

**Związek poprawy objawów klinicznych u pacjentów  
z pierwszym epizodem psychozy i jej związek ze spadkiem  
ogólnoustrojowej dostępności tlenku azotu.  
Badanie pilotażowe**

**Improvement in clinical symptoms in patients with the first episode  
of psychosis is associated with a decrease in systemic nitric oxide  
availability. A pilot study**

Natalia Śmierciak<sup>1</sup>, Wirginia Krzyściak<sup>2</sup>, Marta Sz wajca<sup>1</sup>,  
Ewa Szczęsny-Mały siak<sup>3</sup>, Agnieszka Kij<sup>3</sup>, Stefan Chłopicki<sup>3,4</sup>,  
Maciej Pilecki<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Katedra Psychiatrii,  
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

<sup>2</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny,  
Zakład Diagnostyki Medycznej

<sup>3</sup> Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków

<sup>4</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Katedra Farmakologii

**Summary**

**Objective.** The aim of the study was to assess the relationship between the improvement of the clinical condition of patients with the first episode of psychosis (FEP) and changes in nitric oxide (NO) plasma concentration based on the level of its metabolites NO<sub>2</sub>– and NO<sub>3</sub>–, as well as changes in lipid profile and biomarkers of systemic inflammation.

**Method.** The study was carried out in a group of 25 young patients with FEP (aged 14–35). Blood samples were collected in the 1st and 12th week after admission to the hospital to assess NO metabolites, lipid profile and inflammatory biomarkers. Demographic and clinical data were also analysed.

**Results.** In the study group, three months after admission to the hospital, an improvement in the clinical symptoms was observed, as evidenced by a decrease in the *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) scores. This improvement was associated with a decrease in the plasma nitrite concentration, a deterioration of the lipid profile and the activation of systemic inflammation. Interestingly, in the 1st week after the hospital admission, a longer duration of untreated psychosis (DUP) was associated with a lower NO<sub>2</sub>– plasma concentration, and

a higher intensity of positive symptoms (*PANSS Positive Symptoms Scale*) was associated with higher CRP plasma level.

**Conclusions.** Our results suggest that adverse metabolic response, systemic inflammation and a fall in systemic NO bioavailability represent early systemic manifestations of FEP that are not controlled by short-term anti-psychotic treatment and may pose cardiovascular risk.

**Słowa kluczowe:** pierwszy epizod psychozy, śródbłonek naczyniowy, tlenek azotu

**Key words:** first-episode psychosis, vascular endothelium, nitric oxide

## Wstęp

Schizofrenia jest zaburzeniem psychicznym, któremu towarzyszy wysokie ryzyko przedwczesnej śmierci – 2–3 razy większe niż w populacji ogólnej [1]. Wśród najczęstszych przyczyn przedwczesnych zgonów w grupie chorych na schizofrenię wymienia się choroby układu sercowo-naczyniowego [2]. W prawidłowym funkcjonowaniu tego układu kluczową rolę odgrywa śródbłonek naczyniowy [3], którego dysfunkcje mają istotne znaczenie w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w tym miażdżycy [4]. Zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów cierpiących na schizofrenię może być zatem związane z przyspieszonym rozwojem systemowej dysfunkcji śródbłonka u pacjentów z tą diagnozą.

Analiza stopnia upośledzenia funkcji obwodowego śródbłonka naczyniowego u pacjentów cierpiących na schizofrenię była do tej pory przedmiotem jedynie kilku publikacji. Isreal i wsp. [5] jako pierwsi wykazali, że reaktywność mikrokrążenia i wielkość reaktywnego przekrwienia (PORH), mierzona laserowym przepływomierzem Dopplera (LDF), były zaburzone u nieleczonych pacjentów cierpiących na schizofrenię paranoidalną w porównaniu z grupą kontrolną. Pomimo że liczebności badanych grup były niewielkie ( $n = 21$ ) zaobserwowane różnice okazały się znaczące, co sugeruje istotny wpływ ostrej dekompensacji psychotycznej na mikrokrążenie obwodowe i czynność śródbłonka. Inne badanie [6], przeprowadzone w grupie 83 pacjentów, w większości (77%) leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, wykazało, że u około 50% osób ze schizofrenią na podstawie tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (*Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry – RH-PAT*) stwierdza się dysfunkcję śródbłonka ( $RH < 1,67$ ) [7]. W kolejnym badaniu, przeprowadzonym w większej grupie pacjentów ( $n = 203$ ) leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, u 48% pacjentów stwierdzono zaburzenia czynności śródbłonka ( $RH < 1,67$ ), a u około 50% chorych wystąpił zespół metaboliczny [8]. Szereg innych analiz mikrokrążenia [9] i obwodowej funkcji mikronaczyniowej, mierzonej za pomocą całki prędkości przepływu w czasie (VTI) [10], potwierdziły związek między występowaniem schizofrenii i dysfunkcją śródbłonka obwodowego. Niektórzy autorzy, posługując się nieinwazyjnym, obwodowym RH-PAT, nie wykazali jednak upośledzonej funkcji śródbłonka u chorych ze schizofrenią [11].

Co ciekawe, w przeciwieństwie do zaburzonych wyników RH-PAT u pacjentów ze schizofrenią stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej po uprzedniej okluzji mankieta manometru tętnic przedramienia lub proksymalnej części ramienia (FMD), która to metoda jest „złotym standardem” w ocenie czynności śródbłonka naczyniowego,

również nie wskazywał upośledzenia funkcji śródbłonka [10]. Wynik ten sugeruje, że u chorych cierpiących na schizofrenię występuje bardziej nasilona lub wcześniejsza reakcja śródbłonka mikrokrążenia w porównaniu z tą obserwowaną w wypadku większych naczyń krwionośnych.

Ponadto u pacjentów ze schizofrenią wyodrębniono różne biomarkery dysfunkcji śródbłonka, w tym podwyższony czynnik von Willebranda (vWF) [12], rozpuszczalnej kinazy tyrozynowej podobnej do fms (1sFlt-1) [13] oraz zmniejszenie biodostępności tlenu azotu (NO) [14]. Tlenek azotu jest związkami, którego okres półtrwania wynosi 5 sekund, co powoduje, że jest bardzo niestabilny chemicznie [15]. Niezwykle szybko zostaje utleniony do azotynów i azotanów. Dlatego też bezpośrednie oznaczenie NO w osoczu pacjentów nie jest możliwe, a ocena biodostępności tlenu azotu *in vivo* opiera się zwykle na pomiarze produktów jego przemiany: jonów  $\text{NO}_2^-$  i  $\text{NO}_3^-$  [16].

Stężenie metabolitów NO w osoczu odzwierciedla czynność śródbłonka [17], zatem może stanowić biomarker dysfunkcji naczyń obwodowych w schizofrenii. Pomiar azotynów i azotanów u pacjentów z psychozą nie przyniosły jednak spójnych wyników. Das i wsp. [18] stwierdzili niższe poziomy azotanów w osoczu u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy (FEP), podczas gdy Noto i wsp. [19] nie zaobserwowali różnicy między stężeniem metabolitów tlenu azotu w osoczu u pacjentów wcześniej nieleczonych z FEP a osobami zdrowymi.

Pomimo dowodów na współistnienie schizofrenii i dysfunkcji śródbłonka obwodowego mechanizmy związane z tymi zależnościami nadal są niejasne.

Celem tego wstępnego prospektywnego badania obserwacyjnego było zatem ustalenie, czy krótkotrwała poprawa głównych objawów psychotycznych w odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne u młodych pacjentów z FEP jest związana ze zmianami czynności śródbłonka, analizowanymi na podstawie zmian w stężeniach metabolitów tlenu azotu (NO) w osoczu, markerów ogólnoustrojowego zapalenia (CRP) i profilu lipidowego.

## Pacjenci i metody

### Zasady kwalifikacji pacjentów i analizowane dane kliniczne

Do badania zakwalifikowano 25 chorych w wieku od 14 do 35 lat przyjętych na Oddział Psychiatrii Dzieci i Młodzieży oraz Oddział Psychiatrii Dorosłych na Oddziale Klinicznym Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z diagnozą ostrych wielopostaciowych zaburzeń psychotycznych (F23) zgodnie z 10. wersją Międzynarodowej Klasyfikacji Statystycznej Chorób i Powiązanych Problemów Zdrowotnych (ICD-10) [20]. Diagnoza była ustalana przez psychiatrę na podstawie badania klinicznego w chwili przyjęcia na oddział. Rekrutację do badania przeprowadzono od stycznia 2017 do grudnia 2019 roku. Kryteria wyłączenia obejmowały: (1) niezdolność do wyrażenia świadomej zgody, (2) niepełnosprawność intelektualną, (3) hospitalizację bez zgody pacjenta lub z powodu orzeczenia sądownego, (4) występowanie chorób sercowo-naczyniowych, (5) nadużywanie substancji

psychoaktywnych lub palenie tytoniu w ciągu trzech miesięcy przed badaniem, (6) występowanie zaburzeń afektywnych.

Próbki laboratoryjne potrzebne do przeprowadzenia zestawu analiz zostały zebrane podczas pobierania materiału do rutynowych badań w pierwszych dniach hospitalizacji, a także w trzecim miesiącu od rozpoczęcia badania.

Od każdego pacjenta zakwalifikowanego do badania pozyskano dane demograficzne i kliniczne: dokładną historię przyjęcia, czas trwania i nasilenie objawów psychotycznych przed przyjęciem (DUP), wcześniej stosowaną farmakoterapię i używki, nasilenie choroby i leczenie neuroleptykami podczas pobytu w szpitalu (w kolejnym punkcie czasowym). Stopień nasilenia objawów psychotycznych oceniono za pomocą *Skali pozytywnych i negatywnych objawów schizofrenii* (PANSS) [21] w pierwszym tygodniu i trzecim miesiącu po przyjęciu na Oddział Kliniczny w toku ostrej dekomensacji psychotycznej. PANSS składa się z 30 pozycji podzielonych na 3 podskale: *Skalę objawów pozytywnych* (PANSS – *Positive Symptoms*; PANSS P), *Skalę objawów negatywnych* (PANSS – *Negative Symptoms*; PANSS N) oraz *Skalę ogólnej psychopatologii* (PANSS – *General Psychopathology*; PANSS G). Ponadto umożliwia obliczenie wyniku ogólnego (PANSS – *Total*; PANSS T).

Obliczono wskaźnik masy ciała (BMI) i zmierzono skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi (SBP, DBP).

Próbki krwi pobrano od 25 zakwalifikowanych do badania pacjentów na czczo w godzinach 6–8 rano. Rutynowe laboratoryjne badania krwi obejmowały morfologię krwi (liczba białych i czerwonych krwinek), profil lipidowy (lipoproteiny o niskiej i wysokiej gęstości (LDL i HDL), trójglicerydy (TG) i cholesterol całkowity (TC)), marker stanu zapalnego (białko C-reaktywne (CRP)), jonogram ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ), glukozę, kreatyninę, mocznik,  $\gamma$ -glutamylotransferazę (GGTP) oraz panel hormonów tarczycy (wolny T3, wolny T4 i hormon stymulujący tarczycę).

Analizy rutynowe przeprowadzono w dniu pobrania krwi w laboratorium Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z użyciem automatycznych analizatorów XN-2000 (Sysmex Corp., Kobe, Japonia) w celu określenia morfologii oraz analizatorów biochemicznych Cobas 6000 i Cobas 8000 (Roche Holding AG, Bazylea, Szwajcaria) w celu oceny poziomu parametrów biochemicznych i hormonów tarczycy. Laboratorium Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie jest poddawane codziennej wewnętrznej kontroli jakości (Precicontrol ClinChem Multi 1, P Precicontrol ClinChem Multi 2, Lyphochek Assayed Chemistry Control poziom 1, Lyphochek Assayed Chemistry Control poziom 2, Precicontrol Universal poziom 1 i Precicontrol Universal poziom 2 dla parametrów biochemicznych; Sysmex XN-Check na trzech poziomach) i systematycznej zewnętrznej kontroli jakości (w Centralnym Ośrodku Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej, Polska i Randox International Quality Assessment Scheme), zgodnie z dyrektywą Unii Europejskiej w sprawie badań laboratoryjnych.

#### Analizy metabolitów tlenu azotu

Dokonano pobrania próbek krwi w 1. i 12. tygodniu po przyjęciu w celu oceny zmian stężenia tlenu azotu (NO) w osoczu na podstawie poziomu jego metabolitów

$\text{NO}_2^-$  i  $\text{NO}_3^-$ . Krew pobierano od pacjentów do próbek zawierających heparynę jako antykoagulant. Z krwi, przez wirowanie ( $450 \times g$ ,  $4^\circ\text{C}$ , 10 min), pozyskiwano osocze, które przechowywano w temperaturze  $-80^\circ\text{C}$  do czasu dalszych analiz. Stężenia azotynów ( $\text{NO}_2^-$ ) i azotanów ( $\text{NO}_3^-$ ) w próbkach osocza mierzono za pomocą analizatora ENO-20 (Eicom Corp., San Diego, CA, USA), korzystając z metody chromatografii cieczowej z derywatyzacją pokolumnową z zastosowaniem odczynnika Griessa.  $\text{NO}_2^-$  i  $\text{NO}_3^-$  rozdzielono na kolumnie NO-PAK ( $4,6 \times 50$  mm; Eicom Corp., San Diego, CA, USA), po czym  $\text{NO}_3^-$  zredukowano do  $\text{NO}_2^-$  na kolumnie kadmowo-miedzianej (NO-RED; Eicom Corp., San Diego, Kalifornia, USA). Następnie  $\text{NO}_2^-$  poddawano reakcji z odczynnikiem Griessa w termostатовanej celce reakcyjnej ( $35^\circ\text{C}$ ). Absorbancję powstałych pochodnych diazowych mierzono przy długości fali 540 nm. Szybkość przepływu fazy ruchomej (Carrier Solution) wynosiła  $330 \mu\text{l}/\text{min}$ , natomiast szybkość przepływu odczynnika Griessa (Reactor Solution) wynosiła  $110 \mu\text{l}/\text{min}$ . Próbkę osocza wytrącono metanolem w stosunku 1:1 (v/v), odwirowano przy  $10\,000 \times g$  przez 10 minut i  $10 \mu\text{L}$  supernatantu poddawano bezpośrednio analizie. Zakres liniowości metody dla  $\text{NO}_2^-$  wynosił od 0,02 do  $500 \mu\text{mol}/\text{L}$ , a dla  $\text{NO}_3^-$  od 0,2 do  $500 \mu\text{mol}/\text{L}$ . Zastosowana metoda charakteryzowała się dokładnością  $\pm 15\%$  (85–115%) i precyzją nieprzekraczającą 15%.

### Analiza statystyczna

Istotność porównań testu  $t$  określono na podstawie przedziałów ufności obliczonych metodą *bootstrap* na podstawie 2000 próbek oraz po dostosowaniu granic przedziałów ufności z poprawką Bonferroniego na liczbę testów. Przyjeliśmy podstawowy poziom istotności jako  $\alpha = 0,05$  dla wszystkich analiz. Dlatego po korekcie ustalono 99,7% przedziały ufności dla wykonanych testów. Korelacje zostały przeanalizowane z użyciem współczynników korelacji Spearmana. W celu skorygowania liczby porównań zastosowano procedurę Benjaminiego–Hochberga. Przyjęto poziom istotności równy 0,25. Analizy wykonano za pomocą pakietu IBM SPSS 26. Wykresy zostały wykonane w środowisku R [22] z wykorzystaniem pakietu tidyverse [23].

## Wyniki

### Charakterystyka kliniczna pacjentów

Badaniem objęto 25 pacjentów z pierwszym ostrym epizodem psychotycznym (FEP), w tym 15 kobiet i 10 mężczyzn w dwóch punktach czasowych (w pierwszym tygodniu leczenia oraz po trzech miesiącach). Mediana wieku pacjentów w chwili włączenia do badania wyniosła 18,88 roku. (SD 5,59, min. 14, maks. 35). Nie odnotowano istotnej różnicy między wiekiem kobiet i mężczyzn.

Mediana nieleczzonej psychozy (DUP) wyniosła 8,92 tygodnia (SD 11,21, min. 1, maks. 48).

U wszystkich 25 pacjentów zdiagnozowano epizod ostrego wielopostaciowego zaburzenia psychotycznego (F23) zgodnie z kryteriami ICD-10. Żaden chory zakwali-

fikowany do badania nie używał w przeszłości substancji psychoaktywnych ani tytoniu (np. papierosów, e-papierosów, cygar, cygaretek, tytoniu do żucia, tytoniu fajkowego lub papierosów HEETS™ z Philip Morris International, Nowy Jork, Nowy Jork, USA). U żadnego z pacjentów nie zdiagnozowano chorób współistniejących, które mogłyby znacząco wpłynąć na rozwój chorób sercowo-naczyniowych (np. zespołu metabolicznego lub nadciśnienia). Badani chorzy nie byli leczeni neuroleptykami przed przyjęciem do szpitala.

Analizowana grupa pacjentów była stosunkowo jednorodna pod względem wieku, w którym wystąpiły pierwsze objawy choroby, symptomatologii, potrzeb w zakresie opieki zdrowotnej, zastosowanych metod leczenia, chorób towarzyszących i obciążenia toksykologicznego, które było akceptowalne, biorąc pod uwagę przyjęte kryteria włączenia do badania i wyłączenia z niego.

### Stosowane leczenie

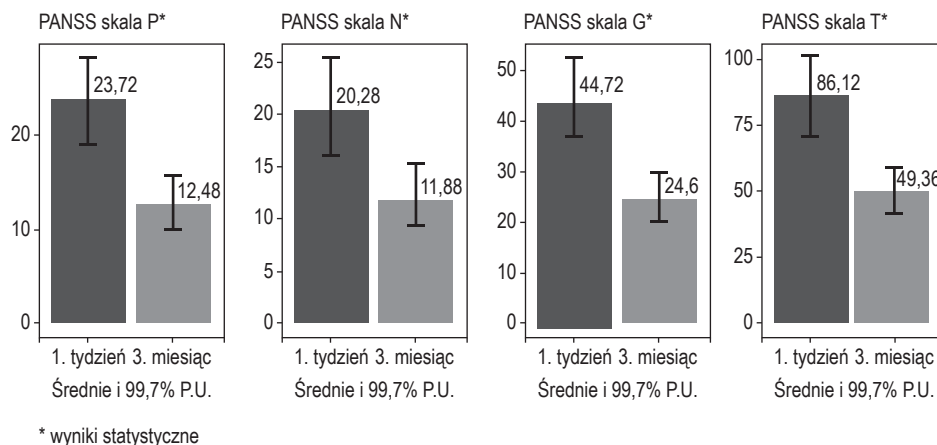
Zastosowano klasyczne i atypowe neuroleptyki w dostosowanych dawkach, w tym haloperidol u 16 pacjentów, olanzapinę u 6 pacjentów, kwetiapinę u 3 pacjentów oraz połączenie haloperidolu i olanzapiny u jednego pacjenta w pierwszym tygodniu od przyjęcia. W trakcie trzymiesięcznej fazy leczenia farmakoterapia uległa jednak modyfikacjom. W trzecim miesiącu badania stosowano tylko neuroleptyki drugiej generacji. Pięciu pacjentów otrzymywało olanzapinę w monoterapii, sześciu – kwetiapinę, dwóch – rysperydon w monoterapii, a jeden pacjent był leczony kombinacją olanzapiny i rysperydonu. U dwóch chorych zastosowano połączenie olanzapiny i aripiprazolu, u trzech kombinację olanzapiny i kwetiapiny, u dwóch połączenie kwetiapiny i aripiprazolu. W trzecim miesiącu badania trzech pacjentów otrzymywało kłozapinę. W celu prowadzenia analiz dawki stosowanych leków przeliczone zostały na ekwiwalent chlorpromazyny [23]. Mediana dawek w przeliczeniu na chlorpromazynę wyniosła w pierwszym tygodniu 180 mg (SD 73,6, min. 50, maks. 300), w trzecim miesiącu leczenia 470,67 mg (SD 256,1, min. 200, maks. 1200).

### 3.3. Zmiana stanu klinicznego

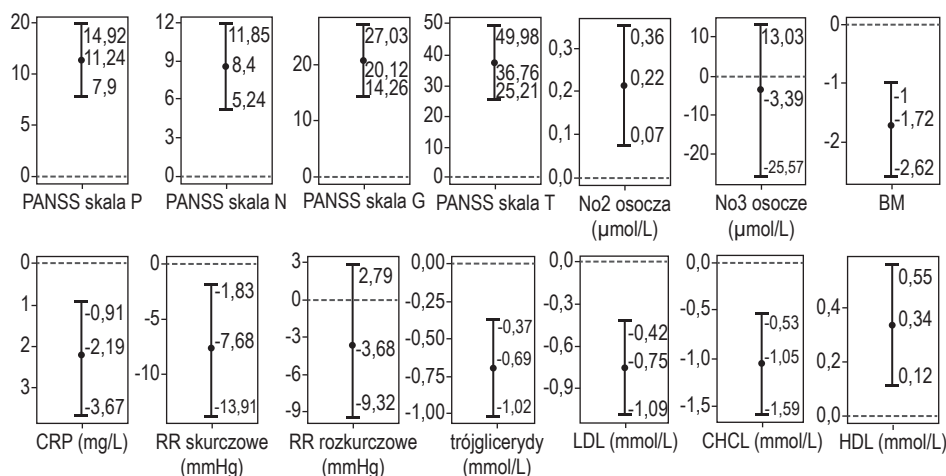
Po trzech miesiącach leczenia zaobserwowano istotnie statystycznie niższe wartości wszystkich podskal PANSS w porównaniu z odpowiednimi wartościami w pierwszym tygodniu po przyjęciu do szpitala (rys. 1 i 4).

#### Zmiany stężenia metabolitów NO w osoczu

W badanej grupie po trzech miesiącach od przyjęcia pacjentów do szpitala odnotowano istotny statystycznie spadek stężenia  $\text{NO}_2^-$  w osoczu w porównaniu ze stężeniami  $\text{NO}_2^-$  w pierwszym tygodniu (rys. 2 i 4).



Rys. 1. Zmiana stanu klinicznego (Skale PANSS)



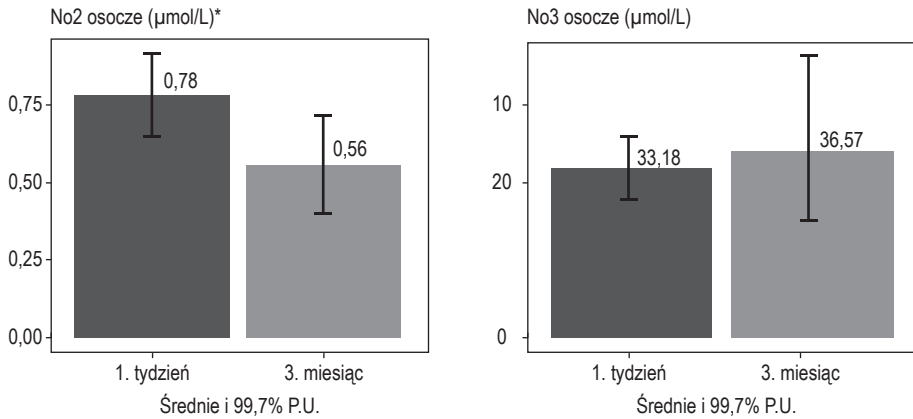
Średnia różnica między pomiarami w 1. tygodniu i 3. miesiącu z początkowym 99,7% przedziałami ufności. Istotne wyniki nie zawierają zera (zaznaczone linią przerywaną)

Rys. 4. Zmiana badanych zmiennych pomiędzy pierwszym tygodniem i trzecim miesiącem – Test t-studenta z korektą Bonferronią

### Zmiany BMI, BP, CRP i profilu lipidowego

Statystycznie istotny wzrost BMI i SBP zaobserwowano w trzecim miesiącu po przyjęciu do szpitala w porównaniu z pierwszym zarejestrowanym pomiarem. CRP w osoczu również wzrosło w trzecim miesiącu po przyjęciu chorego do szpitala. Stężenia TC, TG, LDL w osoczu były wyższe w trzecim miesiącu w porównaniu



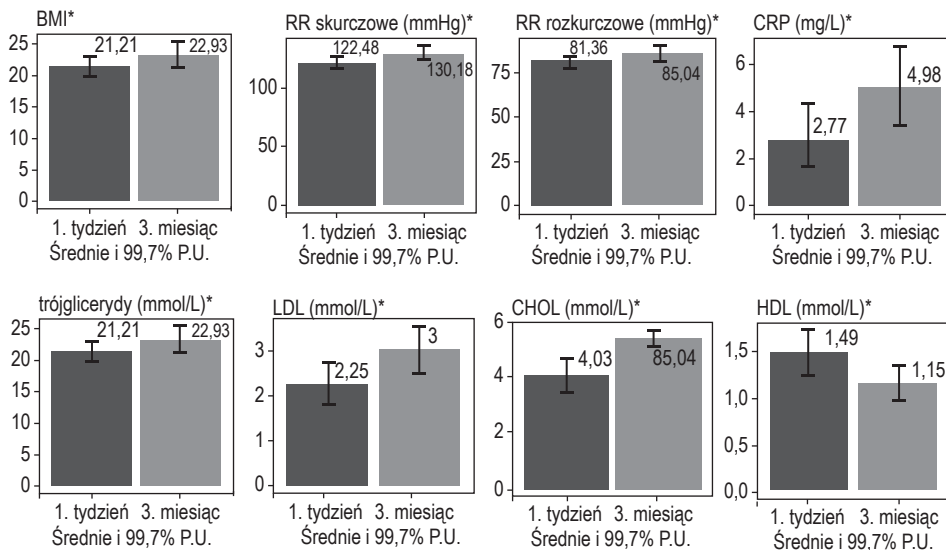


\* wyniki istotne statystycznie

Rys. 2. Zmiana stężenia metabolitów NO

z pierwszym zarejestrowanym pomiarem. Z drugiej strony po trzech miesiącach od przyjęcia pacjentów do szpitala odnotowano spadek stężenia HDL (rys. 3 i 4).

Wszystkie powyższe testy *t* bez poprawki Bonferroniego dały podobne wyniki jak w wypadku analiz z jej zastosowaniem.



\* – wyniki istotne statystycznie

Rys. 3. Zmiana BMI, RR skurczowego i rozkurczowego, CRP oraz profilu lipidowego



## Zależność między podskalami DUP, PANSS i badanymi zmiennymi

Przeanalizowano korelacje między DUP i PANSS a mierzonymi zmiennymi. Po wprowadzeniu poprawki Benjaminiego–Hochberga zaobserwowano istotność statystyczną korelacji  $\text{NO}_2^-$  od pierwszego tygodnia z DUP ( $-0,441^*$ ,  $p = 0,027$ ).

Zaobserwowano szereg istotnych statystycznie korelacji skal PANSS z pierwszego tygodnia i trzeciego miesiąca z badanymi zmiennymi (tab. 1).

Tabela 1. Korelacja między podskalami PANSS a badanymi zmiennymi w pierwszym tygodniu i trzecim miesiącu po przyjęciu pacjenta do szpitala

Zmienne \ PANSS				
	PANSS – skala P	PANSS – skala N	PANSS – skala G	PANSS – skala zbiorcza
1. tydzień				
HDL	$r = -0,530^{**}$ $p = 0,006$	$r = -0,466^*$ $p = 0,019$		$r = -0,507^{**}$ $p = 0,010$
CRP	$r = 0,527^{**a}$ $p = 0,007$	$r = 0,597^{**}$ $p = 0,002$	$r = 0,444^*$ $p = 0,026$	$r = 0,523^{**}$ $p = 0,007$
3. miesiąc				
$\text{NO}_2^-$			$r = -0,477^*$ $p = 0,016$	$r = -0,455^*$ $p = 0,022$
Chlorpromazine3			$r = 0,507^{**}$ $p = 0,010$	$r = 0,403^*$ $p = 0,046$

Za poziom istotny statystycznie przyjęto wartość  $p < 0,05$  i oznaczono \*

\*\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$

## Dyskusja

W przedstawionym przez nas badaniu pilotażowym przeprowadzonym w grupie młodych pacjentów z FEP wykazaliśmy, że poprawa objawów klinicznych w toku trwania ostrej psychozy, o czym świadczyły wyniki PANSS, była związana ze spadkiem stężenia  $\text{NO}_2^-$  w osoczu, z pogorszeniem profilu lipidowego oraz aktywacją ogólnoustrojowego zapalenia. Wyniki te wskazują, że wczesna kliniczna poprawa FEP u młodych ludzi bez istotnych metabolicznych czynników ryzyka lub innych czynników ryzyka dla chorób układu krążenia nie wiązała się z poprawą, ale, co zaskakujące, z pogorszeniem profilu lipidowego i aktywacją ogólnoustrojowego zapalenia oraz z pogorszeniem funkcji śródbłonna zależnej od NO. Podsumowując, nasze wyniki sugerują, że niekorzystna odpowiedź metaboliczna, ogólnoustrojowe zapalenie i spadek ogólnoustrojowej biodostępności NO stanowią wczesne ogólnoustrojowe objawy FEP, które nie są kontrolowane przez krótkotrwałe leczenie przeciwpsychotyczne i mogą stanowić ryzyko sercowo-naczyniowe.

W naszym badaniu wczesna faza FEP była wyraźnie związana z aktywacją ogólnoustrojowego zapalenia, o czym świadczy poziom CRP, który jest wytwarzany w odpowiedzi na działanie cytokin prozapalnych. Wiele wcześniejszych badań wykazało zmiany zapalne w trakcie leczenia pierwszego epizodu psychiatrycznego. Dahan i wsp. [26] w grupie 41 pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią w trakcie dekomensacji psychiatrycznej wykazali wzrost stężenia cytokin zapalnych: interleukiny IL-6, IL-2R i IL-8 w osoczu krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Noto i wsp. [27] opisali natomiast związek między poziomem IL-6 i IL-8 i objawami klinicznymi w grupie 31 pacjentów ze zdiagnozowanym FEP. Balõtshev i wsp. [28] z kolei podkreślili rolę IL-1 $\alpha$ , IL-6 i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ) w procesie psychiatrycznym. W wyżej wymienionych pracach wykazano, że objawy kliniczne psychozy były proporcjonalne do nasilenia stanu zapalnego, a poprawa kliniczna była związana z wyciszeniem stanu zapalnego. Spadek stężenia nie dotyczy jednak wszystkich cytokin prozapalnych. Luo i wsp. [29] wykazali w grupie 68 pacjentów ze schizofrenią, że po rozpoczęciu leczenia stężenie IL-6 spadło, a stężenie IL-18 i TNF- $\alpha$  pozostało na niezmiennym poziomie, co sugeruje utrzymujące się ogólnoustrojowe zapalenie u pacjentów po wypisie, pomimo zastosowanego leczenia przeciwpsychiatrycznego przez  $68,85 \pm 45,66$  dni. Te ostatnie badania wydają się zgodne z naszymi wynikami i podkreślają możliwą dysocjację między efektami leczenia przeciwpsychiatrycznego a ogólnoustrojowym zapaleniem u pacjentów z psychozą.

W odniesieniu do zmian profilu lipidowego odnotowaliśmy wzrost poziomu TC, LDL i TG oraz spadek poziomu HDL u młodych pacjentów z FEP i zmiany te były istotne w ciągu 3 miesięcy od przyjęcia do szpitala. Obserwacja ta jest zgodna z danymi literaturowymi, wskazującymi, że FEP towarzyszą zmiany stężenia lipidów. Leppik i wsp. [30] wykazali bowiem, że wśród nieleczonych pacjentów z FEP występuje wzrost poziomu lizofosfatydylocholin (LysoPC) oraz znaczne zmniejszenie fosfatydylocholin (PC) i sfingomielin (SM) w porównaniu z grupą kontrolną. W niedawnej metaanalizie Misiak i wsp. [31] wykazali występowanie zaburzeń regulacji metabolicznej u pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwpsychiatrycznie z pierwszym epizodem psychozy z grupy nieafektywnej (*First-episode Non-affective Psychosis* – FENP). Stwierdzono, że pacjenci we wczesnej fazie zaburzeń ze spektrum schizofrenii wykazują specyficzne zaburzenia lipidowe o cechach zarówno przeciwmiążdżycogennych (niski poziom TC i LDL), jak i o działaniu miażdżycogennym (niski poziom HDL i wysoki poziom TG) [31]. Olszewska i Rybakowski [32] zaobserwowali natomiast, że już początkowy etap leczenia zaostrej schizofrenii wiąże się z zaburzeniami metabolicznymi, co wyrażało się wzrostem masy ciała, stężenia glukozy oraz TC.

Ważnym wynikiem niniejszej pracy, wyróżniającym ją na tle badań poprzednich autorów, było wykazanie, że niekorzystna odpowiedź metaboliczna, a także cechy zapalenia ogólnoustrojowego były związane ze spadkiem ogólnoustrojowej biodostępności NO. Wszystkie te czynniki wydają się zaś odzwierciedlać wczesne ogólnoustrojowe objawy FEP, które wyraźnie nie były kontrolowane przez krótkotrwałe leczenie przeciwpsychiatryczne. Warto zauważyć, że pogorszenie profilu lipidowego, ogólnoustrojowe zapalenie i wzrost cytokin prozapalnych (np. IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) mogą się przyczyniać do rozwoju dysfunkcji śródbłonna u pacjentów z FEP [33], ale

nie można wykluczyć bezpośredniego związku między FEP a dysfunkcją śródbłonna obwodowego [5].

Należy podkreślić, że ogólnoustrojowe zapalenie i pogorszenie profilu lipidowego we wczesnej fazie ostrej psychozy, zwłaszcza u młodych nieleczonych pacjentów z FEP [34], może być przejawem samego ostrego początku dekompensacji psychotycznej. Zgodnie z tym poglądem stwierdziliśmy, że czas trwania nieleczonej psychozy był skorelowany ze spadkiem stężenia  $\text{NO}_2^-$  w osoczu, co sugeruje rozwój ogólnoustrojowej dysfunkcji śródbłonna naczyniowego przed rozpoczęciem leczenia. Leczenie przeciwpsychotyczne może się jednak również przyczyniać do tego zjawiska. Jak wynika z danych pochodzących z literatury przedmiotu, niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. rysperydon) podawane szczurom z cukrzycą powodowały zwiększony poziom cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1, selektyny E) i cytokin (MCP-1, TNF- $\alpha$ ) [35]. Również leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów wiązało się ze zwiększeniem poziomu w surowicy rozpuszczalnego receptora TNF-1 (sTNF-R1), vWf i CRP o wysokiej czułości (hs-CRP) [36]. Wykazano ponadto, że leczenie przeciwpsychotyczne niekorzystnie wpływa na profil lipidowy [37, 38], przy czym poszczególne leki charakteryzowały się odmiennym oddziaływaniem. Przykładowo aripiprazol charakteryzował się korzystniejszym wpływem na parametry metaboliczne niż kłozapina, olanzapina lub rysperydon [39].

Badanie posiada szereg istotnych ograniczeń. Oparte jest ono na małej grupie badawczej. Wiek pacjentów był zróżnicowany. Zastosowano wyłącznie skalę PANSS do oceny nasilenia objawów i poprawy klinicznej. W przedstawionej analizie brakuje grupy kontrolnej. Badane parametry podlegają potencjalnemu wpływowi wielu czynników, takich jak stosowane leki czy dieta. Nie oceniono funkcji śródbłonna za pomocą FMD czy innych metod służących do oceny funkcji śródbłonna [40].

Niemniej jednak nasze wyniki sugerują, że poprawie objawów klinicznych w przebiegu leczenia przeciwpsychotycznego u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii towarzyszą spadek ogólnoustrojowej biodostępności tlenu azotu, cechy stanu zapalnego i pogorszenie profilu lipidowego.

Konieczne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć związek między przebiegiem pierwszej dekompensacji psychotycznej a jej konsekwencjami dla ryzyka sercowo-naczyniowego oraz aby wybrać najlepszą opcję zapobiegania im i leczenia. Wydaje się to szczególnie istotne w odniesieniu do młodych pacjentów, którzy mogą być szczególnie podatni na obwodowe objawy ostrych i ciężkich przebiegów pierwszych dekompensacji psychotycznych, w tym niekorzystnych zmian w profilu lipidowym, ogólnoustrojowego zapalenia i zmniejszenia biodostępności NO.

## Piśmiennictwo

1. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. *Excess early mortality in schizophrenia*. Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014; 10: 425–448.
2. Westman J, Eriksson SV, Gissler M, Hällgren J, Prieto ML, Bobo WV i wsp. *Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia*. Epidemiol. Psychiatr. Sci. 2018; 27(5): 519–527.

3. Chłopicki S, Gryglewski RJ. *Angiotensin converting enzyme (ACE) and HydroxyMethylGlutaryl-CoA reductase inhibitors in the forefront of pharmacology of endothelium*. Pharmacol. Rep. 2005; 57(Suppl): 86–96.
4. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. *Endothelial dysfunction: The early predictor of atherosclerosis*. Cardiovasc. J. Afr. 2012; 23(4): 222–231.
5. Israel AK, Seeck A, Boettger MK, Rachow T, Berger S, Voss A i wsp. *Peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from acute schizophrenia: A potential marker for cardiovascular morbidity?* Schizophr. Res. 2011; 128(1–3): 44–50.
6. Ellingrod VL, Taylor SF, Brook RD, Evans SJ, Zöllner SK, Grove TB i wsp. *Dietary, lifestyle and pharmacogenetic factors associated with arteriole endothelial-dependent vasodilatation in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics (AAPs)*. Schizophr. Res. 2011; 130(1–3): 20–26.
7. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. *Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia*. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44(11): 2137–2141.
8. Burghardt K, Gove T, Ellingrod V. *Endothelial nitric oxide synthase genetic variants, metabolic syndrome and endothelial function in schizophrenia*. J. Psychopharmacol. 2014; 28(4): 349–356.
9. Seeck A, Israel AK, Bär KJ, Voss A. *Dynamic microvascular blood flow analysis during post-occlusive reactive hyperemia test in patients with schizophrenia*. Ann. Biomed. Eng. 2011; 39(7): 1972.
10. Vetter MW, Martin BJ, Fung M, Pajevic M, Anderson TJ, Raedler TJ. *Microvascular dysfunction in schizophrenia: A case-control study*. NPJ Schizophr. 2015; 1: 15023.
11. Protopopova D, Masopust J, Malý R, Valis M, Dostalova G, Ranna K i wsp. *Peripheral endothelial dysfunction as a marker of cardiovascular risk in physically healthy patients with schizophrenia and related psychoses: A matched case control study*. Neuro. Endocrinol. Lett. 2014; 35(6): 503–509.
12. Dieset I, Haukvik UK, Melle I, Røssberg JI, Ueland T, Hope S i wsp. *Association between altered brain morphology and elevated peripheral endothelial markers – Implications for psychotic disorders*. Schizophr. Res. 2015; 161(2–3): 222–228.
13. Lizano PL, Yao JK, Tandon N, Mothi SS, Montrose DM, Keshavan MS. *Association of sFlt-1 and worsening psychopathology in relatives at high risk for psychosis: A longitudinal study*. Schizophr. Res. 2017; 183: 75–81.
14. Naseem KM. *The role of nitric oxide in cardiovascular diseases*. Mol. Asp. Med. 2005; 26(1–2): 33–65.
15. Dabrowski A, Gabrylewicz A. *Nitric oxide contributes to multiorgan oxidative stress in acute experimental pancreatitis*. Scand. J. Gastroenterol. 1994; 29(10): 943–948.
16. Boncler M, Dudzińska D, Rywaniak J, Watała C. *Wykorzystanie metody Griessa do oznaczania azotanów/azotynów w supernatantach komórek śródbłonna stymulowanych agonistami*. Diagnostyka 2010; 46(3): 307–312.
17. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Jax T, Kerber S, Gharini P i wsp. *Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans*. Free Radic. Biol. Med. 2006; 40(2): 295–302.
18. Das I, Khan NS, Puri BK, Hirsch SR. *Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production*. Neurosci. Lett. 1996; 215(3): 209–211.

19. Noto C, Ota VK, Gadelha A, Noto MN, Barbosa DS, Bonifácio KL i wsp. *Oxidative stress in drug naïve first episode psychosis and antioxidant effects of risperidone*. J. Psychiatr. Res. 2015; 68: 210–216.
20. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*; 2004.
21. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1987; 13(2): 261–276.
22. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. Version 3.6. 3. 2020.
23. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R i wsp. *Welcome to the Tidyverse*. J. Open Source Soft. 2019; 4(43): 1686.
24. Addington D, Abidi S, Garcia-Ortega I, Honer WG, Ismail Z. *Canadian guidelines for the assessment and diagnosis of patients with schizophrenia spectrum and other psychotic disorders*. Can. J. Psychiatry 2017; 62(9): 594–603.
25. Danivas V, Venkatasubramanian G. *Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges!* Indian J. Psychiatry 2013; 55(2): 207.
26. Dahan S, Bragazzi NL, Yogev A, Bar-Gad M, Barak V, Amital H i wsp. *The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia*. Psychiatry Res. 2018; 268: 467–472.
27. Noto MN, Maes M, Nunes SO, Ota VK, Rossaneis AC, Verri Jr WA i wsp. *Activation of the immune-inflammatory response system and the compensatory immune-regulatory system in antipsychotic naïve first episode psychosis*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2019; 29(3): 416–431.
28. Balóťšev R, Haring L, Koido K, Leping V, Kriisa K, Zilmer M i wsp. *Antipsychotic treatment is associated with inflammatory and metabolic biomarkers alterations among first-episode psychosis patients: A 7-month follow-up study*. Early Interv. Psychiatry 2019; 13(1): 101–109.
29. Luo Y, He H, Zhang J, Ou Y, Fan N. *Changes in serum TNF- $\alpha$ , IL-18, and IL-6 concentrations in patients with chronic schizophrenia at admission and at discharge*. Compr. Psychiatry 2019; 90: 82–87.
30. Leppik L, Parksepp M, Janno S, Koido K, Haring L, Vasar E i wsp. *Profiling of lipidomics before and after antipsychotic treatment in first-episode psychosis*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2020; 270(1): 59–70.
31. Misiak B, Stańczykiewicz B, Łaczmański Ł, Frydecka D. *Lipid profile disturbances in antipsychotic-naïve patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis*. Schizophr. Res. 2017; 190: 18–27.
32. Olszewska K, Rybakowski J. *Poprawa kliniczna a efekty metaboliczne leków neuroleptycznych w schizofrenii*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2009; 25(2): 95–100.
33. Liu D, Cen H, Jiang K, Xu Y. *Research progress in biological studies of schizophrenia in China in 2017*. Shanghai Arch. Psychiatry 2018; 30(3): 147.
34. Petruzzelli MG, Margari M, Pescechera A, de Giambattista C, De Giacomo A, Matera E i wsp. *Hyperprolactinemia and insulin resistance in drug naïve patients with early onset first episode psychosis*. BMC Psychiatry 2018; 18(1): 246.
35. Aboul-Fotouh S, Elgayar N. *Atypical antipsychotics such as risperidone, but not paliperidone, worsen vascular endothelial function via upregulation of adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in diabetic rats*. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2013; 91(12): 1119–1126.
36. Hope S, Melle I, Aukrust P, Steen NE, Birkenaes AB, Lorentzen S i wsp. *Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: Selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor 1 and von Willebrand factor*. Bipolar Disord. 2009; 11(7): 726–734.

37. Lee J. *Metabolic side effects of antipsychotic medication: An overview*. J. Korean Neuropsychiatr. Assoc. 2019; 58(1): 18–28.
38. Waszak PM, Piskorska NA, Sarbiewska M, Zagożdżon P, Cabała WJ. *Cardiovascular and metabolic side effects of second-generation antipsychotics – Narrative review*. Eur. J. Transl. Clin. Med. 2019; 2(1): 70–77.
39. Ribeiro EL, Mendonça Lima de T, Vieira ME, Storpirtis S, Aguiar PM. *Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: An overview of systematic reviews*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018; 74(10): 1215–1233.
40. Frolow M, Drozd A, Kowalewska A, Nizankowski R, Chlopicki S. *Comprehensive assessment of vascular health in patients; Towards endothelium-guided therapy*. Pharmacol. Rep. 2015; 67(4): 786–792.

Adres: Maciej Pilecki  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum  
Katedra Psychiatrii, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21 A  
e-mail: maciej.pilecki@uj.edu.pl

Otrzymano: 25.05.2020

Zrecenzowano: 22.06.2020

Otrzymano po poprawie: 20.10.2020

Przyjęto do druku: 9.12.2020