotike u vidnoj reprodukciji te na MoCa i MMSE testu. U sva tri slučaja, bolesnici na olanzapinu pokazuju najbolje kognitivne funkcije (277), dok bolesnici na risperidonu pokazuju najslabije. Međutim, ono što je važno naglasiti je da su sva tri efekata relativno niska. Iako blagi efekti različitih antipsihotika kod bolesnika sa shizofrenijom nisu neuobičajeni u literaturi (278).

Metaanaliza upoređujućih efekata potkategorija atipičnih antipsihotičkih lekova na kogniciju kod shizofrenije korišćenjem metaanalitičkog pristupa pokazala je da većinom nema razlike u efektu različitih antipsihotika na kognitivno funkcioniranje. Tipični antipsihotici dovode do promena kognitivnih funkcija (279).

Međutim, oni su obuhvatili radove koji su merili efekte pojedinih antipsihotika na kognitivno funkcionisanje po istraživanju, odnosno u njihovoj analizi. Ne postoji rad koji je direktno upoređivao grupe bolesnika na različitim antipsihoticima kao u ovom istraživanju. Takođe, pregledom literature moguće je naći radove kojima se upoređuju efekti na kogniciju različitih tipova antipsihotika, poput poređenja tipičnih i atipičnih (280) no ne i direktna poređenja različitih atipičnih antipsihotika.

Treba imati na umu da ovo istraživanje nije bilo primarno dizajnirano kako bi se testirala razlika u efektu pojedinih antipsihotika te da ne postoji prettestiranje ispitanika koje daje rezultate

kognitivnog funkcionisanja pre njihovog korišćenja. Svi ispitanici su već bili na antipsihotičnoj terapiji kada im se dodao ili nije dodao tretman vortiooksetinom. To znači da postoji mogućnost da grupe ispitanika koje su uzimale različite antipsihotike, već u početku nisu bile izjednačene po kognitivnim funkcijama te da se antipsihotik određivao prema simptomima. Zato je ovaj nalaz o glavnom efektu antipsihotika na kognitivne funkcije, iako se radi o veoma niskim efektima, potrebno uzeti sa dozom opreza.

Zanimljivi rezultati su dobijeni prilikom testiranja interakcija između tretmana vortiooksetinom i pojedinog antipsihotika. Statistički značajne interakcije dobijene su kod testiranja logičkog pamćenja, vidne reprodukcije kao i na rezultatu MMSE testa. Sve tri interakcije imaju male jačine efekta, ipak ne treba ih posve zanemariti. Rezultati o interakcijama, pre svega daju temelj za buduća istraživanja u kojima bi ih bilo poželjno detaljnije ispitati.

U prvom slučaju (logičkog pamćenja) pokazalo se da je najefektnija kombinacija aripiprazola i vortiooksetina jer su ispitanici kod te kombinacije postizali najbolje rezultate u završnom merenju. Istovremeno, logičko pamćenje kod bolesnika koji su uzimali olanzapin se minimalno popravilo sa uvođenjem vortiooksetina. Nadalje, kada je bila u pitanju vidna reprodukcija, dobijeni rezultati su suprotni prethodno navedenima: ispitanici na aripiprazolu su čak imali i nešto manje rezultate nakon uvođenja vortiooksetina, dok je najveći porast u vidnoj reprodukciji, u tretmanskoj grupi, pronađen kod bolesnika tretiranih risperidonom. Rezultat na MMSE skali je, uvođenjem vortiooksetina, najviše porastao, u odnosu na kontrolnu grupu, kod bolesnika koji su bili tretirani olanzapinom, a najmanje kod onih tretiranih aripiprazolom. Ali, kao što je navedeno, u sva tri slučaja se radi o veoma malim interakcijskim efektima te zbog moguće inicijalne neizjednačenosti ispitanika u grupama koje su uzimale različite antipsihotike, kao i malog uzorka, ove rezultate treba uzimati sa oprezom.

Međutim, uprkos tome, nismo ni očekivali konzistentno veći efekat jednog antipsihotika na kogniciju u kombinaciji sa vortiooksetinom, u odnosu na druge antipsihotike. Međutim, najveća metaanaliza je pokazala do sada da, kao i većina ostalih antipsihotika, olanzapin i risperidon imaju povoljan efekat na kognitivne funkcije, no svaki antipsihotik je pokazao specifičan efekat samo na pojedine, i to na veoma različite domene kognicije (192). Pri tome je olanzapin imao bolji efekat od drugih antipsihotika na opštu kogniciju, egzekutivne funkcije i brzinu procesuiranja, a risperidon na takođe egzekutivne funkcije, pamćenje i verbalno učenje, dok aripiprazol nije bio obuhvaćen ovim istraživanjem (192). Pretraživanjem literature nismo našli metaanalizu efekata antipsihotika na kognitivne funkcije koja bi uključivala aripiprazol. U nekoliko manjih istraživanja aripiprazol je, npr. imao sličan efekat na kognitivne funkcije kao

risperidon, uz bolji efekat od risperidona na brzinu procesuiranja kod bolesnika sa shizofrenijom (281), ali nije imao efekta ni na jednu kognitivnu funkciju kod bolesnika sa prvom psihozom (282).

Ovako različiti rezultati mogu proizlaziti iz različitih molekularnih efekata antipsihotika, u kombinaciji sa onima kod vortiooksetina. Npr., i vortiooksetin i aripiprazol imaju parcijalni agonistički efekat na serotoninske 5HT1A receptore, što može biti povoljno kod logičnog pamćenja, ali kod npr. vidne reprodukcije može biti i nepovoljno. U teoriji to možda može dovesti do prekomerne stimulacije ovih receptora. S druge strane, olanzapin ima antiholinergički efekat, dok vortiooksetin u animalnom modelu dovodi do (doduše prolaznog) porasta acetilholina u hipokampusu te ublažava antiholinergičke efekte, poboljšava pamćenje objekata i socijalno pamćenje, ali ne i pažnju (283). S druge strane, risperidon nema ni antiholinergičkog efekta, a ni ne utiče na 5HT1A receptore. Risperidon ima, a za razliku od olanzapina i aripiprazola, relativno snažan antagonistički efekat na D2 receptore, ali i na 5HT2A receptore, pa je moguće da dolazi do farmakodinamičke reakcije i na ovim nivoima. U svakom slučaju je, barem prema našim rezultatima, manje bitno, a u slučaju rezultata na MMSE, a pogotovo MoCA; čak i nebitno koje antipsihotike su ispitanici dobijali jer je najveći deo varijanse proizlazio iz terapije vortiooksetinom.

### **5.3. Povezanost upotrebe vortioksetina i depresivnih simptoma te fizičke i socijalne anhedonije kod bolesnika sa shizofrenijom**

Inicijalni rezultati sugerišu da ispitanici iz tretmanske grupe pokazuju nešto veće nivoe depresivnih simptoma od ispitanika iz kontrolne grupe u prvom merenju. U poslednjem, trećem merenju, se ova situacija promenila pa su ispitanici iz tretmanske grupe imali manje rezultate na depresivnim simptomima od ispitanika iz kontrolne grupe. Grupe su bile inicijalno izjednačene kad je u pitanju fizička i socijalna anhedonija, a rezultat opada u trećem merenju i to samo u tretmanskoj grupi. Zato su već deskriptivni rezultati ukazali na verovatan efekat vortioksetina na depresivne simptome kao i na fizičku i socijalnu anhedoniju kod obolelih od shizofrenije.

#### **5.3.1. Depresivni simptomi**

Sve tri sprovedene analize kovarijanse pokazale su statistički značajne glavne efekte tretmana vortioksetinom na depresivne simptome (1. depresivno raspoloženje, 2. beznadnost, 3. samoomalovažavanje, 4. osećaj krivice, 5. patološka krivica, 6. jutarnje depresivno raspoloženje, 7. rano buđenje, 8. samoubistvo, 9. uočeni depresivni simptomi) te fizičku i socijalnu anhedoniju. U slučaju depresivnih simptoma govorimo o blagom izmerenom efektu koji objašnjava razliku između kontrolne i tretmanske grupe, isključivo tretmanom vortioksetina. U poređenju sa prvim merenjem obavljenim pre početka tretmana vortioksetinom, depresivni simptomi, mereni na CDSS skali su se blago popravili u tretmanskoj grupi, dok su se u kontrolnoj grupi depresivni simptomi čak pogoršali. Pošto govorimo o maloj jačini efekta tretmana vortioksetina na depresivne simptome, važno je reći da su u istraživanje ušli samo oni ispitanici koji su zadovoljavali kriterijum da nisu u trenutnom stanju depresivnog poremećaja. Dakle, zbog smanjene ukupne varijanse u depresivnim simptomima i ograničene potencijalne veličine efekta tretmana vortioksetinom na Depresivne simptome, očekivano je da bi taj efekat, u slučaju izostanka ovog nužnog ograničenja bio veći, naročito zato što je vortioksetin prvenstveno antidepressiv. Međutim, očekivano je i potvrđeno da će taj antidepressivni efekat biti značajno manji kod ljudi koje ne pokazuju simptome depresivnog poremećaja.

Pilot-studija koja je pre bila opisana (182), sprovedena na 20 bolesnika sa shizofrenijom, sugerise da osim poboljšanja kognitivnih simptoma kod obolelih od shizofrenije je zabeleženo i poboljšanje depresivnih simptoma na CDSS skali. I u ovom istraživanju, bolesnici nisu na početku istraživanja imali značajnije depresivne simptome, pošto je njihov CDSS na početku bio šest (182). Rezultati našeg istraživanja potvrđuju takve rezultate te se može zaključiti da vortioksetin ima pozitivan efekat na depresivne simptome kod obolelih od shizofrenije.

### **5.3.2. Anhedonija**

Anhedonija kao čest simptom depresivnog poremećaja, ali i negativan simptom shizofrenije koji smanjuje sposobnost obolelih da osećaju pozitivne emocije (66). Anhedonija je, kao transdijagnostički koncept važna, kako kod depresivnog poremećaja, tako i kod shizofrenije, jer smanjuje kapacitet za osećanje prijatnih emocija. Ima višestruke efekte na oporavak bolesnika i to najčešće kroz smanjenu motivaciju za oporavak i narušeno opšte funkcionisanje (284, 285). Čak se navodi da je anhedonija faktor rizika za razvoj shizofrenije, dok isto (286) ukazuje na visoku fizičku i socijalnu anhedoniju kod ljudi sa visokim rizikom od razvoja psihoze.

Rezultati dobijeni analizom kovarijance kod ovog istraživanja pokazuju statistički značajan i visok efekat tretmana vortioksetinom na fizičku anhedoniju. Takođe, između prvog i poslednjeg merenja došlo je do poboljšanja simptoma fizičke anhedonije u tretmanskoj grupi, dok u kontrolnoj grupi gotovo da i nema nikakve promene.

Kada govorimo o socijalnoj anhedoniji, promena u tretmanskoj grupi između prvog i trećeg merenja bila je neznatno veća i upućuje na poboljšanje simptoma, dok kontrolna grupa i ovde pokazuje veoma slične rezultate kod oba merenja, odnosno, došlo je do blagog pogoršanja simptoma. Razlika između grupe koja nije primala vortioksetin i tretmanske grupe kod poslednjeg merenja je statistički značajna i to sa relativno velikom jačinom glavnog efekta tretmana.

Kao što je gore spomenuto gotovo da i nema istraživanja o efikasnosti vortioksetina na različite simptome kod obolelih od shizofrenije, ali prethodna istraživanja efekata vortioksetina na anhedoniju kod depresivnog poremećaja pokazuju da vortioksetin dovodi do značajnog

poboljšanja simptoma. Primera radi, u svom istraživanju na 95 kanadskih ispitanika sa dijagnostikovanim depresivnim poremećajem, zabeleženo je značajno poboljšanje simptoma anhedonije nakon osam nedelja korišćenja vortiooksetina (287). Slični rezultati se dobijaju i na opsežnom istraživanju koje je uključivalo placebo grupu i sprovedeno je na čak 4988 ljudi sa depresivnim poremećajem. Njihovi rezultati pokazuju značajno kratkotrajno poboljšanje simptoma anhedonije kod bolesnika sa depresivnim poremećajem (288). S obzirom na slične mehanizme nastanka anhedonije kod obolelih od shizofrenije, očekivano je da su rezultati slični, odnosno da tretman vortiooksetina unapređuje anhedonične simptome i kod ovih bolesnika.

U nastavku, kao i u slučaju kognitivnog funkcionisanja i ovde su testirani glavni efekti antipsihotika na depresivne i anhedonične simptome, kao i interakcije antipsihotika i tretmana vortiooksetinom. Prethodne studije dale su višestruke rezultate. Kod nekih je pronađeno da različiti antipsihotici nemaju značajno različite efekte na simptome anhedonije (289), dok neke pronalaze blage razlike u efektima između različitih antipsihotika i propisane doze (290, 291).

U našem istraživanju pronađeni su statistički značajni i pretežno blagi glavni efekti vrste antipsihotika na depresivne simptome, fizičku anhedoniju te socijalnu anhedoniju. U sve tri mere, ispitanici koji su uzimali olanzapin pokazuju najmanje rezultate, odnosno imaju najmanje depresivnih i anhedoničnih simptoma, dok ispitanici koji su koristili risperidon pokazuju najveće rezultate, odnosno imaju najviše depresivnih i anhedoničnih simptoma. Međutim, kao i kada smo govorili o kognitivnom funkcionisanju i ovde treba imati u vidu da ispitanici nisu bili nužno izjednačeni prema navedenim simptomima pre početka uzimanja antipsihotika pa ovakve nalaze treba uzimati sa dozom opreza te ponovno spominjemo i mali uzorak.

Pronađena je statistički značajna interakcija tretmana vortiooksetinom i antipsihotika na depresivne simptome. Jačina efekta ove interakcije je blaga, a rezultati pokazuju da ispitanici koji su uzimali risperidon imaju manju pozitivnu reakciju na terapiju vortiooksetinom od preostalih ispitanika.

Statistički značajne interakcije između vrste antipsihotika i tretmana vortiooksetinom pronađene su kada je u pitanju fizička i socijalna anhedonija, ali u oba slučaja je reč o toliko blagim efektima da se teško i očitavaju iz grafičkih prikaza.

Uopšteno, možemo reći da su rezultati pokazali značajne i blage glavne efekte tretmana vortiooksetinom na depresivne simptome kod ispitanika koji nemaju visoke nivoe depresivnih simptoma, te jake glavne efekte na smanjenje fizičke i socijalne anhedonije kod obolelih od



shizofrenije te da su takvi rezultati uglavnom u skladu sa prethodnim nalazima. Veoma zanimljivo, najmanju težinu i fizičke i socijalne anhedonije su pokazivali bolesnici na olanzapinu, kako na početku, tako i na kraju perioda praćenja, bez obzira na intervenciju. Drugim rečima, kada je u pitanju anhedonija, bilo fizička, bilo socijalna, najjači efekat u njenom padu pokazuje kombinacija olanzapina i vortiooksetina. Ovaj nalaz, s obzirom na literaturne podatke, nije slučajan. Međutim, pokazalo se da terapija olanzapinom ima drugačije biološke efekte u području ventralnog strijatuma/nukleusa accumbensa (292), koji se smatraju ishodištem anhedonije. Međutim, dok su bolesnici na tipičnim antipsihoticima za nagradu imali smanjenu aktivaciju ovog područja, prelazak na terapiju olanzapinom je normalizovao ovaj deficit (292). Kod animalnog modela depresivnog poremećaja/anhedonije terapija olanzapinom je rezultirala potpunim oporavkom, bržim od amitriptilina (293). Ako olanzapin dovode do ovakvih promena, onda možemo razumeti i da ublažava anhedoniju. Istraživanja efekta olanzapina, specifično na anhedoniju su retka. Jedno je istraživanje otkrilo jednak efekat olanzapina i risperidona na globalnu anhedoniju – asocijalnost, kod negativnih simptoma, kod konzumenata sa kanabisom, uzrokovanu prvom psihotičnom epizodom (294), ali da istaknemo da je ovu populaciju teško uporediti sa našom. Međutim, naši bolesnici su bili bolesnici sa shizofrenijom kod kojih je uzimanje kanabisa bio isključni kriterijum.

Štaviše, ove rezultate treba posmatrati i u kontekstu visokih skorova za obe anhedonije kod naših bolesnika. Međutim, dok su početni skorovi kod naših bolesnika bili otprilike 48 za fizičku, a 28 za socijalnu anhedoniju, kod ranijeg istraživanja koje je takođe sprovedeno na našoj Klinici. Bolesnici sa shizofrenijom su imali više nego dvostruko manje skorove anhedonije (prosečna težina fizičke anhedonije bila je 19 za muškarce a 17 za žene, dok je prosečna težina socijalne anhedonije bila 12 kod oba pola) (295). Međutim, i ovo se može pokušati objasniti i novim okolnostima u vreme našeg istraživanja – pandemijom i zemljotresom. Naime, poznata je veza između anhedonije i stresa. Na kraju krajeva, hronični stres se koristi za izazivanje anhedonije u pretkliničkim studijumima (296). Međutim, u ovim interpretacijama treba biti oprezan jer se ovaj efekat koristi u modelima depresivnog poremećaja. Naši bolesnici su imali shizofreniju bez značajnijih depresivnih simptoma. Ipak ne možemo tvrditi da je visok nivo anhedonije kod naših bolesnika posledica stresnih okolnosti, jer ne znamo njihove skorove u periodu pre pandemije i zemljotresa. U svakom slučaju, naši preliminarni rezultati ukazuju da je kod bolesnika sa shizofrenijom, koji imaju jako izraženu fizičku i socijalnu anhedoniju, kombinacija olanzapina i vortiooksetina terapija izbora.

#### **5.4. Povezanost upotrebe vortiooksetina i kvaliteta života (funkcionalni oporavak) kod bolesnika sa shizofrenijom**

Pošto je kvalitet života multidimenzionalan konstrukt koji meri opšte zadovoljstvo životom i zadovoljstvo zdravljem, te četiri dodatna domena: fizički, psihički, socijalni i iz okruženja (297), rezultati su prikazani za svaki od aspekata kvaliteta života zasebno.

Opšti nalazi govore da je tretman vortiooksetinom imao značajne efekte na sve aspekte kvaliteta života kod bolesnika sa shizofrenijom. Kada je reč o opštem zadovoljstvu životom, pronađen je blagi, ali značajan glavni efekat tretmana vortiooksetinom pri čemu ispitanici koji su koristili vortiooksetin, prijavili su veće opšte zadovoljstvo. Slični su nalazi i sa zadovoljstvom zdravljem – pronađen je blagi glavni efekat koji može da se objasni tretmanom vortiooksetinom te ispitanici iz tretmanske grupe prijavljuju prosečno veće zadovoljstvo zdravljem.

Zanimljivo je primetiti da su približno slični glavni efekti pronađeni i na sva četiri domena kvaliteta života: umeren efekat na fizičkom i psihičkom domenu te blagi značajni efekti na socijalnom i domenu iz okruženja.. Ispitanici koji su koristili vortiooksetin pokazuju pozitivnije procene na svim domenima kvaliteta života od ispitanika koji su bili samo u uobičajenom tretmanu antipsihoticima. Ovakvi rezultati su zanimljivi jer su fizički, psihički, a posledično i socijalni domen direktno povezani sa boljim mentalnim funkcionisanjem, dok domen iz okruženja zapravo predstavlja zadovoljstvo pojedinca okolinom u kojoj živi te nije nužno povezan sa funkcionisanjem samog pojedinca. Međutim, ovakvi rezultati ukazuju na usku vezu između ličnog blagostanja i percepcije okoline u kojoj pojedinac živi. Zbog unapređenog opšteg zdravstvenog i psihičkog funkcionisanja, pojedinci će često pozitivnije percipirati i svoju okolinu.

U poslednje vreme se prepoznaje koliko je kvalitet života bitna komponenta lečenja, kao i procene zdravlja uopšte. Kod bolesnika sa shizofrenijom kvalitet života je narušen u odnosu na zdrave pojedince, uključujući fizički, psihološki, socijalni i domen iz okruženja (148). Zanimljivo je da prema ovoj metaanalizi kvalitet života nije bio povezan sa težinom psihotičnih simptoma, ali je bio povezan sa nekim drugim varijablama, poput uzrasta, pola, te dužine bolesti (148). Ipak, neka su istraživanja utvrdila vezu simptoma shizofrenije sa kvalitetom života (298). Našli smo samo jedan rad koji je merio efekat anhedonije na kvalitet života kod bolesnika sa shizofrenijom (299). Ovaj rad je utvrdio vezu težine fizičke i socijalne anhedonije sa lošijim kvalitetom života u više domena, i to nezavisno od simptoma shizofrenije kao i od nuspojava

lekova (299). Nadalje, kognitivna disfunkcija (298, 86), a prema jednom istraživanju naročito verbalno pamćenje (300), ima nepovoljan efekat na kvalitet života kod bolesnika sa shizofrenijom. Sva ova istraživanja ukazuju da subjektivan osećaj blagostanja te zadovoljstva životom kod bolesnika sa shizofrenijom, ne zavise toliko o samim psihotičnim simptomima, koliko o drugim faktorima, uključujući fizičku i socijalnu anhedoniju, te kogniciju. Zato, blagotvoran efekat vortiooksetina na sve domene kvaliteta života u našem istraživanju može da bude posredovan i efektima na kognitivne simptome i na fizičku i socijalnu anhedoniju.

Kao i kad su ostale testirane varijable u pitanju, istraživanja koja testiraju efekte vortiooksetina na kvalitet života obolelih od shizofrenije još nema. Dosadašnji rezultati u literaturi potvrđuju pozitivne efekte korišćenja vortiooksetina na kvalitet života kod pojedinaca obolelih od depresivnog poremećaja (301), ali ne i kod opšteg anksioznog poremećaja, gde uopšte nije pokazao efekat (302). Ipak, razumno je očekivati da poboljšanje kognitivnog funkcionisanja, depresivnih simptoma i anhedonije, posledično dovodi i do povećanog kvaliteta života, što naši rezultati i potvrđuju.

Osim glavnih efekata tretmana vortiooksetinom na kvalitet života, pronalazi se i izrazito blag efekat interakcije antipsihotika i korišćenja vortiooksetina na opšte zadovoljstvo životom (6% objašnjene varijanse), što ukazuje da do najveće razlike između tretmanske i kontrolne grupe dolazi kod ispitanika koji su uzimali olanzapin. U drugim aspektima kvaliteta života ne nalazimo značajne interakcijske efekte upotrebe vortiooksetina i različitih antipsihotika. Razlike među antipsihoticima na kvalitet života mogu, kao i u njihovom efektu na druge faktore, proizlaziti iz njihovog mehanizma dejstva. Međutim, utvrđeno je da velika okupiranost D2 receptora u strijatumu može da bude povezana sa lošijim kvalitetom života (303). Pošto svi antipsihotici deluju na ove receptore, manje razlike među njima, koje postoje u ovom efektu, mogu uticati na neke komponente kvaliteta života.

Takođe, nisu pronađeni glavni efekti tretmana različitim antipsihoticima na kvalitet života obolelih od shizofrenije.

## 6. ZAKLJUČCI

Prvi cilj istraživanja je ispitivanje veze između upotrebe vortiooksetina i kognitivne efikasnosti kod bolesnika sa shizofrenijom. Prema hipotezi, kod bolesnika sa shizofrenijom koji su lečeni dodatnom terapijom vortiooksetinom, očekivalo se da pokažu bolje kognitivno funkcionisanje kod pamćenja, pažnje, logičnog zaključivanja, brzine obrade informacija, obrade vizuelnih i zvučnih informacija, jezika i govora, u odnosu na bolesnike bez dodatnih intervencija.

Ovim istraživanjem prva hipoteza je potvrđena. Ispitanici koji su bili izloženi tretmanu vortiooksetinom pokazali su statistički značajno bolje rezultate na skalama logičkog pamćenja, vidnoj reprodukciji te skalama MMSE i MoCa koje mere pažnju, pamćenje, logičko zaključivanje, obradu vizuelnih i zvučnih informacija, jezika i govora. Pronađene su umerene veličine efekata vortiooksetina na navedene parametre kognitivnog funkcionisanja.

Drugi cilj istraživanja je bio da se ispita povezanost između tretmana vortiooksetinom i prisustvo depresivnih simptoma, fizičke i socijalne anhedonije kod bolesnika sa shizofrenijom. Prema hipotezi se očekivalo da će oboleli tretirani dodatnom terapijom vortiooksetinom imati slabije izraženo prisustvo depresivnih simptoma, fizičke i socijalne anhedonije u poređenju sa bolesnicima koji nisu lečeni dodatnom terapijom vortiooksetinom.

I drugu hipotezu istraživanja su potvrdili dobijeni rezultati, odnosno bolesnici lečeni dodatnom terapijom vortiooksetinom pokazali su statistički značajno manje nivoe depresivnih simptoma, fizičke i socijalne anhedonije. Jačina efekta je bila blaga na depresivne simptome te jaka na fizičku i socijalnu anhedoniju.

Treći cilj istraživanja je bio da se ispita povezanost između upotrebe vortiooksetina i kvaliteta života kod bolesnika sa shizofrenijom. Prema hipotezi se očekivalo da će oboleli tretirani dodatnom terapijom vortiooksetinom imati veće procene kvaliteta života u poređenju sa bolesnicima koji nisu lečeni dodatnom terapijom vortiooksetinom.

Rezultatima je potvrđena i treća hipoteza ovog istraživanja: oboleli od shizofrenije koji su tretirani dodatnom terapijom vortiooksetinom su pokazali statistički značajno veću procenu svih aspekata kvaliteta života: opšte zadovoljstvo životom i zadovoljstvo zdravljem te veće rezultate na fizičkom, psihičkom, socijalnom i domenu okruženja. Izmereni su blagi efekti upotrebe vortiooksetina na opšte zadovoljstvo životom, zadovoljstvo zdravljem, socijalni i domen okruženja te umereni efekat upotrebe vortiooksetina na fizički i psihički domen kvaliteta života.

Na kraju ovog istraživanja opšti zaključak je da se vortioksetin pokazao efikasnim kod poboljšanja više aspekata kognitivnog funkcionisanja, u smanjenju depresivnih simptoma i anhedonije te poboljšanju svih aspekata kvaliteta života kod bolesnika sa shizofrenijom.

## 7. LITERATURA

1. Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn.* 2014;1(1):1-9.
2. Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018;16(1):7-17.
3. Veselinović T, Scharpenberg M, Heinze M, Cordes J, Mühlbauer B, Juckel G, et al. Disparate effects of first and second generation antipsychotics on cognition in schizophrenia – Findings from the randomized NeSSy trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(6):720-39.
4. Mihaljević-Peleš A, Bajs-Janović M, Šagud M, Živković M, Janović Š, Jevtović S. Cognitive deficit in schizophrenia: an overview. *Psychiatr Danub.* 2019;31(2):139-42.
5. Steele P, Cheng N, Phillips LJ, Bryce S, Alvarez-Jimenez M, Allott K. Cognitive strengths in first episode psychosis: a thematic analysis of clinicians' perspectives. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):1-9.
6. Robbins T. Pharmacological treatment of cognitive deficits in nondementing mental health disorders. *Dialog Clin Neurosci.* 2019;21(3):301-8.
7. Bennabi D, Haffen E, Van Waes V. Vortioxetine for cognitive enhancement in major depression: from animal models to clinical research. *Front Psychiatry [Internet].* 2019 Nov 06 [cited 2022 May 22];10:771. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00771>
8. Karlović D, Silić A. Razvoj koceptije shizofrenija i poremećaja iz spektra shizofrenija. U: Karlović D, Peitl V, Silić A. *Shizofrenije.* Jastrebarsko: Naklada Slap; 2019:29-41.

9. Arnold SE, Talbot K, Hahn CG. Neurodevelopment, neuroplasticity, and new genes for schizophrenia. *Prog Brain Res.* 2005;147:319–45.
10. Lee RS, Hermens DF, Naismith SL, Lagopoulos J, Jones A, Scott J, et al. Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study. *Transl Psychiatry.* 2015;5:555.
11. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
12. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4<sup>th</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
13. Carrà G, Crocamo C, Angermeyer M, Brugha T, Toumi M, Bebbington P. Positive and negative symptoms in schizophrenia: A longitudinal analysis using latent variable structural equation modelling. *Schizophr Res.* 2019;204:58–64.
14. Kocsis-Bogár K, Perczel Forintos D. The relevance of traumatic life events in schizophrenia spectrum disorders. *Idegyogy Sz.* 2014;67(9-10):301-8.
15. Lieberman JA, Stroup TC, Perkins DO, Dixon LB. Textbook of Schizophrenia. 2<sup>nd</sup> ed. Washington DC: The American Psychiatric Association; 2020.
16. Folnegović Grošić P. Objektivnost terapijskog odgovora u liječenju prve epizode shizofrenih bolesnika novim antipsihoticima (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2016.
17. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* [Internet]. 2004 Jun 19 [cited 2022 May 22];363(9426):2063–72. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16458](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16458)

18. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) *Lancet* [Internet]. 2009 Aug 22 [cited 2022 May 16]; 374(9690):620–27. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
19. 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.
20. Farooq S, Large M, Nielssen O, Waheed W. The relationship between the duration of untreated psychosis and outcome in low-and-middle income countries: a systematic review and meta analysis. *Schizophr Res*. 2009;109(1-3):15-23.
21. Cowen P, Harrison P, Burns T. Schizophrenia. In: *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press; 2017:255-97.
22. Karl T, Arnold JC. Schizophrenia: A Consequence of Gene-Environment Interactions?. *Front Behav Neurosci*. 2014;(8):4-6.
23. Begić D. *Psihopatologija*. 4 ed. Zagreb: Medicinska Naklada; 2021.
24. Charlson F, van Ommeren M., Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet] 2019 Jun 11 [cited 2022 May 22];394:240-48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30934-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30934-1)
25. van Os J, Allardyce J. The Clinical Epidemiology of Shizophrenia. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Kaplan and Sadocks Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
26. Rotenberg M, Tuck A, Anderson KK, McKenzie K. Neighbourhood-level social capital, marginalisation, and the incidence of schizophrenia and schizoaffective disorder in Toronto, Canada:a retrospective population-based cohort study. *Psychol Med*. 2021;1–9.



27. Bhugra D. The global prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2(5):151.
28. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro AF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;(44):1195–203.
29. Legge SE, Santoro ML, Periyasamy S, Okewole A, Arsalan A, Kowalec K. Genetic architecture of schizophrenia: a review of major advancements. *Psychol Med.* 2021;51:2168–77.
30. Nayan CL, Shikha D, Shekhar S. Schizophrenia in identical twins. *Indian J Psychiatry.* 2015;57:323-4.
31. Brown SA, Lau FS. A Review of the Epidemiology of Schizophrenia. *Behav Neurosci.* 2016;23:17-30.
32. Haller CS, Padmanabhan JL, Lizano P, Torous J, Keshavan M. Recent advances in understanding schizophrenia. *F1000Prime Rep.* 2014;6:57.
33. Misiak B, Frydecka D, Zawadzki M, Krefft M, Kiejna A. Refining and integrating schizophrenia pathophysiology - relevance of the allostatic load concept. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;45:183-201.
34. Lieberman PB. "Objective" methods and "subjective" experiences. *Schizophr Bull.* 1989;15(2):267-75.
35. Avramopoulos D. Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Mol. Neuropsychiatry.* 2018;4:35–51.
36. Williams M. *The Neuropathology of Schizophrenia.* 1st ed. New York: Springer;2021.
37. Hyllested A. Schizophrenia. Current biological theories on the etiology. *Ugeskr Laeger.* 1996;158(30):4273-7.

38. Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia, part III: speculation on the process that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull.* 1974;11:61-9.
39. Black DW, Andreasen NC. *Introductory textbook of Psychiatry.* 6th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2014.
40. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia.* 1st ed. Edinburgh: E and S Livingstone; 1919.
41. Sadock BJ. & Kaplan HI. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry.* 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014.
42. McGlashan TH, Bleuler E. Centennial anniversary of his 1911 publication of *Dementia Praecox or the group of schizophrenias.* *Schizophr Bull.* 2011;37(6):1101-3.
43. Bürgy M. Ego disturbances in the sense of Kurt Schneider: historical and phenomenological aspects. *Psychopathol.* 2011;44(5):320-8.
44. Lieberman JA, Stroup TC, Perkins DO, Dixon LB. *Textbook of Schizophrenia.* 2<sup>nd</sup> ed. Washington DC: The American Psychiatric Association; 2020.
45. Ostojić D. Prva epizoda shizofrenije – važnost ranog otkrivanja bolesti. *Ljetopis socijalnog rada.* 2012; 8(1):53-72.
46. Wenar C. *Razvojna psihopatologija i psihijatrija. Od dojenačke dobi do adolescencije.* 3 ed. Jastebarsko: Naklada Slap; 2003.
47. Tandon R., Gaebel W, Barch, DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res.* 2013;150:3-10.
48. Radić S, Škrbina, D. Uloga radnog terapeuta u rehabilitaciji oboljelih od shizofrenije. *Med Jad.* 2011;41(1-2):71-81.

49. Cooke A. *Understanding Psychosis and Schizophrenia*. 2nd ed. Leicester: The British Psychological Society; 2017.
50. Svjetska zdravstvena organizacija. *Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema MKB-10*. 10ed. Zagreb: Medicinska naklada; 1994.
51. Američka psihijatrijska udruga grupa autora. *Dijagnostički i statistički priručnik. DSM 5*. 5ed. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2014.
52. Vitelli R. *What You Need to Know about Schizophrenia*. 1st ed. Westport: Greenwood; 2021.
53. Berenbaum H, Kerns JG, Vernon LL, Gomez JJ. Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: Verbal communication disturbances. *Psychiatry Res*. 2008;159(1-2):147-56.
54. Malaspina D, Walsh-Messinger J, Gaebel W, Smith LM, Gorun A, Prudent V, et al. Negative symptoms, past and present: A historical perspective and moving to DSM-5. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):710–24.
55. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The brief negative symptom scale: Psychometric properties. *Schizophr Bull*. 2011;37(2):300–5.
56. Dollfus S, Lyne J. Negative symptoms: History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2017;186:3–7.
57. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(7):543-58.
58. Azorin JM, Belzeaux R, Adida M. Negative Symptoms in Schizophrenia: Where We have been and Where We are Heading. *CNS Neurosci Ther*. 2014;20(9):801-8.

59. Caqueo-Urizar A, Boyer L, Baumstarck K, Gilman SE. Subjective perceptions of cognitive deficits and their influences on quality of life among patients with schizophrenia. *Qual Life Res.* 2015;24(11):2753-60.
60. Addington J, Addington D. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 2002;27(3):188–92.
61. Blum LH, Vakhrusheva J, Saperstein A, Khan S, Chang RW, Hansen MC, et al. Depressed mood in individuals with schizophrenia: A comparison of retrospective and real-time measures. *Psychiatry Res.* 2015;227(2-3):318-23.
62. Hélène T, Hélène V, Jean B, Jean-Marc D, Antoinette P. Impact of interpersonal factors on insight in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;159(2-3):527-32.
63. Fox AB, Earnshaw VA, Taverna EC, Vogt D. Conceptualizing and measuring mental illness stigma: The mental illness stigma framework and critical review of measures. *Stigma Health.* 2018;3(4):348–76.
64. Violeau L, Valery KM, Fournier T, Prouteau A. How continuum beliefs can reduce stigma of schizophrenia: The role of perceived similarities. *Schizophr Res.* 2020;220:46-53.
65. Karlović D. Shizofrenija U: Karlović D, Katinić K, Vidrih B, Zoričić Z, Crnković D, Matošić A, et al. *Psihijatrija. 1ed.* Jastrebarsko: Naklada Slap;2019:352-75.
66. Šagud M, Šimunović Filipčić I, Jakšić N, Šimunić L, Jezernik D, Tudor L, et al. Anhedonia in Schizophrenia: Mini-Review. *Psychiatr Danub.* 2019;31:143–7.
67. Blanchard JL, Horan WP, Brown SA. Diagnostic differences in social anhedonia: A longitudinal study of schizophrenia and major depressive disorder. *J Abnorm Psychol.* 2001;110(3):363–71.

68. Trémeau F. A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(1):59–70.
69. Craske MG, Meuret AE, Ritz T, Treanor M, Dour HJ. Treatment for Anhedonia: A Neuroscience Driven Approach. *Depress Anxiety.* 2016;33(10):927–38.
70. Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, Kasperek T, Venclikova S, Vrzalova M, et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind trial. *Schizophr Res.* 2013;149(1–3):167–73.
71. Harrow M, Grinker RR, Holzman PS, Kayton L. Anhedonia and schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1977;134(7):794–7.
72. Gold MS, Blum K, Febo M, Baron D, Modestino EJ, Elman I, et al. Molecular role of dopamine in anhedonia linked to reward deficiency syndrome (RDS) and anti-reward systems. *Front Biosci.* 2018;10(2):309–25.
73. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol.* 1976;85(4):374–82.
74. Fortunati R, Ossola P, Camerlengo A, Bettini E, De Panfilis C, Tonna M, et al. Anhedonia in schizophrenia: The role of subjective experiences. *Compr Psychiatry.* 2015;62:152–60.
75. Clementz BA, Grove WM, Katsanis J, Iacono WG. Psychometric Detection of Schizotypy: Perceptual Aberration and Physical Anhedonia in Relatives of Schizophrenics. *J Abnorm Psychol.* 1991;100(4):607–12.
76. Šagud M, Tudor L, Šimunić L, Jezernik D, Madžarac Z, Jakšić N, et al. Physical and social anhedonia are associated with suicidality in major depression, but not in schizophrenia. *Suicide Life Threat Behav.* 2021;51(3):446–54.

77. Gard DE, Kring AM, Gard MG, Horan WP, Green MF. Anhedonia in schizophrenia: Distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res.* 2007;93(1–3):253–60.
78. Visser KF, Chapman HC, Ruiz I, Raugh IM, Strauss GP. A meta-analysis of self-reported anticipatory and consummatory pleasure in the schizophrenia-spectrum. *J Psychiatr Res.* 2020;121:68–81.
79. Ducasse D, Loas G, Dassa D, Gramaglia C, Zeppego P, Guillaume S, et al. Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2018;35(5):382–92.
80. Bonanni L, Gualtieri F, Lester D, Falcone G, Nardella A, Fiorillo A, et al. Can Anhedonia Be Considered a Suicide Risk Factor. *Medicina.* 2019;55(8):458.
81. Greer S. The psychological dimension in cancer treatment. *Soc Sci Med.* 2018; 4: 345–9.
82. Brief AP, Butcher AH, George JM, Link KE. Integrating bottom-up and top-down theories of subjective well-being: The case of health. *J Pers Soc Psychol.* 1993;64:646–53.
83. Leendertse P, Myin-Germeys I, Lataster T, Simons JP, Oorschot M, Lardinois M, et.al. Subjective quality of life in psychosis: Evidence for an association with real world functioning. *Psychiatry Res.* 2018; 261:116-23.
84. Teh WL, Cetty L, Jeyagurunathan A, Devi F, Roystonn K, Tang C, et al. Comorbid physical illnesses in adult outpatients with psychotic disorders: risk factors, psychological functioning, and quality of life outcomes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2021;56:1633–43.
85. Ohil K, Kataoka Y, Shimada T, Kuwata A, Okubo H, Kimura K, et.al. Metaanalysis of physical activity and effects of social function and quality of life on the physical activity in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;269:517–27.

86. Kadakia A, Fan Q, Shepherd J, Dembek C, Bailey H, Walker C, et al. Healthcare resource utilization and quality of life by cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* [Internet]. 2021 Dec 21 [cited 2022 May 16]; 28:100233. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100233>
87. Volkow ND, Gordon JA, Koob GF. Choosing appropriate language to reduce the stigma around mental illness and substance use disorders. *Neuropsychopharmacol*. 2021; 46: 2230–2.
88. Van Rheenen TE, Lewandowski KE, Lipschitz JM, Burdick KE. Conducting clinical studies targeting cognition in psychiatry: guiding principles and design. *CNS Spectr*. 2018;24(1):1-6.
89. Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA*. 2013;70:1107–12.
90. Abel T, Nickl-Jockschat T. *The Neurobiology of Schizophrenia*. 1st ed. London: Academic Press; 2016.
91. Reichenberg A. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia, *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):383-92.
92. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(4): 549-59.
93. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*. 2005;10(1):40-68.
94. Silberstein J, Harvey PD. Cognition, social cognition, and self-assessment in schizophrenia: prediction of different elements of everyday functional outcomes *CNS Spectr*. 2019;24(1): 88-93.

95. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;78(1):27-34.
96. DeLisi LE. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(2):312-21.
97. Bugalho P, Correa B, Viana-Baptista M. Role of the cerebellum in cognitive and behavioural control: scientific basis and investigation models. *Acta Med Port.* 2006;19(3):257-67.
98. Xie T, Zhang X, Tang X, Zhang H, Yu M, Gong G. et al. Mapping convergent and divergent cortical thinning patterns in patients with deficit and nondesic schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2019;45:211–21.
99. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: A meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull.* 2013;39:1129–38.
100. Planchuelo-Gómez Á, Lubeiro A, Núñez-Novo P, Gomez-Pilar J, de Luis-García R, del Valle P. et al. Identificación of MRI-based psychosis subtypes: Replication and refinement. *Prog Neuro psychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2020 Jun 8 [cited 2022 May 22];100:109907. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109907>
101. Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci.* 2009; 32:413-34.
102. Alelú-Paz R, Giménez-Amaya JM . The mediodorsal thalamic nucleus and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 2008;33(6):489-98.
103. Brugger, SP, Howes OD. Heterogeneity and Homogeneity of Regional Brain Structure in Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA.* 2017;74:1104–11.



104. Gould IC, Shepherd AM, Laurens KR, Cairns MJ, Carr VJ, Green MJ. Multivariate neuroanatomical classification of cognitive subtypes in schizophrenia: A support vector machine learning approach. *NeuroImage Clin.* 2014;6:229–36.
105. Alústiza I, Radua J, Albajes-Eizagirre A, Domínguez M, Aubá E, Ortuño F. Meta-Analysis of Functional Neuroimaging and Cognitive Control Studies in Schizophrenia: Preliminary Elucidation of a Core Dysfunctional Timing Network. *Front Psychol.* 2016;7:1–12.
106. Elsworth JD, Morrow BA, Hajszan T, Leranath C, Roth RH. Phencyclidine-induced Loss of Asymmetric Spine Synapses in Rodent Prefrontal Cortex is Reversed by Acute and Chronic Treatment with Olanzapine. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:2054–61.
107. Snyder MA, Gao WJ. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:1–12.
108. Reichenberg A, Harvey PD. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull.* 2007;133(5):833–58.
109. Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophr Res.* 2013;150(1):42–50.
110. Bora E, Lin A, Wood S J, Yung AR, McGorry PD, Pantelis C. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(1):1–15.
111. Sheffield JM, Gold JM, Strauss ME, Carter CS, MacDonald AW, Ragland JD, et.al. Common and specific cognitive deficits in schizophrenia: Relationships to function. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2014;14(1):161–74.

112. Roche E, Creed L, Macmahon D, Brennan D, Clarke M. The epidemiology and associated phenomenology of formal thought disorder: A systematic review. *Schizophr Bull.* 2015;41(4):951–62.
113. Bora E, Yalincetin B, Binnur B, Alptekin K. Neurocognitive and linguistic correlates of positive and negative formal thought disorder: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2019;209:2-11.
114. Totić-Poznanović S, Pavlović DM, Djordjević JR, Pavlović AM, Marinković D. Neuropsihološka procena i mogućnosti lečenja kognitivnog deficita kod shizofrenih bolesnika. *Vojnosanit pregl.* 2012;69(6):510-16.
115. Demily C, Jacquet P, Marie-Cardine M. How to differentiate schizophrenia from bipolar disorder using cognitive assessment. *Encephale.* 2009;35(2):139-45.
116. Jones EG. *The thalamus.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Cambridge University Press; 2007.
117. Sheffield JM, Barch D. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;61:108-20.
118. Davidson M. Cognitive impairment as a diagnostic criterion and treatment target in schizophrenia. *World J Psychiatry.* 2019;18(2):171–2.
119. O'Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC. Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(1): 4-15.
120. MacDonald AW. Schizophrenia: Presentation, Affect and Cognition, Pathophysiology, and Etiology. In: Blaney PH, Krueger RF, Millon T. *Oxford Textbook of Psychopathology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2015:333–52.

121. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*. 2009;166(6): 675–82.
122. Jahshan C, Rassovsky Y, Green MF. Enhancing neuroplasticity to augment cognitive remediation in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2017;8:191.
123. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving notions of schizophrenia as a developmental neurocognitive disorder. *J Intat Neuropsychol Soc*. 2017;23:881-92.
124. Mamah D, Wang L, Barch D, de Erausquin GA, Gado M, Csernansky JG. Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;89(1-3):59-71.
125. González-Andrade A, López-Luengo B, Álvarez MMR, Santiago-Ramajo S. Divided Attention in Schizophrenia: A Dual Task Paradigm. *Am J Psychol*. 2021;134 (2): 187–200.
126. Grimes KM, Zanjani A, Zakzanis KK. Memory impairment and the mediating role of task difficulty in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;(9):600-11.
127. Sponheim SR, Steele VR, McGuire KA. Verbal memory processes in schizophrenia patients and biological relatives of schizophrenia patients: intact implicit memory, impaired explicit recollection. *Schizophr Res*. 2004;71(2-3):339-48.
128. Tuulio-Henriksson A. Cognitive dysfunction in schizophrenia: a familial and genetic approach. 1<sup>st</sup> ed. Helsinki: National Public Health Institute; 2005.
129. Guo JY, Ragland JD, Carter CS. Memory and cognition in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2019;24:633–42.
130. Walther S, Werner S. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiol*. 2012;66(2):77-92.

131. Hirjak D, Meyer-Lindenberg A, Kubera K, Thomann P, Wolf R. Motor dysfunction as research domain in the period preceding manifest schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;87:87-105.
132. Schindzielorz A, Edwards H, Melvin K. Motor Symptoms as a Prodrome to Schizophrenia. *Marshall J Med [Internet].* 2022 Jan 31 [cited 2022 May 22];8(1). Available from: DOI: 10.33470/2379-9536.1354
133. Singh J, Knight RT, Rosenlicht N, Kotun JM, Beckley DJ, Woods DL. Abnormal premovement brain potentials in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1992;8(1):31-41.
134. Gold JM, Robinson B, Leonard CJ, Hahn B, Chen S, McMahon RP, et.al. Selective Attention, Working Memory, and Executive Function as Potential Independent Sources of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2018;44(6 ):1227–34.
135. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
136. Docherty NM, McCleery A, Divilbiss M, Schumann EB, Moe A, Shakeel MK.. Effects of social cognitive impairment on speech disorder in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(3):608-16.
137. Dickinson D, Ramsey MB, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of di git symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):532-42.
138. Bowie CR, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin North Am.* 2005;28(3):613-33.
139. Little B, Gallagher P, Zimmerer V, Varley R, Douglas M, Spencer H, et.al. Language in schizophrenia and aphasia: the relationship with non-verbal cognition and thought disorder. *Cogn Neuropsychiatry.* 2019; 24(6):389-405.

140. Dickov A, Vuckovic N, Martinovic-Mitrovic N, Savkovic I, Dragin D, Dickov V. et al. Disorder verbal memory in alcoholics after delirium tremens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(8):1052-60.
141. Butler PD, Schechter I, Zemon V, Schwartz SG, Greenstein VC, Gordon J, et al. Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001;158(7): 1126-33.
142. Perret M, Lavallé L, Haesebaert F, Suaud-Chagny MF, Brunelin J, Mondino M. Neuroanatomical correlates of reality monitoring in patients with schizophrenia and auditory hallucinations. *Eur Psychiatry.* 2021;64(1):58.
143. Kumar KS, Singh A. Neuroplasticity and Cognitive Training in Schizophrenia. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2019;6:113–8.
144. Anggar Kusuma S, Setiawati Y. Cognitive dysfunction in schizophrenia. *Surab J Psychiatry.* 2020;9(2):53-9.
145. Bezdicek O, Michalec J, Kališová L, Kufa T, Děchtěrenko F, Chlebovcová M, et al. Profile of cognitive deficits in schizophrenia and factor structure of the Czech MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Schizophr Res.* 2020;218: 85–92.
146. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2014;14:161–74.
147. Peyroux E, Prost Z, Danset-Alexandre C, Brenugat-Herne L, Carteau-Martin I, Gaudelus B. et al. From “under” to “over” social cognition in schizophrenia: Is there distinct profiles of impairments according to negative and positive symptoms. *Schizophr Res Cogn.* 2019;15:21-9.
148. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang YS, Chee H, Gabor S. et al. Quality of Life in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Psychiatr Q.* 2019; 90:519–32.

149. Tripoli G , Quattrone D, Ferraro L ,Gayer-Anderson C, Rodriguez V, La Cascia C, et al. Jumping to conclusions, general intelligence, and psychosis liability: findings from the multi-centre EU-GEI case-control study. *Psychol Med.* 2020;51(4):1-2.
150. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med.* 2015;45(1):1-9.
151. Matthews PRL, Horder J, Pearce M. Selective noradrenaline reuptake inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Jan 25 [cited 2022 Apr 18];1(1):83-94. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010219.pub2>
152. Englisch S, Jung HS, Eisenacher S, Lewien A, Becker A, Nowak U, et al. Neurocognitive Effects of Agomelatine Treatment in Schizophrenia Patients Suffering From Comorbid Depression: Results From the AGOPSYCH Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38 (4): 357-61.
153. Brown D, Nakagome K, Cordes J, Brenner R, Gründer G, Keefe RSE, et al. Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of BI 409306, a Novel Phosphodiesterase 9 Inhibitor, in Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Trial. *Schizophr Bull.* 2019;45(2):350-9.
154. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, Schnakenberg Martin AM, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacol.* 2018;235(7):1923-32.
155. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application.* 5<sup>th</sup> ed. New York: Cambridge University Press; 2021.
156. Sagud M, Nikolac Perkovic M, Dvojkovic A, Jaksic N, Vuksan-Cusa B, Zivkovic M, et al. Distinct association of plasma BDNF concentration and cognitive function in depressed patients treated with vortioxetine or escitalopram. *Psychopharmacol.* 2021;238(6):1575-84.

157. Chen G, Højer AM, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(6):673–86.
158. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
159. Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14:81-9.
160. Sagud M, Perkovic Nikolac M, Vuksan-Cusa B, Maravic A, Svob Strac D, Mihaljevic Peles A, et al. A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in major depression: effects of vortioxetine treatment. *Psychopharmacol*. 2016;233(17):3259-67.
161. Dvojkovic A, Nikolac Perkovic M, Sagud M, Nedic Erjavec G, Mihaljevic Peles A, Svob Strac D, et al. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on plasma BDNF and platelet serotonin in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2022 Apr 18];105:110016. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110016>
162. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;145:43–57.
163. Salagre E, Grande I, Sole B, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Vortioxetine: a new alternative for the treatment of major depressive disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2018;11:48–59.
164. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr*. 2015;20(2):93–7.

165. Zohar J, Stahl SM, Moller HJ, Blier P, Kupfer D, Yamawaki S, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(12):2318-25.
166. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application.* 5<sup>th</sup> ed. New York: Cambridge University Press; 2021.
167. D'agostino AD, English CD. Vortioxetine (Brintellix): A New Serotonergic Antidepressant. *PT.* 2015; 40(1):36–40.
168. De Diego-Adeliño J, Crespo JM, Morahtps F, Neyrad A, Iborrahtps P, Salonia S. Vortioxetine in major depressive disorder: from mechanisms of action to clinical studies. An updated review. *Expert Opin Drug Saf [Internet].* 2022 May 21 [cited 2022 Jun 14]; 21(5):673-690. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2019705>
169. Stahl SM, Lee-Zimmerman C, Cartwright S, Morrissette DA. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targets.* 2013;14(5):578-85.
170. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, Reines E. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol.* 2016;30(3): 242–52.
171. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(6):979-93.
172. Vieta E, Loft H, Florea I. Effectiveness of long-term vortioxetine treatment of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(9):877-84.
173. Wallace A, Pehrson AL, Sánchez C, Morilak DA. Vortioxetine restores reversal learning impaired by 5-HT depletion or chronic intermittent cold stress in rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:1695–706.



174. Harrison JE, Lophaven S, Olsen CK. Which Cognitive Domains are Improved by Treatment with Vortioxetine. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19 (10):1-6.
175. Florea I, Danchenko N, Brignone M, Loft H, Rive B, Abetz-Webb L. The effect of vortioxetine on health-related quality of life in patients with major depressive disorder. *Clin Ther.* 2015;37(10): 2309-23.
176. Hinkelmann K, Yassouridis A, Kellner M, Jahn H, Wiedemann K, Raedler TJ. No effects of antidepressants on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33:686–90.
177. Moazen-Zadeh E, Bayanati S, Ziafat K, Rezaei F, Mesgarpour B, Akhondzadeh S. Vortioxetine as adjunctive therapy to risperidone for treatment of patients with chronic schizophrenia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol.* 2020;34(5):506–13.
178. Dale E, Zhang H, Leiser SC, Xiao Y, Lu D, Yang CR, et al. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Psychopharmacol.* 2014;28:891–902.
179. Talmon M, Rossi S, Pastore A, Cattaneo CL, Brunelleschi S, Frersu LG. Vortioxetine exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/macrophages. *Br J Pharmacol.* 2018;175:113–24.
180. Todorović M, Micov A, Nastić K, Tomić M, Pecikoza U, Vuković M. et.al. Vortioxetine as an analgesic in preclinical inflammatory pain models: Mechanism of action. *Fundam Clin Pharmacol.* 2022;36 (2):237-49.
181. Unal G, Taskiran M. Vortioxetine improved social and cognitive deficits in acute ketamine model of schizophrenia in rats. *J Pharm Res.* 2020;24(5):648-55.
182. Bruno A, Zoccali RA, Troili GM, Scala L, Pandolfo G, Cedro C, et al. Vortioxetine on Cognition in Schizophrenia: A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2020;40(4):381-5.

183. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Am Psychiatr Publ.* 2020;18(4):443-455.
184. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, Bighelli I, Ceraso A, Huhn M, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet [Internet]*. 2022 Feb 26 [cited 2022 May 8]; 399(10327):824-36. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01997-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01997-8)
185. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Siafis S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2020 Aug 11 [cited 2022 May 16];8:196-211. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008016.pub3>
186. Kertzman S, Reznik I, Grinspan H, Weizman A, Kotler M. Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: The Role of Computerized Neuropsychological Assessment. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2008;45(2):114–20.
187. Sabe M, Pillinger T, Kaiser S, Chen C, Taipale H, Tanskanen A, et al. Half a century of research on antipsychotics and schizophrenia: A scientometric study of hotspots, nodes, bursts, and trends. *Neurosci Biobehav Rev [Internet]*. 2022 Mar 15 [cited 2022 Jun 07];136:10460. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104608>
188. De la Fuente Revenga M, Ibi D, Saunders JM, Cuddy T, Ijaz MK, Toneatti R, et al. HDAC2-dependent Antipsychotic-like Effects of Chronic Treatment with the HDAC Inhibitor SAHA in Mice. *Neuroscience.* 2018;388:102–17.
189. Ibi D, de la Fuente RM, Kezunovic N, Muguruza C, Saunders JM, Gaitonde SA, et al. Antipsychotic-induced Hdac2 transcription via NF-κB leads to synaptic and cognitive side effects. *Nat Neurosci.* 2017;20:1247–59.

190. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SOW, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—A meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand.* 2015; 131:185–96.
191. Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, Szöke A, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi, et.al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:127–34.
192. Baldez DP, Biazus TB, Rabelo-da-Ponte FD, Nogaro GP, Martins DS, Kunz M, et al. The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 126:265–75.
193. Cosci F, Chouinard G. Acute and Persistent Withdrawal Syndromes Following Discontinuation of Psychotropic Medications. *Psychother Psychosom.* 2020;89:283–306.
194. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(6):633–47.
195. Bowie CR, Harvey PD. Treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7(7):608–13.
196. Singh A, Kumar V, Pathak H, Jacob AA, Venkatasubramanian G, Varambally S. Effect of antipsychotic dose reduction on cognitive function in schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2022 Feb 2 [cited 2022 May 16];308:114383. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114383>
197. Meftah AM, Deckler E, Citrome L, Kantrowitz JT. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research. *Postgrad Med.* 2020;132(1):80-90.

198. Keck TM, Free RB, Day MM, Brown SL, Maddaluna MS, Fountain G, et al. Dopamine D<sub>4</sub> receptor-selective compounds reveal structure-activity relationships that engender agonist efficacy. *J Med Chem.* 2019; 62(7):3722–40.
199. Stahl SM. Drugs for psychosis and mood: Unique actions at D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>, and D<sub>1</sub> dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr.* 2017;22(5):375–84.
200. Jakovljević M. *Kreativna psihofarmakoterapija*. 1ed. Zagreb: Pro Mente; 2016:283-86.
201. Fan L, Zhang L, Zheng H, Cheng J, Hu Y, Liu J, et al. Pharmacokinetics and Bioequivalence of 2 Olanzapine Orally Disintegrating Tablet Products in Healthy Chinese Subjects Under Fed and Fasting Conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(5):593–601.
202. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, et al. Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1493-1528.
203. Marit T, Løvsletten RS, Gudrun H, Espen M. The Effect of Valproic Acid on Olanzapine Serum Concentration. A Study Including 2791 Patients Treated With Olanzapine Tablets or Long-Acting Injections. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(6):561-6.
204. Zang YN, Dong F, Li AN, Wang CY, Guo GX, Wang Q, et al. The Impact of Smoking, Sex, Infection, and Comedication Administration on Oral Olanzapine: A Population Pharmacokinetic Model in Chinese Psychiatric Patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;46:353–71.
205. Souza JS, Kayo M, Tassell I, Martins CB, Elkis H. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. *CNS Spectr.* 2013;18(2):82-9.
206. Batail JM, Langrée B, Robert G, Bleher S, Verdier MC, Bellissant E, et al. Use of very-high-dose olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;159(2-3):411-4.

207. Anand E, Berggren L, Deix C, Tóth Á, McDonnell DP. A 6-year open-label study of the efficacy and safety of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia: a post hoc analysis based on the European label recommendation. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1349-57.
208. Srisurapanont M, Suttajit S, Likhitsathian S, Maneeton I B, Maneeton N. A meta analysis comparing short term weight and cardiometabolic changes between olanzapine /samidorphan and olanzapine. *Sci Rep.* 2021;11(1):7583.
209. Pijnenborg GH, Timmerman ME, Derks EM, Fleischhacker WW, Kahn RS, Aleman A. Differential effects of antipsychotic drugs on insight in first episode schizophrenia: Data from the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(6):808-16.
210. Heres S, Kraemer S, Bergstrom RF, Detke HC. Pharmacokinetics of olanzapine long acting injection: the clinical perspective. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(6):299-312.
211. Del Fabro L, Delvecchio G, D'Agostin A., Brambilla P. Effects of olanzapine during cognitive and emotional processing in schizophrenia: A review of functional magnetic resonance imaging findings. *Hum Psychopharmacol [Internet].* 2019 Mar 22 [cited 2022 May 16];34(3):e2693. Available from: <https://doi.org/10.1002/hup.2693>
212. Chopko T, Lindsley C. Classics in Chemical Neuroscience: Risperidone. *ACS Chem Neurosci.* 2018; 9(7):1520-9.
213. Kneller LA, Abad-Santos F, Hempel G. Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling to Describe the Pharmacokinetics of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone According to Cytochrome P450 2D6 Phenotypes. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59:51–65.
214. Takeuchi H, Fervaha G, Lee J, Agid O, Remington G. Effectiveness of different dosing regimens of risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(3):295-302.

215. Noto C, Ota VK, Gouvea ES, Rizzo LB, Spindola LM, Honda PH, et al. Effects of risperidone on cytokine profile in drug naive first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18:1-8.
216. Suzuki H, Inoue Y, Gen K. A study of the efficacy and safety of switching from oral risperidone to risperidone long-acting injection in older patients with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2012;2(6):227-34.
217. Yang J, Qi X. Effect of olanzapine combined with risperidone in the treatment of schizophrenia and its influence on cognitive function. *Pak J Med Sci.* 2021;37(3):646–50.
218. Zhou Y, Li G, Li D, Cui H, Ning Y. Dose reduction of risperidone and olanzapine can improve cognitive function and negative symptoms in stable schizophrenic patients: A single-blinded, 52-week, randomized controlled study. *J Psychopharmacol.* 2018;32(5):524-32.
219. Morrison M, Schultz A, Deborah S, Catalano C, Glenn M , Glenn C. Leukopenia Associated with Risperidone Treatment. *Curr Drug Saf.* 2017;12(2):126 – 30.
220. Hori H, Katsuki A, Atake K and Yoshimura R. Effects of Continuing Oral Risperidone vs. Switching from Risperidone to Risperidone Long-Acting Injection on Cognitive Function in Stable Schizophrenia Patients: A Pilot Study. *Front Psychiatry.* 2018;9:1-4.
221. Mihaljevic-Peles A, Sagud M, Filipcic IS, Grosic V, Pedisic I, Emsley R. Remission and employment status in schizophrenia and other psychoses: One-year prospective study in Croatian patients treated with risperidone long acting injection. *Psychiatr Danub.* 2016;28(3):263-72.
222. Bonet M, González-Rodríguez A, Aguayo R, Álvarez A, Montalvo I, David Barbero, et al. Switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia: changes in cognitive function. *Schizophr Bull.* 2020; 46(1):54.

223. Croxtall JD. Aripiprazole: a review of its use in the management of schizophrenia in adults. *CNS Drug*. 2012;26(2):155-83.
224. Preda A, Shapiro B. A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(12):1529-38.
225. Tuplin EW, Holahan MR. Aripiprazole, A Drug that Displays Partial Agonism and Functional Selectivity. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(8):1192-1207.
226. Mossaheb N, Kaufmann RM. Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:235-44.
227. Wisniewski CS, Robert S. Strategies for transitioning therapy to aripiprazole from other antipsychotics in schizophrenia. *Ann Pharmacother*. 2012;46(7-8):1097-104.
228. Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Schizophrenia relapse and the clinical usefulness of once-monthly aripiprazole depot injection. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1605-11.
229. Potkin SG, Preda A. Aripiprazole once-monthly long-acting injectable for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(3):395–407.
230. Azuma J, Hasunuma T, Kubo M, Miyatake M, Koue T, Higashi K, et al. The relationship between clinical pharmacokinetics of aripiprazole and CYP2D6 genetic polymorphism: effects of CYP enzyme inhibition by coadministration of paroxetine or fluvoxamine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(1):29–37.
231. Koller D, Almenara S, Mejía G, Saiz-Rodríguez M, Zubiaur P, Román M. et al. Metabolic Effects of Aripiprazole and Olanzapine Multiple-Dose Treatment in a Randomised Crossover Clinical Trial in Healthy Volunteers: Association with Pharmacogenetics. *Adv Ther*. 2021;38(2):1035-54.

232. Gupta B, Chee KS, Neo LQ, Tang C, Hariram J, Tan GC, et al. Effect of aripiprazole as an adjunct to atypical antipsychotics on weight and metabolic profile: a 12-week open-label trial. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021;11:1–14.
233. Peitl V, Štefanović M, Orlović I, Culej J, Rendulić A, Matešić K, et al. Long acting aripiprazole influences cognitive functions in recent onset schizophrenia. *Psychopharmacol.* 2021;238:1563–73.
234. Gil CH, Kim YR, Lee HJ, Jung DH, Shin HK, Choi BT. Aripiprazole exerts a neuroprotective effect in mouse focal cerebral ischemia. *Exp Ther Med.* 2020;15:745-50.
235. Rogóż Z, Kamińska K, Lech MA, Lorenc-Koci E. N-Acetylcysteine and Aripiprazole Improve Social Behavior and Cognition and Modulate Brain BDNF Levels in a Rat Model of Schizophrenia. *Int J Mol Sci [Internet].* 2022 Feb 15 [cited 2022 May 16]; 23(4):2125. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23042125>
236. Wechsler D. Wechslerov test pamćenja (WMS-IV-HR). 4 ed. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009.
237. Emsaki G, Neshatdoost TH, Tavaholi M, Berekatain M. Memory specificity training can improve working and prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Neuropsychol.* 2017;11(3):255-61.
238. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini Mental State”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
239. Kabátová O, Puteková S, Martinková J, Súkenníková M. Analysis of psychometric features of the Mini-Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment methods. *Clin Soc Work Health Interv.* 2016;7(2):62-9.
240. Nasreddine Z. Test Montrealska kognitivna procjena (MoCa) verzija-7.1. 2009. Available from: <https://www.mocatest.org>



241. Hobson J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Occup Med.* 2015;65(9):764–65.
242. Addington D. Calgaryjeva skala za depresiju kod shizofrenije (CDSS). Mapi Research Institute; 2007. Available from: <https://cumming.ucalgary.ca/sites/default/files/teams/106/Croatian%20CDSS.pdf>
243. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res.* 1990;3(4):247-51.
244. Rekhi G, Wai YN , Lee J. Clinical utility of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia in individuals at ultra-high risk of psychosis. *Schizophr Res.* 2018;193:423-7.
245. WHO. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL). Geneva: WHO; 2012. Available from: [https://www.who.int/mental\\_health/publications/whoqol/en/](https://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/)
246. Development of the World Health Organization. WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. *Psychol Med.* 1996;28(3):551–58.
247. Eckblad ML, Chapman LJ, Chapman, JP, Mishlove M. In: Mishlove M, Chapman LJ. *J Abnorm Psychol.* 1985;94:384-96.
248. Raymond CK, Hai-song SC, Geng F, Liu W, Yan C, Wang Y, et al. The Chapman psychosis-proneness scales: Consistency across culture and time. *Psychiatry Res.* 2015;228:143-9.
249. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol.* 1976;85:374-82.
250. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.

251. Kim JH, Kim SJ, Lee J, Oh KJ, Kim JB, Zang-Hee Ch. Evaluation of the factor structure of symptoms in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2012;197:285–9.
252. Sheehan D, Janavs J, Harnett-Sheehan K, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T. et al. M.I.N.I Croatian – Version. 1st ed. Rochester: Mapi Research Institute; 2010.
253. Milas G. Istraživačke metode u psihologiji i drugim društvenim znanostima. 2 ed. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009.
254. Neu P, Gooren T, Niebuhr N, Schlattmann P. Cognitive impairment in schizophrenia and depression: A comparison of stability and course. *Appl Neuropsychol Adult.* 2019;26(3):215-28.
255. Dickson H, Hedges EP, Ma SY, Cullen AE, MacCabe JH, Kempton MJ, et al. Academic achievement and schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med.* 2020;50(12):1949–65.
256. Haro JM, Novick D, Bertsch J, Karagianis J, Dossenbach M, Jones PB. Cross-national clinical and functional remission rates: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO) study. *Br J Psychiatry.* 2011;199(3):194–201.
257. Quee PJ, Meijer JH, Islam MA, Aleman A, Alizadeh BZ, Meijer CJ, et al. Group Investigators Premorbid adjustment profiles in psychosis and the role of familial factors. *J Abnorm Psychol.* 2014;123(3):578-87.
258. Chou IJ, Kuo CF, Huang YS, Grainge MJ, Valdes AM. See, et al. Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families. *Schizophr Bull.* 2017;43(5): 1070–8.
259. Sher L, Kahn RS. Suicide in schizophrenia: an educational overview. *Medicina.* 2019;55(7): 361.

260. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016; 19(10):1–9.
261. Ganguli M, Ratcliff G, Chandra V A. Hindi version of the MMSE: the development of a cognitive screening instrument for a largely illiterate rural elderly population in India. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1995;10:367- 77.
262. Rademeyer M, Joubert P. A comparison between the mini-mental state examination and the montreal cognitive assessment test in schizophrenia. *S Afr J Psychiatry* [Internet]. 2016 May 6 [cited 2022 May 23];22(1):a890. Available from: <https://doi.org/10.4102/sajpsychiatry.v22i1.890>
263. Ong HL, Subramaniam M, Wang AE, Vaingankar P, Lee J. Performance of Mini-Mental State Examination (MMSE) in long-stay patients with schizophrenia or schizoaffective disorders in a psychiatric institute. *Psychiatry Res*. 2016;241:256-62.
264. Chen Y, Li W. Prevalence, Influencing Factors, and Cognitive Characteristics of Depressive Symptoms in Elderly Patients with Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:3645–54.
265. Rosca EC, Cornea A, Simu M. Montreal Cognitive Assessment for evaluating the cognitive impairment in patients with schizophrenia: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;65:64–73.
266. Gierus J, Mosiołek A, Koweszko T, Wnukiewicz P, Kozyra, Szulc A. The Montreal Cognitive Assessment as a preliminary assessment tool in general psychiatry: validity of MoCA in psychiatric patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(5):476-80.
267. Rosa-Alcázar Á, Parada-Navas J L, García-Hernández MD, Martínez-Murillo S, Olivares-Olivares P, et. al. Coping Strategies, Anxiety and Depression in OCD and Schizophrenia: Changes during COVID-19. *Brain Sci*. 2021;11(7):926.

268. Montejo L, Solé B, Verdolini N, Martínez-Arán A, del Mar Bonnín C, Radua J, et al. Self-reported neurocognitive symptoms during COVID-19 lockdown and its associated factors in a sample of psychiatric patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;53:7-18.
269. Pinkham AE, Ackerman RA, Depp CA, Harvey PD, Moore RC. A longitudinal investigation of the effects of the COVID-19 pandemic on the mental health of individuals with pre-existing severe mental illnesses. *Psychiatry Res.* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 May 23];294:113493. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113493>
270. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med.* 2015;45(1):1-9.
271. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:448–460.
272. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology.* 2004;3:343–353.
273. Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol.* 2009;89:369–382.
274. Ong HL, Subramaniam M, Abdin E, Wang P, Vaingankar JA, Lee SP, et al. Performance of Mini-Mental State Examination (MMSE) in long-stay patients with schizophrenia or schizoaffective disorders in a psychiatric institute. *Psychiatry Res.* 2016;241:256-62.
275. Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991;5(2):123-134.
276. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship. *Schizophr Bull.* 2006; 32 (2): 250-258.

277. Klasik A, Krysta K, Krzystanek M, Skałacka K. Impact of olanzapine on cognitive functions in patients with schizophrenia during an observation period of six months. *Psychiatr Danub*. 2011;23(1):83-6.
278. Setién-Suero E, de la Foz VOG, Suárez-Pinilla P, Crespo-Facorro B, Ayesa-Arriola R. Different neurocognitive profiles of risperidone and aripiprazole in the FIRST episode of psychosis: A 3-year follow-up comparison. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2021 Aug 30 [cited 2022 Jun 14];30;110:110309. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110309>
279. Clissold M, Crowe SF. Comparing the effect of the subcategories of atypical antipsychotic medications on cognition in schizophrenia using a meta-analytic approach. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2019;41 (1):26-42.
280. Fernandes TP, Shaqiri A, Brand A, Nogueira L, Herzog L, Roinishvili M, Chkonia E. Schizophrenia patients using atypical medication perform better in visual tasks than patients using typical medication. *Psychiatry Res*. 2019;275:31-8.
281. Maat A, Cahn W, Gijssman HJ, Hovens JE, Kahn RS, Aleman A. Open, randomized trial of the effects of aripiprazole versus risperidone on social cognition in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(4):575-84.
282. Nielsen MØ, Kristensen TD, Borup Bojesen K, Glenthøj BY, Lemvig CK, Ebdrup BH. Differential Effects of Aripiprazole and Amisulpride on Negative and Cognitive Symptoms in Patients With First-Episode Psychoses. *Front Psychiatry* [Internet]. 2022 Mar 17 [cited 2022 May 23];13:834333. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.834333>
283. Pehrson AL, Hillhouse TM, Haddjeri N, Rovera R, Porter JH, Mørk A Sanchez C. Task- and Treatment Length-Dependent Effects of Vortioxetine on Scopolamine-Induced Cognitive Dysfunction and Hippocampal Extracellular Acetylcholine in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016; 358(3):472-82.

284. Herbener ES, Harrow M, Hill SK. Change in the relationship between anhedonia and functional deficits over a 20-year period in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;75(1):97–105.
285. Barkus E, Badcock JC. A Transdiagnostic Perspective on Social Anhedonia. *Front Psychiatry.* 2019;10:216.
286. Jhung K, Park JY, Song YY, Kang JI, Lee E, An SK. Experiential pleasure deficits in the prodrome: A study of emotional experiences in individuals at ultra-high risk for psychosis and recent-onset schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2016;68:209–16.
287. Cao B, Park C, Subramaniapillai M, Lee Y, Iacobucci M, Mansur R. B, McIntyre, R. S. The efficacy of vortioxetine on anhedonia in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry.* 2019;10:17.
288. McIntyre RS, Loft H, Christensen M. C. Efficacy of vortioxetine on anhedonia: results from a pooled analysis of short-term studies in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:575.
289. Pelizza L, Ferrari A. Anhedonia in schizophrenia and major depression: State or trait. *Ann Gen Psychiatry.* 2009;8:22.
290. Liemburg E, Aleman A, Bous J, Hollander K, Knegtering H. An open randomized pilot trial on the differential effects of aripiprazole versus risperidone on anhedonia and subjective well-being. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44(3):109–13.
291. Berger GE, Proffitt TM, McConchie M, Kerr M, Markulev C, Yuen HP, et al. Dosing quetiapine in drug-naïve first-episode psychosis: a controlled, double-blind, randomized, single-center study investigating efficacy, tolerability, and safety of 200 mg/day vs. 400 mg/day of quetiapine fumarate in 141 patients aged 15 to 25 years. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(11):1702–14.

292. Schlagenhauf F, Juckel G, Koslowski M, Kahnt T, Knutson B, Dember T, et al. Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine. *Psychopharmacol.* 2008;196(4):673-84.
293. Orsetti M, Colella L, Dellarole A, Canonico PL, Ferri S, Ghi P. Effects of chronic administration of olanzapine, amitriptyline, haloperidol or sodium valproate in naive and anhedonic rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(4):427-36.
294. Sevy S, Robinson DG, Sunday S, Napolitano B, Miller R, McCormack J, Kane J. Olanzapine vs. risperidone in patients with first-episode schizophrenia and a lifetime history of cannabis use disorders: 16-week clinical and substance use outcomes. *Psychiatry Res.* 2011;188(3):310-4.
295. Madzarac Z, Tudor L, Sagud M, Nedic Erjavec G, Mihaljevic Peles A, Pivac N. The Associations between COMT and MAO-B Genetic Variants with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Curr Issues Mol Biol.* 2021;43(2):618-36.
296. Mao Y, Xu Y, Yuan X. Validity of chronic restraint stress for modeling anhedonic-like behavior in rodents: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res [Internet].* 2022 Feb 2 [cited 2022 Jun 14]; 50(2):3000605221075816. Available from: <https://doi.org/10.1177/03000605221075816>
297. Revicki D, Kleinman L, Cella D. A history of health-related quality of life outcomes in psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014; 16(2):127-135.
298. Ueoka Y, Tomotake M, Tanaka T, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, et. al. Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(1):53-9.
299. Ritsner MS, Arbitman M, Lisker A. Anhedonia is an important factor of health-related quality-of-life deficit in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199(11):845-53.

300. Sigaud M, Crivelli B, Castagna F, Giugiaro M, Mingrone C, Montemagni C, Rocca G, Rocca P. Quality of life in stable schizophrenia: the relative contributions of disorganization and cognitive dysfunction. *Schizophr Res.* 2014;153(1-3):196-203.
301. Florea I, Loft H, Danchenko N, et al. The effect of vortioxetine on overall patient functioning in patients with major depressive disorder. *Brain Behav* [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2022 Jun 14];7(3):e00622. Available from: <https://doi.org/10.1002/brb3.622>
302. Qin B, Huang G, Yang Q, Zhao M, Chen H, Gao W, Yang M. Vortioxetine treatment for generalised anxiety disorder: a meta-analysis of anxiety, quality of life and safety outcomes. *BMJ Open* [Internet]. 2019 Nov 28 [cited 2022 Jun 14]; 9(11):e033161. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033161>
303. Veselinović T, Scharpenberg M, Heinze M, Cordes J, Mühlbauer B, Juckel G, et. al. Dopamine D2 Receptor Occupancy Estimated From Plasma Concentrations of Four Different Antipsychotics and the Subjective Experience of Physical and Mental Well-Being in Schizophrenia: Results From the Randomized NeSSy Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(6):550-60.



*Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.*

### План третмана података

<b>Назив пројекта/истраживања</b>
<b>Утицај вортиоксетина на когнитивне симптоме код болесника са шизофренијом</b>
<b>Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање</b>
<b>Клиника за психијатрију и психолошку медицину, Клинички болнички центар Загреб</b>
<b>Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање</b>
<b>Докторске академске студије - смер Клиничка медицина</b>
<b>1. Опис података</b>
<b>1.1 Врста студије</b> <b>Докторска дисертација</b>
<i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i>
Испитивање је коципирано у виду проспективне, рандомизоване, клиничке студије која обухвата 120 болесника оболелих од шизофреније са когнитивним симптомима који су у фази добре ремисије и који се лече у Клиници за психијатрију и психолошку медицину Клиничког болничког центра Загреб. Дијагноза шизофреније постављена је према актуелним класификацијама МКВ-10 и DSM-5. Демографски подаци и подаци о историји болести добијени су током структурисаног интервјуа и из медицинске документације. За сврху истраживања коришћени су психолошки тестови, упитници и скале.
<b>1.2 Врсте података</b>
<b>а) квантитативни</b>
<b>б) квалитативни</b>

### 1.3. Начин прикупљања података

#### а) анкете, упитници, тестови

Међународни мини неуропсихијатријски интервју (M.I.N.I.), (јавно доступан)

Општи конструисани упитник

Позитивне и негативне синдромске скале (PANSS), (јавно доступан)

Calgary скала депресије за шизофренију (CDSS), (јавно доступан)

Упитник Светске здравствене организације за квалитет живота (WXOQOL-BREF), (јавно доступан)

Упитник социјална анхедонија и физичка анхедонија (Charman), (јавно доступан)

Wechsler WMS- IV тест (субтестови: видна репродукција I и логичко памћење I-доступан у Наклади Слап, Загреб)

Скрининг тестови :

Тест мини-ментално стање (MMSE или Folstein), (јавно доступан)

Монтреалска когнитивна процена-тест (MoCA), (јавно доступан)

#### б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи

в) генотипови: навести врсту \_\_\_\_\_

г) административни подаци: навести врсту \_\_\_\_\_

д) узорци ткива: навести врсту \_\_\_\_\_

ђ) снимци, фотографије: навести врсту \_\_\_\_\_

е) текст, навести врсту **библиографски наводи**

ж) мапа, навести врсту \_\_\_\_\_

з) остало: описати \_\_\_\_\_

### 1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

#### 1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека **.xlsx**

б) SPSS фајл, датотека **.sav**

в) PDF фајл, датотека **.pdf**

г) Текст фајл, датотека **.docx**

д) JPG фајл, датотека **.jpeg**

е) Остало, датотека \_\_\_\_\_

#### 1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли **велики број варијабли**

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **велики број мерења на 120 испитаника**

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак између поновљених мера је \_\_\_\_\_

б) варијабле које се више пута мере односе се на \_\_\_\_\_

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као \_\_\_\_\_

Напомене: \_\_\_\_\_

*Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?*

а) ***Да***

б) *Не*

*Ако је одговор не, образложити* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип **израда докторске дисертације**

б) корелационо истраживање, навести тип **проспективна студија**

ц) анализа текста, навести тип **прикупљање података анализом доступне литературе**

д) остало, навести шта \_\_\_\_\_

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

---

---

## 2.2 Квалитет података и стандарди

### 2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? \_\_\_\_\_
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података
- 

### 2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

**Квалитет података је контролисан применом различитих статистичких тестова, валидацијом добијених података и поређењем са литературним подацима.**

---

### 2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

**Контрола уноса података је вршена вишеструким личним проверавањем и незаивном провером од стране ментора. Након тога су подаци уношени у матрицу**

## 3. Третман података и пратећа документација

### 3.1. Третман и чување података

*3.1.1. Подаци ће бити депоновани у репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду*

*3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>*

3.1.3. DOI \_\_\_\_\_

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

a) Да

б) Да, али после ембарга који ће трајати до \_\_\_\_\_

в) Не

Ако је одговор не, навести разлог \_\_\_\_\_

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

---

---

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен?

---

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

---

---

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

---

---

### 3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **Трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

---

---

## 4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

### 4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности ([https://www.paragraf.rs/propisi/zakon\\_o\\_zastiti\\_podataka\\_o\\_licnosti.html](https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html)) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да **Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

**25.11.2019. Етички одбор Клиничког болничког центра Загреб; Класа 8.1-19/263-2. Број 02/21 АГ**

**26.12.2019. Комисија за етичност клиничких истраживања Медицинског факултета у Новом Саду; Број 01-39/142/1**

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) **Подаци су анонимизирани**
- ц) **Остало, навести шта**

---

---

## 5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) **јавно доступни**

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

---

---

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

---

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

**Ауторство – некомерцијално - без прераде**

## 6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

**Ален Греш** [alengres@gmail.com](mailto:alengres@gmail.com)

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

**Ален Греш** [alengres@gmail.com](mailto:alengres@gmail.com)

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

**Ален Греш** [alengres@gmail.com](mailto:alengres@gmail.com)