Pronalažanje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti polinezasićenih masnih kiselina (PUFA) u pacijenata sa shizofrenijom

Jukić, Suzana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:065816

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO - TEHNOLOŠKI FAKULTET

I

MEDICINSKI FAKULTET

Suzana Jukić

PRONALAŽENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI POLINEZASIĆENIH MASNIH KISELINA (PUFA) U PACIJENATA SA SHIZOFRENIJOM: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE

Diplomski rad

Akademska godina: 2014. / 2015.

Mentor:

Prof. dr. sc. Darko Modun

U Splitu, listopad, 2015.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO - TEHNOLOŠKI FAKULTET

I

MEDICINSKI FAKULTET

Suzana Jukić

PRONALAŽENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI POLINEZASIĆENIH MASNIH KISELINA (PUFA) U PACIJENATA SA SHIZOFRENIJOM: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE

Diplomski rad

Akademska godina: 2014. / 2015.

Mentor:

Prof. dr. sc. Darko Modun

U Splitu, listopad, 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Shizofrenija 2

1.1.2. Simptomi shizofrenije 2

1.1.3. Farmakoterapija shizofrenije 3

1.1.4. Ciljevi liječenja shizofrenije 4

1.2. Polinezasićene masne kiseline 4

1.2.1. Uloge omega-3 i omega-6 polinezasićenih masnih kiselina 5

1.3. Uloga omega-3 masnih kiselina kod shizofrenije 6

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 8

3. MATERIJALI I METODE 10

3.1. Kriteriji uključenja 12

3.2. Kriteriji isključenja 12

3.3. Procjena kvalitete sustavnih pregleda 12

3.3.1. Revidirani AMSTAR 12

4. REZULTATI 20

4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda 21

4.1.2. Karakteristike uključenih studija 29

4.1.3. Karakteristike isključenih studija 40

4.2. Rezultati istraživanja objavljenih nakon Cochrane sustavnog pregleda 41

4.2.1. Pretraživanje baze MEDLINE za randomizirane kontrolirane pokuse 41

4.2.2. Pretraživanje baze CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse 43

4.2.3. Karakteristike uključenih studija 44

4.2.4. Karakteristike isključenih studija 45

4.2.5. Pretraživanje baze MEDLINE za sustavne preglede 46

4.3.5. Pretraživanje baze DARE za sustavne preglede 46

4.4. R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda 47

5. RASPRAVA 49

6. ZAKLJUČCI 52

7. POPIS CITIRANE LITERATURE 54

8. SAŽETAK 63

9. SUMMARY 65

10. POPIS KRATICA 67

11. ŽIVOTOPIS 70

1. UVOD

1.1. Shizofrenija

Shizofrenija je kronični psihijatrijski poremećaj. Pogađa oko 1% svjetske populacije i nema značajne razlike u obolijevanju između spolova (1). Vrhunac početka je obično u dobi kasne adolescencije i rane odrasle dobi, a kombinacija genetskih i okolišnih čimbenika igraju ulogu u njegovom razvoju (2). To je bolest koja se odražava smanjenom produktivnošću osoba i zahtjeva stalan boravak po bolnicama, tretmanima i rehabilitacijama (3). Postoje ogromne razlike u učestalosti, psihopatologiji i tijeku bolesti (4).

1.1.2. Simptomi shizofrenije

Ovaj kronični poremećaj karakteriziran je napadom u ranoj odrasloj dobi, simptomima koji su prisutni cijeli život, pogoršanjem funkcionalne sposobnosti te nedostatkom društvene prihvatljivosti, što ga čini poremećajem koji najviše onesposobljuje pojedinca (5). U kliničkim istraživanjima opisano je pet vrsta simptoma osoba sa shizofrenijom. To su: negativni i pozitivni simptomi, uzbuđenje, kognitivni simptomi te depresija i anksioznost shizofrene psihopatologije. Pozitivni simptomi povezani su s prijemom u bolnicu. Oni su identificirani kao niz ponašanja i uglavnom sadrže zablude, halucinacije, i neorganizirano razmišljanje. Općenito, pacijenti doživljavaju kombinaciju tih pozitivnih simptoma. Zablude su najčešći zajednički psihotični simptomi i prisutni su u 65% bolesnika sa shizofrenijom (6-8). Halucinacije i neorganizirana razmišljanja su prisutni u 50 % pacijenata. Najčešći senzorni poremećaji su auditorne halucinacije, ali mogu biti prisutne i vizualne, taktilne, mirisne i okusne halucinacije (9). Negativni simptomi predstavljaju nedostatak normalne funkcije. Oni odražavaju otupljivanje ili gubitak niza afektivnih i kognitivnih funkcija. Ovi simptomi obuhvaćaju: otupjelost, abuliju, alogiju, anhedoniju, apatiju i asocijativnost (7, 9, 10). Uzbuđenost je često povezana s manijom. To uključuje abnormalnosti u opsegu i prirodi psihomotorne aktivnosti. Oni mogu biti prisutni u akutnoj fazi bolesti i obično su potrebne farmakološke intervencije. Ovi simptomi su karakterizirani uzbuđenjem, impulzivnošću, psihomotornom aktivacijom i nesuradljivošću (7, 11). Kognitivna domena je također pogođena shizofrenijom, a uključuje deficite u pozornosti, jeziku, pamćenju, izvršnim funkcijama, brzini obrade i socijalne kognicije. Ovi simptomi su prisutni u premorbidnoj fazi bolesti i mogu trajati tijekom dugog perioda (7, 12). Depresija i anksioznost su prisutni u većine pacijenata u nekom trenutku bolesti. Depresija može pratiti akutne psihotične epizode ili se može javljati između psihotičnih egzacerbacija. Anksioznost se može smatrati komorbiditetom (7).

1.1.3. Farmakoterapija shizofrenije

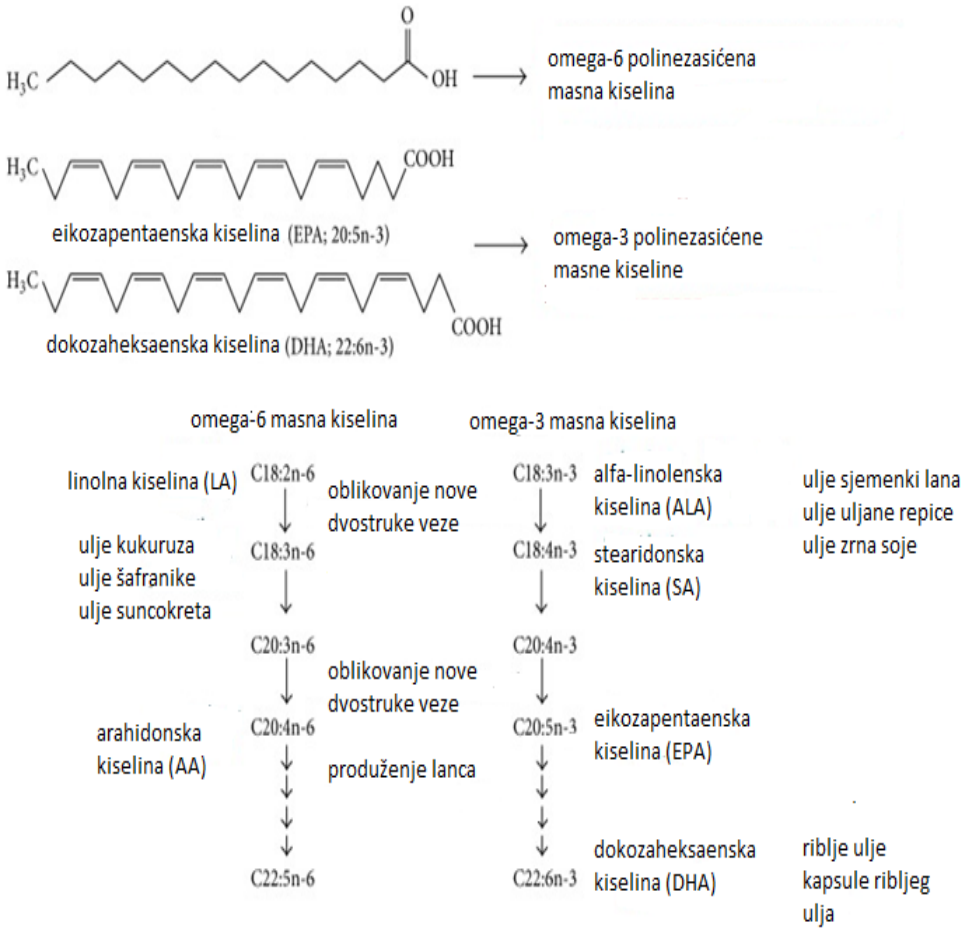
Trenutna antipsihotička terapija temelji se na hipotezi dopaminskog puta shizofrenije (13). Dopaminergička hipoteza prispisuje pozitivne simptome hiperdopaminergičkoj aktivnosti u striatalnom i mezolimbičkom putu, dok se negativni simptomi pripisuju hipodopaminergičkoj aktivnosti u prefrontalnom kortikalnom i mezokortikalnom putu (14). Liječenje shizofrenije zahtijeva dugotrajnu primjenu antipsihotika. Nedostatak učinkovitosti, ekstrapiramidalni simptomi (EPS), debljanje i sedacija mogu ometati dugoročnu suradljivost pacijenata i pridržavanje farmakoterapije (15). Iako su atipični antipsihotici povezani s nižim rizikom od ekstrapiramidalnih simptoma (koji uključuju nenormalne prisilne pokrete poput parkinsonizma, distonije, akatizije i kasne diskinezije), ti lijekovi predstavljaju veći rizik za razvoj metabolički štetnih događaja (16-19). Od pojave klorpromazina, došlo je velikog napretka u liječenju ljudi sa shizofrenijom. Sada je razvijena druga generacija antipsihotika. Smatra se da su ti lijekovi (također poznati kao atipični antipsihotici) učinkovitiji u liječenju negativnih simptoma, a proizvode manje nuspojava (npr.manje ekstrapiramidalnih simptoma) u odnosu na prve generacije antipsihotika (20). Ovi lijekovi imaju različite farmakološke profile i nuspojave, koji se mogu razlikovati od lijeka do lijeka (21). Iako pacijenti izražavaju sklonost za drugu generaciju antipsihotika, ne smiju se zaboraviti važne nuspojave povezane s njihovom upotrebom (npr.povećan kardiovaskularni i metabolički rizik). Antipsihotikom mogu biti inducirane metaboličke promjene poput debljanja, povećanog rizika od razvoja dijabetesa i dislipidemija. Klozapin, olanzapin i kvetiapin su antipsihotici druge generacije koji uzrokuju najgore promjene metabolizma. Poremećaji u metabolizmu glukoze i diabetes mellitus se mogu pojaviti uz korištenje ovih lijekova, a povezani su s povećanjem otpornosti na inzulin i smanjene reaktivnosti beta stanica gušterače na glukozu (22, 23). Ostale karakteristike druge generacije antipsihotika, koji definiraju njihovu atipičnost, uključuju odsutnost hiperprolaktinemije i veću učinkovitost u pozitivnim (barem u slučaju klozapina), negativnim i kognitivnim simptomima. Iz farmakološke perspektive, antipsihotici druge generacije mogu biti definirani kao antagonisti serotonina-dopamina, blokatori D2 receptora s brzom disocijacijom te djelomični agonisti D2 i 5HT2 receptora (24). Neki autori smatraju da određena grupa antipsihotičnih lijekova može biti identificirana kao treća generacija antipsihotika, npr.aripiprazol. On ima aktivnost antagonista prilikom povišenih koncentracija dopamina i agonista kod hipodopaminergičnih stanja. Ove varijacije u obe intriziče aktivnosti pretpostavljaju da bi aripiprazol mogao biti "funkcionalno selektivan" za D2 receptore (25).

1.1.4. Ciljevi liječenja shizofrenije

Poboljšanje kvalitete života i socijalnog funkcioniranja, sa posljedičnom reintegracijom u društvo, jasno je glavni cilj liječenja shizofrenije (26).

1.2. Polinezasićene masne kiseline

Omega-3 masne kiseline uključuju eikozapentaenska (EPA) i dokozaheksaenska (DHA) kiselinu, dok omega-6 masne kiseline uključuju di-homo-F-linolensku i arahidonsku kiselinu (AA) (Slika1.). Dugi lanac polinezasićene masne kiseline je sintetiziran iz prehrambenih prekursora, poput linolenske (omega-3) i linolne (omega-6) masne kiseline ili se unosi direktno putem hrane koja je bogata polinezasićenim masnim kiselinama, poput ribljeg ulja. (27, 28) Alfa-linolenska kiselina, (ALA) omega-3 esencijalna masna kiselina, je preteča eikozapentanoinske i dokozahesanoinske masne kiseline. Izraz "esencijalna" znači da se ne može sintetizirati kod ljudi, stoga se mora unositi putem egzogenih izvora. (29) Sinteza omega-3 polinezasićenih masnih kiselina počinje povezivanjem ALA s drugom omega-3 polinezasićenom masnom kiselinom, izvedene iz ALA preko niza desaturacije, izduženja i konačno β-reakcije oksidacije (30). Put počinje desaturacijom ALA u stearidonsku kiselinu (SDA) pomoću Δ6 desaturaze, što je korak koji ograničava brzinu. Nakon toga slijedi izduženje na eikozatetraenska kiselinu (20: 4n-3). Desaturacija pomoću Δ5 desaturaze daje eikozapentaensku kiselinu (EPA) i EPA se zatim produljuje pomoću elongaze-2 u dokozapentaensku kiselinu (DPA) i zatim u tetrakozapentaensku kiselinu (24: 5n-3). Tetrakozapentaenska kiselina zatim prolazi drugu Δ6 desaturaciju i nastaje tetraheksaenska kiselina (24: 6n-3). Ovi početni koraci odviaju se u endoplazmatskom retikulumu. Međutim, u završnoj fazi, sinteza DHA se odvija u peroksisomima, sljedeći translokaciju. U peroksisomu je tetraheksaenska kiselina (24: 6n-3) skraćena na DHA, (22: 6n-3) pomoću jednog kruga beta-oksidacije, djelovanjem acil-koenzim-oksidaze, D-funkcionalnog enzima i peroksisomalne tiolaze. Iako je ovaj put je sada dobro karakteriziran, učinkovitost i kinetiku pretvorbe u ljudi je nešto teže utvrditi. Postoje ograničena tkiva dostupna za analizu, tako da se analiziraju krvne komponente, koje, iako pokazuju jaku korelaciju s perifernim tkivima, ne mogu odražavati sastav CNS-a (31).



Slika 1. Polinezasićene masne kiseline (32).

1.2.1. Uloge omega-3 i omega-6 polinezasićenih masnih kiselina

Svoje pozitivne učinke su pokazale za niz bolesti, uključujući kardiovaskularne (33, 34), neurodegenerativne (35, 36), neuropsihijatrijske (37, 38), upalne bolesti (39), kao i za neke vrste raka (uglavnom dojke, prostate i raka debelog crijeva) (40-42). Razina triglicerida također je povezana sa unosom nezasićenih masnih kiselina. Prevladavajuća polje omega-3 polinezasićenih istraživanja, u posljednjih nekoliko desetljeća, bilo je ono kardiovaskularne medicine i prevencije. To je područje u kojem je osnovana hipoteza o zaštitnom učinku omega-3 polinezasićenih masnih kiselina (43), a velika klinička studija bila je temelj za odobravanje korištenja omega-3 polinezasićenih masnih kiselina kao sekundarna prevencija u bolesnika nakon infarkta miokarda (44). Suplementacija sa 2-3g EPA i DHA na dan može smanjiti razinu triglicerida za 25-30% (45). Velik broj studija pokazao je da omega-3 masne kiseline mogu smanjiti sistemski krvni tlak, a nedavna meta-analiza je potvrdila da potrošnja

preko 2g EPA i DHA na dan mogu smanjiti sistolički i dijastolički krvni tlak kod ljudi (46, 47). DHA je pokazala da ima ključnu ulogu u regulaciji neuronske ekspresije gena (48). Snižene razine DHA štetno utječu na veliki ekscitatorni neurotransmiter glutamat, koji pridonosi cjelovitosti mozga za učenje i memoriju (49).

1.3. Uloga omega-3 masnih kiselina kod shizofrenije

Polinezasićene omega-3 masne kiseline bitne su za normalan razvoj mozga. Stanične biološke i molekularne studije pokazuju da omega-3 masne kiseline moduliraju fluidnost membrane te dopaminergičku, glutamatnu i serotonergičnu neurotransmisiju (50-53). Polinezasićene masne kiseline također mogu regulirati gensku ekspresiju, utječući na sinaptičku plastičnost i funkciju (54). Pretkliničke studije pokazuju da omega-3 masne kiseline imaju neuroprotektivne značajke, stoga su važne za neurološki razvoj, neurodegeneraciju i neurobihevioralno ponašanje, odnosno radi se o faktorima koji igraju ulogu u genezi shizofrenije (55-57). Nedavne studije pronašle su neke dokaze da razina esencijalnih masnih kiselina (EFA) može utjecati na pojavu i tijek shizofrenije (58, 59). Postoje dvije vrste esencijalnih masnih kiselina, omega-3 i omega-6. Omega-3 se nalazi u izobilju u masnoj ribi, kao što su skuša i srdele. Nedavne studije meta-analiza pokazale su da je prevalencija shizofrenije veća za skupine s niskim unosom navedene ribe (60). Osim toga, ona je pokazala da niska potrošnja ribe i morskih plodova tijekom trudnoće mogu povećati rizik za nizak IQ i slabe neurorazvojne ishode u djetinjstvu (61), koji je pak možda povezan s povećanim rizikom za mentalne bolesti poput shizofrenije u odrasloj dobi (62). S druge strane, nekoliko studija pokazuju da pacijenti koji boluju od shizofrenije često imaju niske razine određenih esencijalnih masnih kiselina, koje su potrebne za normalan rad membrana živčanih stanica. Dokaz je dovoljno jak te je doveo do "membranske fosfolipidne hipoteze" shizofrenije (63, 64). Membranska hipoteza shizofrenije je bazirana na temelju ranih nalaza lipidnih promjena u cerebrospinalnoj tekućini ili perifernoj staničnoj membrani bolesnika sa shizofrenijom i na temlju sindroma prostaglandinskog deficita (uglavnom arahidonske kiseline ili eikozapentaenske kiseline) (65-67). Iako je glavna farmakoterapija shizofrenije ciljana neurotransmisija u mozgu, ekstrapiramidalni simptomi i ograničena učinkovitost konvencionalnih antipsihotika su ozbiljna ograničenja potrošnje tih lijekova. S druge strane, visoki troškovi stjecanja novih generacija antipsihotika stavili su ove lijekove izvan dohvata pacijenata u zemljama s nižim dohotkom (68). Obzirom na osnovu potencijalne korelacije između shizofrenije i niske razine masnih kiselina u mozgu shizofrenih bolesnika, čini se razumnim i da omega-3 može biti korisna u liječenju ovih bolesnika. Nedavne studije su

otkrile da su razine omega-3 i omega-6 smanjene u mozgovima shizofrenih bolesnika. Također su otkrile da su razine ovih masnih kiselina, nakon smrti shizofrenih bolesnika, niske u crvenim krvnim stanicama i u mozgu (69-71).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog diplomskog rada je pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i djelotvornosti suplementacije omega-3 i omega-6 polinezasićenih masnih kiselina, kod osoba koje boluju od shizofrenije, u smislu smanjivanja pozitivnih i negativnih simptoma bolesti. Cilj je pronaći sustavne preglede randomiziranih kontroliranih pokusa, kao i pojedinačne randomizirane kontrolirane pokuse.

3. MATERIJALI I METODE

Početak pretraživanja literature o sigurnosti i djelotvornosti polinezasićenih masnih kiselina, kod pacijenata koji boluju od shizofrenije, bio je na stranici Cochrane knjižnice, gdje je pronađen sustavni pregled: *Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia (Review)* (72). Nakon detaljnog proučavanja ovog sustavnog pregleda, sljedilo je pretraživanje kliničkih istraživanja i sustavnih pregleda, objavljenih nakon navedenog (72).

Pretraživanje se vršilo na stranicama PubMed (MEDLINE), CENTRAL i DARE. Sva nova istraživanja i sustavni pregledi morali su odgovarati kriterijima uključenja već spomenutog sustavnog pregleda (72). Baza MEDLINE pretraživana je pomoću ključnih riječi: *schizophrenia* i *omega-3 fatty acids*. Korišteni filter je *Clinical Trial,* a naveden je i *Publication Date* (od 11.2.2009. do dana pretraživanja). Nakon pregleda naslova publikacija, bilo je potrebno eliminirati sve one u kojima se ne govori o suplementaciji omega-3 masnim kiselinama kod osoba koje imaju postavljenu dijagnozu shizofrenije. Stoga su odbačene studije koje su govorile, primjerice, o suplementaciji polinezasićenih masnih kiselina uz dodatak antioksidansa, vitamina C ili one koje se odnose na nuspojave antipsihotika i slično. Potom je slijedilo čitanje sažetaka studija koje su, prema naslovu, odgovarale kriterijima. One su detaljno proučene i, ovisno o tome jesu li bili zadovoljeni kriteriji sustavnog pregleda (72), uvrštene u rad. Baza MEDLINE je također, pomoću filtera *Sistematic Review*, korištena za pretraživanje sustavnih pregleda. Tu su također eliminirane studije koje su se odnosile na prevenciju postporođajne depresije ili psihoze, odnosno one koje nisu ispunjavale odgovarajuće kriterije Cochrane sustavnog pregleda (72) .

Zatim je pretraživanje nastavljeno na stranici Cochrane Library i upisane su iste ključne riječi: *schizophrenia* i *omega-3 fatty acids*. Oznaka *Cochrane Reviews* pokazuje koliko je sustavnih pregleda objavljeno s tim ključnim riječima. Rezultate iz baze CENTRAL dobijemo kada označimo *Trials.* Time dobijemo broj indeksiranih članaka i datume njihovih objava. Baza DARE (*Database of Systematic Reviews*) indeksira druge sustavne preglede, tako da klikom na *Other Reviews* dobivamo informaciju o drugim sustavnim pregledima i meta-analizama, objavljenih na tu temu.

Na koncu je obrađena procjena kvalitete Cohrane sustavnog pregleda, kao i svih ostalih koji su uključeni u rad, pomoću obrasca R-AMSTAR (73).

3.1. Kriteriji uključenja

Vrste studija

Obuhvaćeni su svi randomizirani kontrolirani pokusi (engl.Randomised Controlled Trials-RCTs) koji procjenjuju sigurnost i djelotvornost polinezasićenih masnih kiselina u pacijenata koji boluju od shizofrenije, u smislu smanjivanja pozitivnih i negativnih simptoma bolesti (72).

Vrste sudionika

Sudionici su osobe sa shizofrenijom ili sličnim kroničnim duševnim bolestima, dijagnosticiranih po svim kriterijima, bez obzira na spol, dob ili rasu (72).

Vrste intervencija

Intervencije uključuju standardnu neuroleptičku terapiju i suplementaciju polinezasićenim masnim kiselinama. Neuroleptična terapija uključuje normalnu razinu psihijatrijske skrbi i lijekova, osiguranih u području gdje je provedeno istraživanje. Suplementacija se odnosi na bilo koju vrstu polinezasićenih masnih kiselina, kao dopuna standardne neuroleptičke terapije, u bilo kojoj dozi. Postoje dvije relevantne vrste. Prva su omega- 3 nezasićene masne kiseline: eikozapentaenska kiselina (EPA), njezin ester, etil-eikosapentaenska kiselina (E-EPA) i dokozaheksaenska kiselina (DHA). Druga vrsta su omega-6 nezasićene masne kiseline: na primjer, gama-linolenska kiselina (GLA) (72).

3.2. Kriteriji isključenja

Kriteriji isključenja su: trudnoća, laktacija, zlouporaba opojnih droga i kontraindikacija potrošnje omega-3 kiselina (72).

3.3. Procjena kvalitete sustavnih pregleda

3.3.1. Revidirani AMSTAR

Revidirani AMSTAR (R-AMSTAR) ocjenjuje sustavni pregled s obzirom na zbroj postignutih bodova. Raspon se kreće od 11 do 44 i ovisno o postignutom broju bodova, procjenjuje se je li sustavni pregled zadovoljio kriterije (73).

R-AMSTAR ljestvica

1. Jesu li autori definirali protokol prije („*a priori*“) početka provedbe istraživanja?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) *„a priori“* dizajn je spomenut
(B) Navedeni su kriteriji uključenja
(C) Istraživačko pitanje je navedeno prema PICO/PIPO modelu (engl. *population, intervention, comparison/prediction, outcome*)

2. Jesu li dva autora neovisno birali studije i vadili podatake?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Trebalo bi u radu biti spomenuto, izravno ili posredno, da su najmanje dvije nezavisne osobe vadile podatke.
(B) U radu je opisano kako je postignut konsenzus (suglasje) ako se dva autora nisu slagala u procjeni.
(C) Neslaganje među autorima koji su birali studije ili vadili podatke je prikladno riješeno, izravno ili posredno

3. Je li provedena opsežna pretraga literature?

Ako zadovoljava 4 ili 5 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Trebala bi biti pretražena barem dva elektronička izvora.
(B) U radu moraju biti navedene godine za koje je napravljeno pretraživanje i pretražene baze podataka (primjerice, CENTRAL, EMBASE i MEDLINE).
(C) Ključne riječi i/ili MeSH termini trebaju biti navedeni **i** gdje je moguće treba navesti strategiju pretraživanja tako da se može pratiti proces filtriranja uključenih članaka.
(D) Kao dodatak elektroničkim bazama podataka (PubMed, EMBASE, MEDLINE), svaka pretraga bi trebala biti nadopunjena konzultiranjem Current Contents, pregleda literature, knjiga, specijaliziranih registara ili eksperata u određenom području istraživanja, i pregledavanjem referencija u pronađenim studijama.
(E) Časopisi su ručno pretraženi (primjerice, definiranje značajnih časopisa u nekom području i provođenje ručne pretrage (stranica po stranica), pretraga njihova cjelokupnog sadržaja tražeći potencijalno prihvatljive studije).

4. Je li status publikacije (npr. „siva literatura“) korišten kao kriterij uključenja?

(„Siva literatura“ je literatura proizvedena na svim razinama uprave, akademske zajednice, poduzeća i industrije u tiskanom ili elektroničkom obliku, ali bez kontrole komercijalnih izdavača. Primjeri mogu biti, ali nisu ograničeni na disertacije i zbornike sa znanstvenih sastanaka.)

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Autori bi trebali navesti da su pretražili radove bez obzira na vrstu publikacije.
(B) Autori bi trebali navesti jesu li ili nisu isključili bilo kakva izvješća (iz sustavnog pregleda) temeljem njihova publikacijskog statusa, jezika i slično.
(C) Radovi koji nisu na engleskom jeziku su prevedeni ili su osobe koje su ih pročitale dovoljno obrazovane za taj strani jezik.
(D) Nisu navedena ograničenja u smislu jezika na kojem je rad objavljen ili priznavanja i članaka koji nisu na engleskom jeziku.

5. Je li naveden popis studija (uključenih i isključenih)?

Ako zadovoljava 4 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) U radu treba biti tablica/lista/ ili broj **uključenih** studija; samo popis referencija nije dovoljan.
(B) U redu je ako se tablica/lista/ili broj **isključenih** studija[1] nalazi bilo u članku bilo u dodatnom izvoru (primjerice, na mrežnim stranicama). (Isključene studije se odnose na one studije koje su ozbiljno razmatrane na temelju naslova i/ili sažetka, ali isključene nakon čitanja cijelog teksta).
(C) Autor je zadovoljavajuće/dovoljno obrazložio **razlog za isključenje** ozbiljno razmatranih studija.

(D) Osoba koja čita članke može **ući u trag** uključenim **i** isključenim studijama bilo gdje u bibliografiji članka, referencama ili dodatnim izvorima.

6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) U skupnom obliku kao što je tablica, trebali bi biti navedeni podatci iz izvornih studija o sudionicima, intervencijama **i** ishodima.
(B) Navesti raspone **relevantnih** obilježja iz analiziranih studija (primjerice, trebali bi biti navedeni dob, rasa, spol, važni socioekonomski podatci, status bolesti, trajanje, težina ili druge bolesti.)
(C) Navedene informacije izgledaju potpune i precizne (ovo se može smatrati subjektivnom procjenom. Tijekom čitanja rada, ima li što upitno vezano za obilježja uključenih studija? Ako da, navesti potrebne informacije i obrazloženje).

7. Je znanstvena kvaliteta uključenih studija procijenjena i dokumentirana?

Ako zadovoljava 4 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Trebala bi biti navedena „a priori“ metoda procjene (primjerice, za studije o djelotvornosti, jesu li autori odlučili uključiti samo randomizirane, dvostruko-slijepe, placebom kontrolirane studije, ili one koje su opisale prikrivanje

razvrstavanja ispitanika kao kriterij uključenja); za druge tipove studija alternativne stavke će biti relevantne.
(B) Čini se da je znanstvena kvaliteta uključenih studija smislena.
(C) Rasprava/priznavanje/svijest o razini dokaza.
(D) Kvaliteta dokaza bi trebala biti rangirana temeljem definiranih instrumenata. (Definirani instrument je ljestvica koja rangira razinu dokaza, npr. GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.])

8. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija prikladno korištena pri formiranju zaključka?

Ako zadovoljava 4 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete bi trebali biti razmotreni u analizi i zaključku sustavnog pregleda.
(B) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete su **eksplicitno navedeni** u formuliranju preporuka.
(C) Postoje zaključci koji su integrirani/vode prema konsenzusnoj kliničkoj tvrdnji.
(D) Ova konsezusna klinička tvrdnja vodi prema reviziji ili potvrdi praktičnih kliničkih smjernica.

9. Jesu li metode korištene za kombiniranje rezultata studija prikladne?

Ako zadovoljava 4 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Navođenje kriterija koji su korišteni za procjenu jesu li analizirane studije dovoljno slične da se skupno analiziraju (spoje u jednu analizu)?
(B) Za spojene rezultate, treba se napraviti test koji osigurava da su se studije mogle kombinirati, da se ocijeni njihova homogenost (hi-kvadrat test za homogenost, I^2).
(C) Postoji li informacija o heterogenosti studija ili ta informacija nedostaje?
(D) Ako postoji heterogenost, trebao bi se koristiti „random effects“ model meta-analize i/ili bi se trebao uzeti u obzir razlog (klinička prikladnost) zašto su studije kombinirane (je li razumno kombinirati te studije?), ili je to izričito navedeno.
(E) Ako postoji homogenost, treba navesti razlog ili statistički test.

10. Je li ocijenjena mogućnost pristranosti u objavljivanju (engl. publication bias), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv „file drawer“ učinak – znači da autori studija koje daju negativne rezultate „gurnu u ladicu“ i ne objave ih)?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Autori spominju mogućnost pristranosti u objavljivanju ili učinka „ladice“.
(B) Procjena pristranosti u objavljivanju trebala bi uključivati grafički prikaz (npr. *funnel plot* i druge dostupne testove).
(C) Korišteni su odgovarajući statistički testovi za procjenu pristranosti u objavljivanju (npr. *Egger regression* test).

11. Je li naveden sukob interesa?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Naveden je izvor potpore.
(B) Nema sukoba interesa. Ovo je subjektivno i može zahtijevati zaključivanje iz drugih informacija ili traženje odgovarajućih informacija.
(C) Ispitano je postoji sukob interesa u uključenim **primarnim** studijama.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda

U Cochrane sustavni pregled uključeno je 8 studija.

4.1.1. Trajanje istraživanja

Istraživanja su trajala od 8 (74) do 16 tjedana (75).

4.1.2. Okvir

Istraživanja su se provodila u bolnicama i zajednici (72).

4.1.3. Sudionici

Sva istraživanja uključivala su ljude s DSM-IV shizofrenijom, iako je u istraživanje Wolkina i suradnika (74) uključena jedna osoba s bipolarnim poremećajem i nisu korišteni nikakvi dijagnostički kriteriji. Fenton i suradnici (75) uključili su osobe koje pate od shizoafektivnog poremećaja. Većina su ljudi kronični bolesnici te i dalje imaju simptome bolesti bez obzira na uporabu antipsihotika. Peet i suradnici (76) su u svoje istraživanje uključili i dvoje ljudi koji su se nedavno razboljeli i nisu prije toga koristili neuroleptike. Berger i suradnici (77) su uključili samo mlade ljude koji su tek počeli imati psihotične epizode. Svi sudionici u drugom istraživanju Emsleya i suradnika (78) su imali neuroleptički induciranu tardivnu diskineziju. U svim istraživanjima, osim Wolkinovog i suradnika (74), sudjelovala su oba spola. Wolkin i suradnici (74) su uključili muškarce koji nisu samo bolovali od ozbiljnih mentalnih bolesti, već i od neuroleptički inducirane blage tardivne diskinezije. U svom prvom istraživanju, Emsley i suradnici (79) ne navode spol sudionika. Ukupni raspon dobi ispitanika je 18-65 godina (72).

4.1.4. Veličina istraživanja

Kod većine je veličina uzorka mala. Zadnje istraživanje Peeta i suradnika (80) najveće je istraživanje, koje je uključivalo 122 ljudi. Veličina drugih istraživanja kreću se od 16 (74) do 90 ljudi (75).

4.1.5. Intervencije

U svim navedenim istraživanjima ispitanicima su davali polinezasićene masne kiseline koje se ne sintetiziraju u tijelu. Većina ispitanika uspoređuju esencijalne masne kiseline s placebom te koriste omega-3 esencijalne masne kiseline (EFA), bilo eikozapentaensku kiselinu (EPA), njezin ester, etil eikozapentaensku kiselinu (E-EPA) ili dokozaheksaensku kiselinu (DHA). Peet i suradnici (81) također uspoređuju EPA s DHA. Istraživanje Wolkina i suradnika (74) je jedino u kojem se uspoređuje omega-6 masna kiselina, gama-linolenska kiselina (GLA) s placebom. Drugo istraživanje Peeta i suradnika (76) jedino je istraživanje koje nije isključilo neuroleptičko liječenje. Ispitanicima su tijekom istraživanja davali eikozapentaensku kiselinu ili placebo, sve dok nije bilo potrebno prepisati uobičajene antipsihotike. Neka su istraživanja koristila određene doze etil-eikozapentaenske kiseline (E-EPA). Fenton (75) uspoređuje 2 g/dan E-EPA i placeba, ali također dodatno daje ispitanicima vitamin E. U svom posljednjem istraživanju Peet (80) uspoređuje različite doze (1 g/dan, 2 g/dan ili 4 g/dan) E-EPA, uz placebo. Berger i suradnici (77), kao i Emsley i suradnici (78) uspoređuju jednu dozu 2 g/s E-EPA s placebom, dok, u svom prvom istraživanju, Emsley i suradnici (79) uspoređuju 3 g/dan E-EPA s placebom (72).

4.1.6. Rezultati koji izostaju

Pratila se su samo četiri glavna učinka: sveukupno stanje, mentalno stanje, nuspojave i rano napuštanje istraživanja. Niti jedno istraživanje nije pratilo smrtnost, mjere pridržavanja, pojavu relapsa, zadovoljstvo pacijenta i njegovatelja, društveno funkcioniranje i troškove liječenja (72).

4.1.7. Ljestvice

Tijekom prikupljanja podataka koristilo se devet ljestvica. Samo četiri od njih daju korisne, jasne i kontinuirane podatke – ljestvica prisutnog i izostalog sindroma (engl. Positive and Negative Syndrome Scale, PANNS) (82), ljestvica nenormalnog nenamjernog kretanja (engl. Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS) (83), ljestvica Simpsona i Angusa (engl. Simpson and Agnus scale, SAS) (84) i ljestvica depresije Montgomery-Asberga (engl. Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS) (85). Sve su provjerene i isprobane. Slijede pojedinosti svake ljestvice:

4.1.7.1. Ljestvica nenormalnog nenamjernog kretanja – AIMS (83)

Riječ je o ljestvici s 12 točaka koje prate prisustvo diskinetičkih pokreta. Svaka od točaka ocijenjena je od 0 (nije prisutno) do četiri (žestoki pokreti). Što je ocjena niža, to je manje diskinetičkih pokreta (72). Ljestvicu su koristili Wolkin i suradnici (74).

4.1.7.2. Ljestvica prisutnog i izostalog sindroma – PANSS (82)

Kratka skala o mentalnom stanju i psihopatološkim simptomima koje su ispunjavali liječnici. Sastoji se od 30 točaka, a svaka se točka ocjenjuje na skali od 1 (nije prisutno) do 7 (ekstremno prisutno). PANSS se može podijeliti u tri pod-skale koje mjere (i) težinu i psihopatologiju, (ii) pozitivne simptome i (iii) negativne simptome (PANSS-N). Niža ocjena ukazuje na nižu razinu psihopatologije (72). Skalu su koristili Peet i suradnici (76).

4.1.7.3. Ljestvica depresije Montgomery-Asberga – MADRS (85)

Sveobuhvatna psihopatološka ljestvica od 65 točaka koja prati 17 najčešćih simptoma početne depresije. Ocjena se bazira na deset točaka, a veća ocjena znači više simptoma (72).

4.1.7.4. L**jestvica Simpsona i Angusa – SAS (84)**

Ljestvica od 10 točaka, s ocjenama od 0 do 4 za svaku točku, koja prati Parkinsonovu bolest uzrokovanu lijekovima, kratkoročni poremećaj kretanja uzrokovan korištenjem lijekova. Niža ocjena označava niži stupanj parkinsonizma (72).

4.1.8. Isključenja istraživanja

Ovaj pregled sadrži deset isključenih istraživanja. Samo Peet i suradnici (86) nisu nasumično odabirali ispitanike. Heresco-Levy i suradnici (87), Maurer i suradnici (88) , Silbergeld i suradnici (89) te Vaddadi i suradnici (90) nasumično su odabirali ispitanike, ali su koristili intervencije koje nisu naročito važne za ovaj pregled. Heresco-Levy i suradnici (87) koristili su glicin (ili amino kiseline) kao zamjenu za uobičajene antipsihotike, Maurer i suradnici (88) su usporedili olanzapin s haloperidolom, a Silbergeld i suradnici (89) uspoređuju deksametazon s placebom. U svom prvom istraživanju, Vaddadi i suradnici (90) su istraživali je li moguće skinuti pacijente s antipsihotika tijekom zamjene s EFA. Glen i suradnici (91), Holman i suradnici (92) te Vaddadi i suradnici (93) važna su istraživanja o EFA zamjenama, koja nisu polučila nikakve značajne rezultate. Uz to, Holman i suradnici (92) nisu ništa precizirali o raspodjeli, a njegovo je istraživanje bilo dvostruko-slijepo. Amminger i suradnici

(94) uspoređuju E-EPA s placebom, ali koristili su nasumično odabrani uzorak ispitanika s visokim rizikom od psihoze. Puri i suradnici (95) su nasumično odabrali ispitanike s shizofrenijom, ali ne i ispitanike s Huntingtonovom bolešću (72).

4.1.9. Raspodjela

Sva istraživanja koriste nasumično odabrane ispitanike, ali Emsley i suradnici (79), Fenton i suradnici (75) te Wolkin i suradnici (74) ne opisuju na koji su način ispitanici nasumično odabrani te su stoga klasificirani kao istraživanja s umjerenim rizikom od pristranosti. Emsley i suradnici (78) i Peet i suradnici, u svim svojim istraživanjima, (76, 80, 81) opisuju da su raspodjelu učinili putem kodiranih paketa, na kojima se nalazio jedinstven nasumični broj koji je priredila tvrtka koja nema veze s istraživanjem. Ta su istraživanja klasificirana kao jasna, s niskim rizikom od pristranosti i niskim rizikom preuveličavanja rezultata (72).

4.1.10. Zasljepljivanje

Sva su navedena istraživanja bila dvostruko-slijepa i sva, osim istraživanja Emsleya i suradnika (79) i Wolkina i suradnika (74), opisuju kako su to učinili. Berger i suradnici (77) , Emsley i suradnici (78), Fenton i suradnici (75) te Peet i suradnici u svoja 3 istraživanja (76, 80, 81) koristili su kapsule koje su bile identičnog izgleda i okusa. Prema tome, rizik od pristranosti promatrača u istraživanju Emsleya i suradnika (79) i Wolkina i suradnika (74) klasificiran je kao nejasan, jer postoji mogućnost da su preuveličavali rezultate. Sva su druga istraživanja imala nizak rizik od pristranosti promatrača. Niti jedno istraživanje, međutim, nije testiralo jesu li lijekovi uspješno zamaskirani (72).

4.1.11. Nepotpuni ishodi

U svim istraživanjima, gdje je bilo ispitanika koji su odustajali prije kraja istraživanja (osim kod (81) i (80)), dostupni su podaci o odustajanju. Kod Wolkina i suradnika (74), s druge strane, 37% ispitanika u obje grupe odustalo je prije kraja. Ovo je veći postotak od onog pretpostavljenog prije ispitivanja, 30%, te podaci o mentalnom stanju ispitanika ne mogu biti uključeni u ovaj pregled, budući da se oni moraju odnositi samo na one koji su ostali do kraja istraživanja. Od drugih pet istraživanja koje su imale niske stope ispadanja, jedan (76) ne opisuje kako su se suočili s nedostatkom podataka, a tri (75, 78, 79) su učinili analizu„namjera za liječenjem“, a jedno (77) koristi višestruko preračunavanje, kako bi se suočili s manjkom podataka. S obzirom na te informacije, većina istraživanja klasificirana je

kao niskorizična, s obzirom na pristranost kod odustajanja, dok je istraživanje Wolkina i suradnika (74) označeno kao visokorizičan po tome pitanju (72).

4.1.12. Drugi izvori pristranosti

Kod polovice istraživanja postoje drugi izvori moguće pristranosti, prvenstveno subjektivnost autora. Četiri istraživanja (74, 76, 80, 81) financirana su od strane farmaceutskih tvrtki koji ih opskrbljuju medikamentima, a u (80), jedan od glavnih autora, prof. Horrobin, bio je zaposlen u sponzorskoj farmaceutskoj tvrtki za vrijeme provođenja istraživanja. Istraživanje Bergera i suradnika (77) također je vrlo kritično po tome pitanju. Riječ je o stipendiranom istraživanju, ali glavni autor je konzultant nekoliko farmaceutskih tvrtki. Ovi izvori pristranosti, zajedno s njihovom tendencijom da selektivno izvještavaju o rezultatima, dovode do zaključka da su ova istraživanja vrlo visoko rizična po pitanju pristranosti te da su ti autori vjerojatno preuveličavali rezultate i umanjivali negativne učinke (72).

4.1.13. Učinci intervencija

4.1.13.1. Usporedba bilo koje doze omega-3 (E-EPA ili EPA) i placeba

Opće stanje

Peet i suradnici (76) (kratkoročno istraživanje, do 12 tjedana) i Fenton i suradnici (75) (istraživanje srednje dužine, 13-26 tjedana) daju podatke o općem stanju. Istraživanje Peeta i suradnika (76) je neobično jer sudionici nisu uzimali lijekove prije istraživanja. Ovoj su skupini rezultati išli u korist omega-3. Malom broju ispitanika su bili potrebni neuroleptici, iako rezultati nisu statistički naročito značajni (n=30, 1 RCT, RR=0,73, CI: 0,54 do 1,00). U svom drugom istraživanju, Peet i suradnici (76) također govore o broju dana u kojima sudionici nisu morali koristiti uobičajene antipsihotike. Riječ je o znatno manjem broju sudionika od onih u omega-3 skupini, ali su podaci neravnomjerni. Fenton i suradnici (75) daju podatke iz ljestvice o kliničkom sveukupnom stanju. Nema razlike između skupina (n=87, 1 RCT, MD=0,00, CI: -0,29 do 0,29). Berger i suradnici (77) prikazuju postotak ispitanika sa simptomima tijekom 12 tjedana, ali nema značajnih razlika u ishodu kod skupina, bilo da je riječ o svim sudionicima (n=69, 1 RCT, RR=0,90, CI: 0,5 do 1,63) ili kod sudionika bez primijećenog učinka (n=53, 1 RCT, RR=0,56, CI: 0,25 do 1,25) (72).

Mentalno stanje

U svom drugom istraživanju, Peet i suradnici (76) prosuđuju da je povećanje veće od 25% na PANSS ljestvici klinički značajno za ovu skupinu pacijenata. Rezultati pokazuju znatno poboljšanje na PANSS ljestvici, u korist skupini koja nije primala nikakve lijekove prije istraživanja, a na istraživanju je dobivala omega-3 EFA (n=30, 1 RCT, RR=0,54, CI: 0,30 do 0,96, NNT=3, CI: 2 do 29). U prvom istraživanju Peeta i suradnika (81) postoje naznake da je skupina koja je koristila antipsihotike prije istraživanja, a odabrana je za omega-3 EFA zamjenu, pokazala viši stupanj poboljšanja u odnosu na one koji su dobivali placebo, ali razlika nije statistički značajna (n=29, 1 RCT, RR=0,62, CI: 0,37 do 1,05). Slični rezultati dobiveni su i za prosječne završne rezultate PANSS ljestvice. U svom drugom istraživanju Peet i suradnici (76) otkrili su da sudionici koji nisu prethodno koristili lijekove, a odabrani su za omega-3 zamjenu, imaju znatno niže završne rezultate od onih koji su kratkoročno primali placebo (n=30, 1 RCT, MD -12.5 CI -22.38 do -2.62). Sudionici koji su prethodno koristili lijekove, koji su zamijenjeni za omegu-3, također imaju niže završne rezultate za kratkoročni tretman, iako je razlika na granici (n= 29, 1 RCT, MD= -10,4, CI: -2,.35 do -0,45). Podaci iz istraživanja srednje dužine, poput istraživanja Fentona i suradnika (75), ne idu u korist ni jedne skupine (n=87, 1 RCT, MD= -1,0 ,CI: -8,15 to 6,15). Fenton i suradnici (75) govore o postotku depresije, koje je mjerio s MADRS testom (72).

Nuspojave

Fenton i suradnici (75) govore o poremećajima kretanja koje je mjerio preko AIMS i Simpson i Angus ljestvice. Podaci ne ukazuju na ikakve nuspojave omega-3 dodatka (72).

Rano napuštanje istraživanja

Sedam istraživanja imaju nisku ili nepostojeću stopu odustajanja (ukupno <10%). Kada usporedimo podatke istraživanja: (75, 77, 78, 80, 81), dolazimo do zaključka da nema razlika u brojevima u odnosu na skupine koje su rano napuštale istraživanje (n=679, 6 RCTs, RR= 0,85 CI: 0,51 do 1,40) (72).

4.1.13.2. Usporedba bilo koje doze omega-6 (GLA) i placeba

Tardivna diskinezija

Jedno malo istraživanje (74) nije pronašlo nikakvu povezanost između skupina s prosječnim kratkoročnim AIMS konačnim rezultatom na kraju istraživanja (n=16, 1 RCT, MD=1,30, CI: -1,96 do 4,56) (72).

Rano napuštanje istraživanja

Troje ljudi iz svake skupine rano je napustilo istraživanje (n= 16, 1 RCT, RR=1,0, CI: 0,28 do 3,54) (72).

4.1.13.3. Usporedba bilo koje doze omega-3 (E-EPA ili EPA) i bilo koje doze omega-3 (DHA)

Mentalno stanje

Jedno maleno (n=31) istraživanje uspoređuje učinke različitih omega-3 EFA (81). S obzirom na to da nema kratkoročnog kliničkog poboljšanja u mentalnom stanju (>25% poboljšanja po PANSS ljestvici), E-EPA nije drugačija od DHA (n=31, 1 RCT, RR 0.66 CI 0.39 do 1.11). Mjerenje poboljšanja u mentalnom stanju, promatranjem promjena u PANSS rezultatu, također ne pokazuje nikakve razlike između skupina (n=31, MD= -9,80, CI= -20,97 do 1,37). (72).

Rano napuštanje istraživanja

Ni u jednoj skupini nema gubitaka (n=31, duljina istraživanja 12 tjedana) (72).

4.1.13.4. Usporedba točno određene doze omega-3 (E-EPA) nasuprot placeba

Opće stanje

Fenton i suradnici (75) uspoređuju doze manje od 1 g/dan E-EPA kao zamjenu za antipsihotike, s placebom, te ne pronalazi nikakve razlike na CGI ljestvici između skupina tijekom srednje dugog razdoblja (n=87, 1 RCT, MD=0,00, CI: -0.29 do 0.29) (72).

Mentalno stanje

Fenton (75) prikazuje korisne podatke za PANSS krajnjem rezultatu tijekom srednje dugog razdoblja. Nema razlike između ispitanika koji su dobivali manje od 1 g/dan s onima koji su

primali placebo (n=78, 1 RCT, MD= -1,00, CI: -8,15 do 6,15). Emsley i suradnici (79) su dobili nesimetrične rezultate za postotak promjene PANSS rezultata s početka i kraja istraživanja, što ukazuje na to da postoji pozitivan učinak kod onih koji su primali 3 g/dan E-EPA, za razliku od onih koji su primali placebo (72).

Nuspojave

Svi navedeni podaci dolaze iz zadnjeg kratkoročnog istraživanja Peeta i suradnika (80). Za ishod „imali su barem jednu nuspojavu" nema razlika između skupina bez obzira na dozu (1 g/dan E-EPA nasuprot placebo n=63, 1 RCT, RR 0.97, CI 0.60 to 1.56; 2 g/ dan E-EPA nasuprot placebo n=63, 1 RCT, RR=0,67, CI: 0,37 to 1,20; 4 g/ dan E-EPA nasuprot placebo n=58, 1 RCT, RR=1.15, CI: 0,72 do 1,82) (72). Kratkoročno korištenje E-EPA nije povezano s gastrointestinalnim problemima poput proljeva i mučnine, iako većina podataka dolazi od jednog malog istraživanja (80). Podaci iz dva istraživanja, jednog kratkoročnog (80) i jednog srednje dugog (75), ne ukazuju na to da su sudionici koji su primali manje od 1g/dan E-EPA rjeđe bolovali od proljeva u usporedbi sa skupinom na placebu (n=150, 2 RCTs, RR=2,04, CI: 0,91 do 4,54). Međutim, ti su podaci heterogeni, a rezultati kratkoročnog istraživanja (75) pokazuje da možda postoji povezanost između malih doza E-EPA dodatka i proljeva (n=87, 1 RCT, RR=17.39, CI: 1.03 do 292) (72). Peet (80) bilježi koliko je ljudi imalo probleme s jetrom i bilijarnim sustavom, metaboličke i nutritivne probleme (primjerice dobivanje na težini) te nuspojave vezane uz mišićni i koštani sustav. Ne postoje razlike između bilo koje doze E-EPA u usporedbi s placebom. Isto je istraživanje pratilo psihičke posljedice različitih doza E-EPA, psiho-seksualne probleme i nuspojave poput infekcija. Iako se čini da postoji određeni učinak, nisu vidljive nikakve statistički značajne promjene. Konačno, osipi, urinarni problemi i svi ostali negativni učinci su rijetki i ne ovise o dozi (72).

Rano napuštanje istraživanja

Sveukupno ne postoje značajne razlike u napuštanju između različitih skupina. Istraživanja Fentona i suradnika (75) (srednje dugo istraživanje) i Peeta i suradnika (80) (kratkotrajno istraživanje) uspoređuju dozu od <1 g/dan E-EPA u usporedbi s placebom. Ne postoje razlike između ovih dvaju skupina, što se tiče ranog napuštanja istraživanja (n=150, 2 RCTs, RR= 1,61, CI: 0,71 do 3,67). Rezultati istraživanja (77), (78) i (80) također ne pokazuju razlike između skupina s 2 g/dan E-EPA u usporedbi s placebom (n=307, 3 RCTs, RR=1,17, CI: 0,54 do 2,55) i 4 g/dan E-EPA u usporedbi s placebom (n=58, 1 RCT, RR=2,30, CI: 0,22 do 23,94). U svom prvom istraživanju, Emsley i suradnici (79) također nisu pronašli nikakve

kratkoročne razlike u gubitcima između skupina s dozom E-EPA 3 g/dan u usporedbi s placebom (n=40, 1 RCT, RR= 3,00, CI: 0,13 do 69,52) (72).

4.1.2. Karakteristike uključenih studija

Wolkin, 1986. (74)

Metode	Raspodjela: nasumičan odabir. Zasljepljenost: dvostruka. Trajanje: 6 tjedana. Postavke: bolnica i zajednica.	
Sudionici	Dijagnoza: shizofrenija (15), bipolarno afektivni poremećaj (1). N=16. Spol: muški. Godine: prosjek 55 godina. Povijest: kronična bolest, dugogodišnja izloženost antipsihotičnim lijiekovima,	
Intervencije	1. Omega-6 nezasićene masne kiseline (gama-linolenska kiselina): doza 600 mg/dan. N=8. 2. Placebo. N=8. Prethodna antipsihotična terapija je ostala konstantna tijeom cijelog istraživanja.	
Ishodi	Štetni učinci: AIMS. Nemoguće za upotrebu: Rano napuštanje istraživanja (gubitak >30%) Mentalno stanje: BPRS rezultati (gubitak >30%).	
Bilješke		
Rizik pristranosti		
Pristranost	**Autorova procjena**	**Podrška za procjenu**
Adekvatan slijed događaja?	Nejasan rizik.	Nije dat opis.
Prikrivenost raspodjele?	Nejasan rizik.	Nije dat opis.
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nejasan rizik.	Nije dat opis.

Nepotpuni ishodi podataka? Svi ishodi	Visok rizik.	
Slobodno ili selektivno prijavljivanje?	Nizak rizik.	Svi ishodi su prijavljeni.
Slobodno ili druge pristranosti?	Nejasan rizik.	Podržano dijelom od Efamol ltd.

Fenton, 2001. (75)

Metode	Raspodjela: randomizirana. Zasljepljenost: dvostruka. Trajanje: 16 tjedana. Liječenje: izvanbolnička klinika. Pristanak: dat.
Sudionici	Dijagnoza: shizofrenija ili shizoafektivni poremećaj (DSM-IV). N=90. Spol: 70 muškaraca, 20 žena. Godine: 18-65, prosjek 40 godina. Isključenja: zlouporaba opojnih droga, krvni poremećaji, mentalni nedostatak, već uzimano riblje ulje kao dodatak, antikoagulansi, antilipemici kolestiramin ili klofibrat. Povijest: preostali simptomi, bez obzira na neuroleptički tretman.
Intervencije	1. etileikozapentaenska kiselina: doza 500 mg/dan + vitamin E. N=43. 2. mineralno ulje placebo + vitamin E. N=44.* Prethodna antipsihotična terapija je ostala konstantna tijeom cijelog istraživanja.
Ishodi	Opće stanje: CGI rezultati. Mentalno stanje: PANSS, MADRS rezultati. Štetni učinci: AIMS, SAS rezultati, drugi Rano napuštanje istraživanja.

Bilješke	*podaci za samo 87 sudionika.	
Rizik pristranosti		
Pristranost	**Autorova procjena**	**Podrška za procjenu**
Adekvatan slijed događaja?	Nejasan rizik.	Nema datog opisa.
Prikrivenost raspodjele?	Nejasan rizik.	Nema datog opisa.
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nizak rizik.	Upotreba identičnih kapsula, ocjenjivači na znaju za liječenje.
Nepotpuni ishodi podataka? Svi ishodi	Nizak rizik.	LOCF, ITT.
Slobodno ili selektivno prijavljivanje?	Nizak rizik.	Svi rezultati su prijavljeni i prezentirani sa prosječnim vrijednostima i SD.
Slobodno ili druge pristranosti?	Nejasan rizik.	Sponzorirano od Stanley Medical/ Alliance Research Institute.

Peet, 2001.a (81)

Metode	Raspodjela: randomizirana. Zasljepljenost: dvostruka. Trajanje: 12 tjedana. Postavke: izvanbolnički pacijenti. Pristanak: dat.
Sudionici	Dijagnoza: shizofrenija (DSM-IV). N=55. Spol: 30 muškaraca, 15 žena*. Godine: 30-56 godina. Isključenja: simptomi bez obzira na neuroleptički tretman. Povijest: druge značajne fizičke ili psihičke bolesti.
Intervencije	1. Ulje bogato eikozapentaenskom kiselinom (sadrži 2g EPA). N=15. 2. Ulje dokozaheksaenske kiseline (sadrži DHA).* N=16.

	3. Placebo (ulje kukuruza) N=14. Prethodna antipsihotična terapija je ostala konstantna tijeom cijelog istraživanja.	
Ishodi	Mentalno stanje: PANSS je poboljšan, nije poboljšan. Rano napuštanje istraživanja.	
Bilješke	*Samo je 45 sudionika analizirano	
Rizik pristranosti		
Pristranost	**Autorova procjena**	**Podrška za procjenu**
Adekvatan slijed događaja?	Nizak rizik.	Poseban randomizirani broj, ostvaren od tvrtke koje je neovisna o ispitivanju.
Prikrivenost raspodjele?	Nizak rizik.	Kodirani paketi, kod sačuvan od istraživača.
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nizak rizik.	Identične kapsule u izgledu i okusu, ocjenjivač nije znao za raspodjelu.
Nepotpuni ishodi podataka? Svi ishodi	Nejasan rizik.	Gubitak praćenja je opisan, ali bavljenje podacima nije bilo opisano.
Slobodno ili selektivno prijavljivanje?	Nizak rizik.	Svi ishodi su prijavljeni.
Slobodno ili druge pristranosti?	Visok rizik.	Laxdale Ltd opskrbio je lijekovima za istraživanje i dao financijsku podršku.

Peet, 2001.b (76)

Metode	Raspodjela: nasumičan odabir. Zasljepljenost: dvostruka. Trajanje: 12 tjedana. Postavke: psihijatrijska klinika. Pristanak: dat.
Sudionici	Dijagnoza: shizofrenija (DSM-IV).

	N=30. Spol: 18 muškaraca, 12 žena*. Godine: 25-45 godina. Isključenja: nisu opisana. Povijest: prva epizoda ili novi relaps bolesti, svi trenutno bez medikacije.	
Intervencije.	1. Ulje bogato eikozapentaenskom kiselinom (sadrži 2g EPA). N=15. 3. Placebo(ulje kukuruza) N=15. Cilj istraživanja je bio držati pacijente bez medikacije, ali ako su neuroleptici bili zahtjevani nakon randomizacije, bili su dati.	
Ishodi	Opće stanje: potreba za neurolepticima. Mentalno stanje: PANSS rezultati. Rano napuštanje istraživanja.	
Bilješke	*Samo je 45 sudionika analizirano	
Rizik pristranosti		
Pristranost	**Autorova procjena**	**Podrška za procjenu**
Adekvatan slijed događaja?	Nizak rizik.	Poseban randomizirani broj ostvaren od tvrtke koje je neovisna o ispitivanju.
Prikrivenost raspodjele?	Nizak rizik.	Kodirani paketi, kod sačuvan od istraživača.
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nizak rizik.	Identične kapsule u izgledu i okusu, ocjenjivač nije znao za raspodjelu.
Nepotpuni ishodi podataka? Svi ishodi	Nejasan rizik.	Gubitak praćenja je opisan, ali bavljenje podacima nije bilo opisano.
Slobodno ili selektivno prijavljivanje?	Nizak rizik.	Svi ishodi su prijavljeni.
Slobodno ili druge	Visok rizik.	Laxdale Ltd opskrbio je

pristranosti?		lijekovima za istraživanje i dao financijsku podršku.

Peet, 2002. (80)

Metode	Raspodjela: randomizirana. Zasljepljenost: dvostruka. Trajanje: 12 tjedana. Postavke: izvanbolnički pacijenti. Pristanak: dat.
Sudionici	Dijagnoza: shizofrenija (DSM-IV). N=122. Spol: 66 muškaraca, 39 žena*. Godine: 18-65 godina. Isključenja: Bolovanje od shizofrenije preko 20 godina, drugi značajni medicinski ili neurološki poremećaji, zlouporaba opojnih droga, rizik od samoozljeđivanja, trudnoća, sudjelovanje u drugim studijama unutar 90 dana od istraživanja, nenormalni laboratorijski rezultati. Povijest: simptomi bez obzira na antipsihotičnu terapiju.
Intervencije	1. Etil-eikozapentaenska kiselina: doza 1g/dan. N=32. 2. Etil-eikozapentaenska kiselina: doza 2g/dan. N=32. 3. Etil-eikozapentaenska kiselina: doza 4g/dan. N=27. 4. Placebo. N=31. Prethodna antipsihotična terapija je ostala konstantna tijekom cijelog istraživanja.
Ishodi	Štetni učinci: promatrani događaji. Rano napuštanje istraživanja. Nemoguće za upotrebu: Opće stanje: CGI (nema podataka). Mentalno stanje: MADRS, PANNS (nema SD). Pridržavanje medikacije (nema podataka). Štetni učinci: AIMS, BAS, LUNSERS, SAS (nema SD).

Bilješke	*samo je 15 sudionika analizirano.	
Rizik pristranosti		
Pristranost	**Autorova procjena**	**Podrška za procjenu**
Adekvatan slijed događaja?	Nizak rizik.	Poseban randomizirani broj ostvaren od tvrtke koje je neovisna o ispitivanju.
Prikrivenost raspodjele?	Nizak rizik.	Kodirani paketi, kod sačuvan od istraživača.
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nizak rizik.	Identične kapsule u izgledu i okusu, ocjenjivač nije znao za raspodjelu.
Nepotpuni ishodi podataka? Svi ishodi	Nejasan rizik.	Gubitak praćenja je opisan, ali bavljenje podacima nije bilo opisano.
Slobodno ili selektivno prijavljivanje?	Visok rizik.	Svi ishodi su prijavljeni.
Slobodno ili druge pristranosti?	Visok rizik.	Glavni autor je dr. Malcolm Peet .

Emsley, 2002. (79)

Metode	Raspodjela: randomizirana. Zasljepljenost: dvostruka. Trajanje: 12 tjedana. Liječenje: nejasno. Pristanak: napisan.
Sudionici	Dijagnoza: shizofrenija (DSM-IV). N=40. Spol: nije dat. Godine: 18-55 godina, prosjek 46 godina. Isključenja: zlouporaba opojnih droga, značajna medicinska stanja. Povijest: kronična bolest, trajanje bolesti 23 godine u

	prosjeku, pozitivni i negativni sindrom. Skala ukupnog rezultata >50
Intervencije	1. Etil eikozanpentaenska kiselina: 3g/dan (3 kapsule od 500 mg dva puta na dan). N=20. 2. Placebo (tekući parafin). N=20. Prethodna antipsihotična terapija je ostala konstantna tijekom istraživanja. Nije bilo drugih lijekova osim analgetika za glavobolju i lorazepama za nesanicu, ukoliko je bilo zahtjevano.
Ishodi	Mentalno stanje: PANNS rezultati. Rano napuštanje istraživanja. Nemoguće za upotrebu: Mentalno stanje: rezultati PANNS podskale (nema prosjeka, nema standardne devijacije) Štetni učinsci: EPRS rezultati (nema prosjeka, nema SD).
Bilješke	
Rizik pristranosti	

Pristranost	**Autorova procjena**	**Podrška za procjenu**
Adekvatan slijed događaja?	Nejasan rizik.	Nije dat opis.
Prikrivenost raspodjele?	Nejasan rizik.	Nije dat opis.
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nejasan rizik.	Nije dat opis.
Nepotpuni ishodi podataka? Svi ishodi	Nizak rizik.	LOCF, ITT.
Slobodno ili selektivno prijavljivanje?	Nizak rizik.	Svi su ishodi prijavljeni.
Slobodno ili druge pristranosti?	Nejasan rizik.	Odobreno sponzorstvo, lijekovi dobiveni od Laxdale Ltd.

Emsley, 2006. (78)

Metode	Raspodjela: randomizirana. Zasljepljenost: dvostruka. Trajanje: 12 tjedana. Liječenje: bolničko i izvanbolničko, sa jednog stajališta. Pristanak: napisan.	
Sudionici	Dijagnoza: DSM-IV shizofrenija ili shizoafektivni poremćaj sa ustanovljenim TD. N=84. Spol: 51 muškarac, 26 žena* Godine: 18-60 godina. Isključenja: zlouporaba opojnih droga, značajna druga medicinska ili neurološka bolest, trudnoća,dojenje, primanje klozapina. Povijest: stabilan pacijent, koji je primio određenu dozu antipsihotičke medikacije za najmanje 6 tjedana prije početka istraživanja.	
Intervencije	1. 2 g/dan E-EPA: 2x500 mg kapsula, dva puta na dan plus trenutna antipsihotična medikacija. N=39. 2. Placebo: 2x500 mg kapsula, dva puta na dan plus trenutna antipsihotična medikacija.N=38. Dozvoljena antikolinergična medikacija za tretman hitnog ekstrapiramidalnog simptoma, anksioznosti ili hipnoze, medikacija za nesanicu ili anksioznost, medikacija za bilo koje fizičko stanje.	
Ishodi	Štetni učinci: vrijeme do prvog odgovora (TD). Rano napuštanje istraživanja. Nemoguće za upotrebu: Mentalno stanje: brojevi sa značajnim poboljašanjem, promjena u postignuću na PANSS (nema korisnih prezentirajućih podataka). Štetni učinci brojevi sa značajnim poboljšanjem na CGI postignućima za TD (nema korisnih prezentirajućih podataka), promjene u postignućima na ESRS (iskrivljeni podaci).	
Bilješke	84 randomizirana, 77 analizirana*	
Rizik pristranosti		
Pristranost	**Autorova procjena**	**Podrška za procjenu**

Adekvatan slijed događaja?	Nejasan rizik.	Dodjela brojeva od strane tvrtke koja je neovisna o kliničkom ispitivanju, ali nije opisano kako je to postignuto.
Prikrivenost raspodjele?	Nizak rizik.	Identični zapečačeni omoti.
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nizak rizik.	Identično zatvoreni paketi, identične kapsule, kod nije razbijen sve do završetka ispitivanja.
Nepotpuni ishodi podataka? Svi ishodi	Nizak rizik.	LOCF, ITT.
Slobodno ili selektivno prijavljivanje?	Nizak rizik.	Svi rezultati su prijavljeni, ali većina prezetacije podataka nije korisna.

Berger, 2007. (77)

Metode	Raspodjela: randomizirana. Zasljepljenost: dvostruka. Trajanje: 12 tjedana. Liječenje: bolničko i izvanbolničko.
Sudionici	Dijagnoza: DSM-IV prva epizoda psihoze. N=80. Spol: 54 muško, 15 žensko (BILJEŠKA: samo 69 pacijenata je analizirano – vidjeti tablicu rizika od pristranosti) Godine: 15-29 godina. Isključenja: lijekovima inducirane psihoze, drugi organski poremećaji mozga, povijest intelektualne nestabilnosti, povijest ozljede glave. Povijest: prva epizoda psihoze, trenutno psihotičan.
Intervencije	1,2 g (2x500 mg kapsule, dva puta na dan) pročišćene E-EPA (etil eikozapentaenske kiseline) plus trenutna antipsihotična medikacija. N=35. 2,2 g (2 x 500 mg kapsule, dva puta na dan) placebo ulja. N=34.

	Benzodiazepini, klorpromazin, zuklopentiksol acetat (dopušten za kontrolu ponašanja). Zolpidem tartarat (dopušten za nesanicu). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (dozvoljeni za depresiju).	
Ishodi	Rano napuštanje istraživanja. Nemoguće za upotrebu: Opće stanje: vrijeme do prvog odgovora, CGI, GAF postignuća (nema srednje vrijednosti, SD prezentiran). Mentalno stanje: BPRS, CDSS postignuća (nema prezentiranih korisnih podataka). Socijalno funkcioniranje: SOFAS postignuća (nema prezentiranih korisnih podataka). Štetni učinci: SAS, EPRS, BAS postignuća (nema prezentiranih korisnih podataka).	
Bilješke		
Rizik pristranosti		
Pristranost	**Autorova procjena**	**Podrška za procjenu**
Adekvatan slijed događaja?	Nizak rizik	Randomizirani kodirani popis.
Prikrivenost raspodjele?	Nizak rizik	Zapečačena kuverta.
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nizak rizik	Obe intervencije su bile identičnog okusa kapsula. Ključ prikrivenog koda je bio sačuvan od sudionika i istraživača sve dok se nisu pustili podaci.
Nepotpuni ishodi podataka? Svi ishodi	Nizak rizik	Broj sudionika koji je napustio istraživanje rano je opisan i objašnjen-svi su napustili studiju prije prve analize i razbijanja koda. Analiza je dostupna za sve preostale sudionike. Nedostajanje podataka od onih koji su otišli rano rješeno je višestrukim uračunavanjem.
Slobodno ili selektivno prijavljivanje?	Visoki rizik	Neki ishodi nisu prijavljeni.
Slobodno ili druge pristranosti?	Visoki rizik	Glavni autor je konzultant za nekoliko velikih firmi za antipsihotične lijekove.

4.1.3. Karakteristike isključenih studija

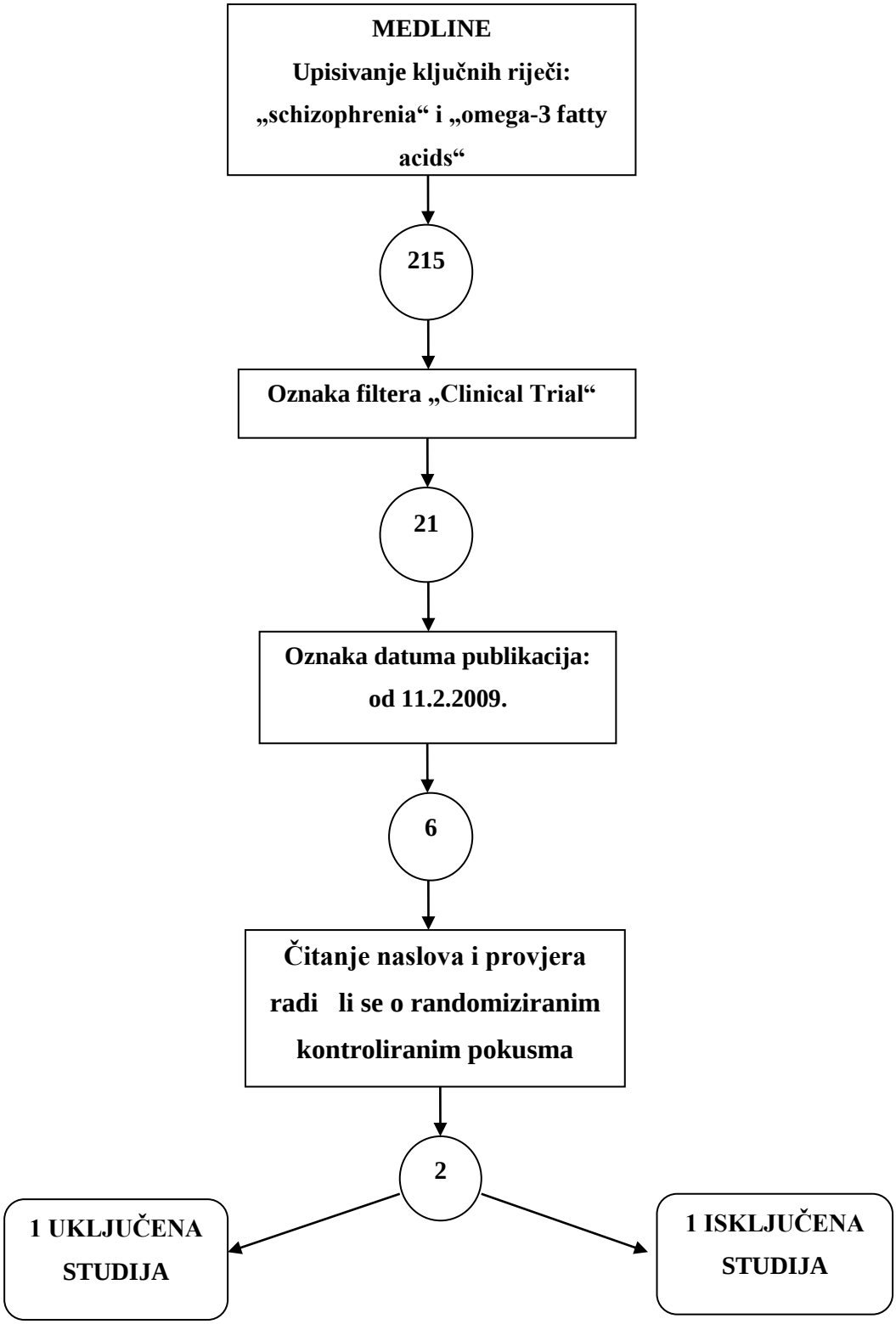
Istraživanje	Razlog za isključenje
Amminger, 2007. (94)	Raspodjela: randomizirana. Sudionici: mladi adolescenti sa rizikom od shizofrenije ili psihoze.
Glen, 1996. (91)	Raspodjela: randimizirana. Sudionici: osobe sa DSM-III-R shizofrenijom. Intervencija: 500 mg/dan ulja noćurka vs placebo. Ishodi: svi podaci su nedostupni.
Hereso-Levy, 1996. (87)	Raspodjela: randomizirana. Sudionici: osobe sa terapijom rezistentne kronične shizofrenije. Intervencija: kontinuirana antipsihotična terapija + glicin vs kontinuirana antipsihotična terapija + placebo, bez esencijalnih masnih kiselina.
Holman, 1983. (92)	Raspodjela: dvostruko slijepa. Sudionici: osobe sa kroničnom shizofrenijom. Intervencija: kontinuirana anitpsihotična terapija + esencijalne masne kiseline vs kontinuirana anitpsihotična terapija + placebo. Ishodi: nemogući za upotrebu – gubitak praćenja (>50% , originalna grupa nije obavještena); mentalno stanje (BPRS-EFA, samo grupa podataka); ponašanje (MACC-EFA, samo grupa podataka).
Maurer, 2002. (88)	Raspodjela: randomizirana. Sudionici: osobe sa DSM-IV shizofrenijom. Intervencija: haloperidol vs olanzapin.
Peet, 1996. (86)	Raspodjela: nerandomizirana.
Puri, 2001. (95)	Raspodjela: randomizirana. Sudionici: osobe sa Huntigtonovom bolešću.
Silbergeld, 1973. (89)	Raspodjela: randomizirana. Sudionici: osobe sa shizofrenijom, depresijom, anksioznošću. Intervencija: deksametazon (1mg/dan) vs placebo.
Vaddadi, 1986. (90)	Raspodjela: randomizirana. Sudionici: ljudi na antipsihotičnoj terapiji rezistentne kronične shizofrenije. Intervencija: 1.istraživanje: kontinuirani antipsihotični lijekovi + esencijalne masne

	kiseline vs plcebo depo injekcije + esencijalne masne kiseline. 2. istraživanje: kontinuirani antipsihotični lijekovi + esencijalne masne kiseline vs placebo depo injekcije + placebo, suplementacija esencijalnim masnim kiselinama.
Vaddadi, 1989. (93)	Raspodjela: randomizirana. Sudionici: osobe sa shizofrenijom. Intervencija: kontinuirana antipsihotična terapija + esencijalne masne kiseline + vitamin E vs kontinuirana antipsihotična terapija + placebo + vitamin E. Ishodi: nemogući za upotrebu – gubitak praćenja (brojevi nisu izvješteni po grupama); mentalno stanje (CPRS-nema standardne devijacije); poremećaji kreanja (AIMS-nema standardne devijacije); kognitivna funkcija (WMS-nema standardne devijacije).

4.2. Rezultati istraživanja objavljenih nakon Cochrane sustavnog pregleda

4.2.1. Pretraživanje baze MEDLINE za randomizirane kontrolirane pokuse

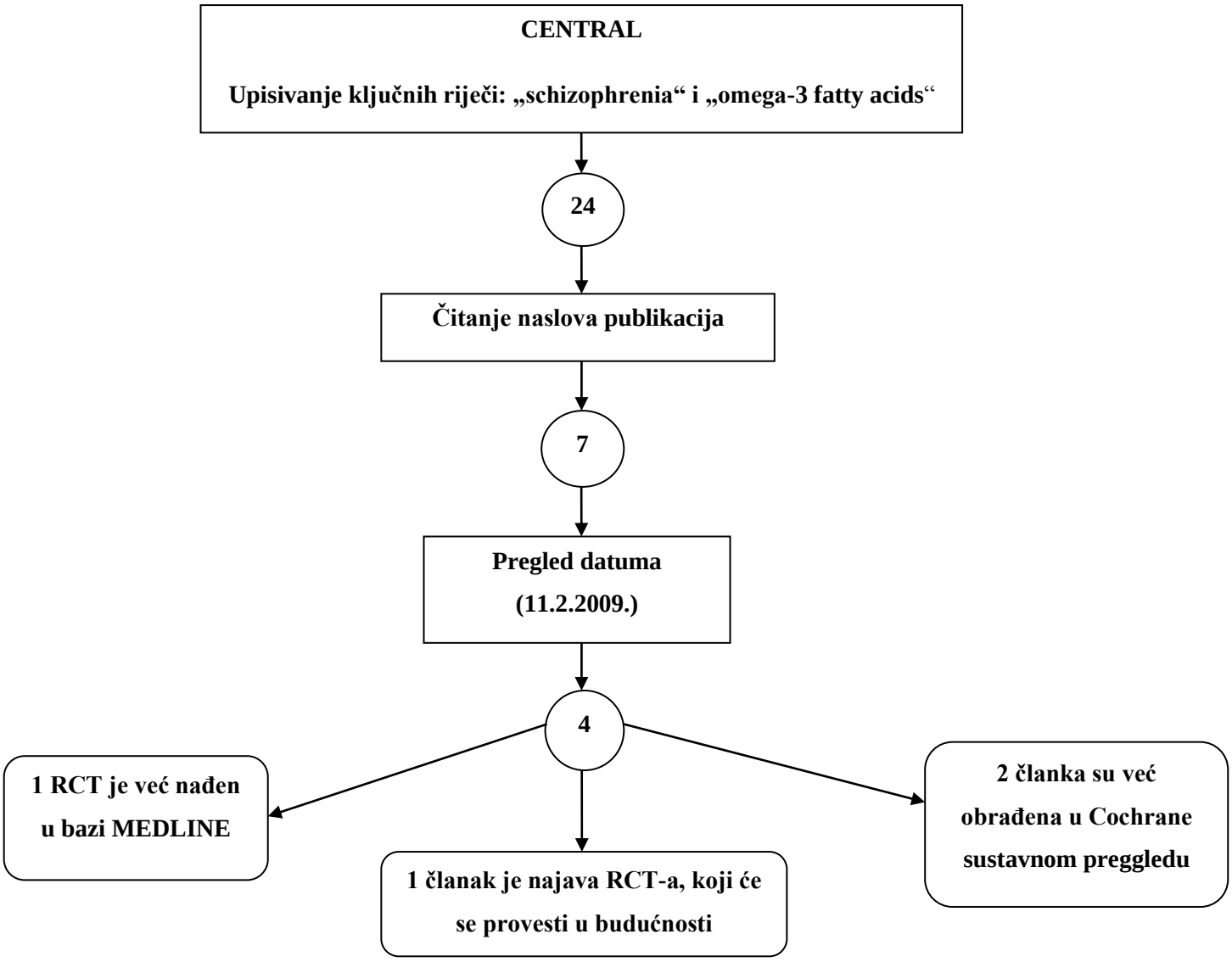
Upisivanjem ključnih riječi *schizophrenia* i *omega-3 fatty acids* prikazano je 215 publikacija. Nakon korištenja filtera *Clinical Trial* broj se smanjio na 21. Označavanjem datuma publikacija od 11.2.2009. preostalo je 6 publikacija. Čitanjem naslova i provjerom radi li se o randomiziranim kontroliranim pokusima, eliminirane su 4. Od preostale dvije, jedna je studija uključena *Randomized, placebo-controlled clinical trial of omega-3 as supplemental treatment in schizophrenia* (96), dok je druga studija isključena *Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial* (97) (Shema 1.).



Shema 1. Pretraživanje baze MEDLINE za randomizirane kontrolirane pokuse.

4.2.2. Pretraživanje baze CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse

Upisivanjem ključnih riječi *schizophrenia* i *omega-3 fatty acids* prikazana su 24 klinička pokusa. 17 ih je eliminirano iz naslova. 3 članka su starija od 2009. godine, odnosno stariji su od Cochrane sustavnog pregleda (72). Od 4 preostala članka, 2 su već obrađena u Cochrane sustavnom pregledu (72). 1 je već nađen u bazi MEDLINE. Ostao je samo 1 članak koji nije RCT, već je samo najava randomiziranog kontroliranog pokusa, koji će se provesti u budućnosti. Stoga u bazi CENTRAL nije nađen niti jedan RCT, koji zadovoljava kriterije Cochrane sustavnog pregleda (72) (Shema 2.).



Shema 2. Pretraživanje baze CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse.

4.2.3. Karakteristike uključenih studija

Jamilian, 2014. (96)

Metode	Raspodjela: randomizirana. Zasljepljivanje: dvostruko. Trajanje: 8 tjedana. Okvir: bolničko liječenje. Pristanak: dat.	
Sudionici	Dijagnoza: shizofrenija (DSM-IV). N=60. Spol: 29 muškaraca, 31 žena*. Godine: 15-55 godina. Isključenja: trudnoća,laktacija, zlouporaba opojnih droga, teška tjelesna bolest. Povijest: kronična bolest, PANNS rezultati iznose minimalno 60 bodova.	
Intervencije:	1. Omega-3 kapsule, 1000 mg/dan. N=30. 3. Placebo kapsule. N=30. Tijekom cijelog istraživanja bila je prisutna standardna terapija atipičnog antipsihotika.	
Ishodi	Globalno stanje: potreba za neurolepticima. Mentalno stanje: PANSS rezultati. SD vrijednosti su upisane.	
Bilješke		
Rizik pristranosti		
Pristranost	**Autorova procjena**	**Podrška za procjenu**
Adekvatan slijed događaja?	Nejasan rizik.	Nije dat opis.
Prikrivenost raspodjele?	Nizak rizik.	Kodirani paketi, kod sačuvan od istraživača.
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nizak rizik.	Identične kapsule u izgledu i okusu, ocjenjivač nije znao za raspodjelu.
Nepotpuni ishodi podataka? Svi ishodi	Nizak rizik.	Svi podaci su opisani.

Slobodno ili selektivno prijavljivanje?	Nizak rizik.	Svi ishodi su prijavljeni.
Slobodno ili druge pristranosti?	Nejasan rizik.	Deputy of Research of Arak University of Medical Sciences and Amur-Kasir Hospital of Arac City su omogućili tehničku i financijsku podršku.

PANNS rezultati su smanjeni, svakim narednim tjednom su padali. Više su smanjeni kod osoba koje su koristile omega-3 masne kiseline, nego kod osoba koje su uzimale placebo kapsule. Međutim, istraživanje je trajalo kratko i broj sudionika je bio malen.

4.2.4. Karakteristike isključenih studija

Studija je isključena jer su ispitivane osobe koje imaju veliki rizik da obole od shizofrenije, a ne osobe koje već imaju postavljenu dijagnozu.

Amminger, 2010. (97)

Istraživanje	Razlog za isključenje
Amminger, 2010.	Raspodjela: randomizirana. Zasljepljivanje: dvostruko slijepo. Sudionici: osobe sa visokim rizikom da obole od shizofrenije. Broj sudionika: 81, samo 66 je završilo istraživanje. Godine: 13-25 godina. Trajanje: 12 mjeseci; 12 tjedana intervencije, 40 tjedana monitoring. Intervencija: 1.2g/dan PUFA (polinezasićenih masnih kiselina) placebo Ishodi: Postavljanje dijagnoze shizofrenija DSM-IV kod osoba koje su uzimale PUFA je 4,9%, dok je kod onih na placebu iznosio 27,5%.

4.2.5. Pretraživanje baze MEDLINE za sustavne preglede

Upisivanem ključnih riječi *schizophrenia* i *omega-3 fatty acids* te označavanjem filtera *Sistematic Reviews* prikazano je 17 sustavna pregleda. Koristeći *Publication date* (od 11.2.2009.) ostalo ih je 11.Pregledom naziva eliminirano je 10 sustavnih pregleda. Ostao je samo 1, *A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia* (98).

„A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia“ (98)

Cilj ovog sustavnog pregleda bio je pronaći dokaze o smanjenju pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije, kod pacijenata koji su koristili omega-3 masne kiseline. Uzeti su rezultati iz 4 studije. Uspoređivani su PANNS rezultati skupina koje su uzimale EPA, DHA ili E-EPA sa placebo skupinom. U 3 randomizirane, placebo kontrolirane, studije rezultati su bili poboljšani kod osoba koje su uzimale omega-3 masne kiseline u odnosu na placebo. U jednoj se studiji uspoređivao učinak EPA u odnosu na DHA i placebo i rezultati su pokazali da je najbolji učinak imala EPA. Broj ispitanika kretao se od 45 do 81, a studije su trajale od 6 tjedana do 3 mjeseca. Nisu sve studije pokazale ove rezultate. U jednoj studiji nije bilo razlike u PANNS rezultatima između skupine koja je uzimala omega-3 masne kiseline i placebo skupine. Sudjelovalo je 87 pacijenata, od čega je istraživanje završilo 75 ispitanika, a trajalo je 16 tjedana. Preostalih 5 studija nije govorilo o navedenoj temi. U jednoj od studija, *open-label* dizajna, pratile su se razine EPA u trombocitima i eritrocitima, nakon suplementacije etil-eikozapentaenskom kiselinom. Monitoring je rađen na početku istraživanja te nakon trećeg i šestog mjeseca. Nakon trećeg mjeseca razina EPA-e je bila 5 puta veća. Cilj ovog istraživanja bio je dokazati da EPA može utjecati na modulaciju 5 HT receptora. U ovoj je studiji sudjelovalo svega 12 ljudi, koji su kronični shizofreničari, a ispitivanje je trajalo 6 mjeseci. Preostale 4 studije, koje su obrađene u sustavnom pregledu, govore o omega-3 kiselinama i mentalnom zdravlju, ali ne u smislu smanjivanja pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije, odnosno ne govore o navedenoj temi.

4.3.5. Pretraživanje baze DARE za sustavne preglede

Upisivanjem ključnih riječi *schizophrenia i omega-3 fatty acids* pronađena su 2 sustavna pregleda (oznaka *Cochrane Reviews*), međutim iz naslova se vidi da oni ne odgovaraju temi, stoga su eliminirani. Označavanjem filtera *Other* nije nađen niti jedan sustavni pregled.

4.4. R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda

4.4.1. „Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia (Review)“ (72)

1. Zadovoljeni su kriteriji A, B, C i D → 4 boda

2. Zadovljeni su kriteriji A, B i C → 4 boda

3. Zadovljeni su kriteriji A, B i C → 4 boda

4. Zadovljeni su kriteriji A i D → 3 boda

5. Zadovljeni su kriteriji A, C i D → 3 boda

6. Zadovoljeni su kriteriji A, B i C → 4 boda

7. Zadovljeni su kriteriji A, B, C i D → 4 boda

8. Zadovljeni su kriteriji A i D → 2 boda

9. Zadovljeni su kriteriji A i C → 2 boda

10. Zadovljen je kriterij A → 2 boda

11. Zadovljen je kriterij A → 2 boda

Zbroj bodova kojim je ocjenjena kvaliteta sustavnog pregleda je **34.**

4.4.2. „A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia“ (98)

1. Zadovoljeni su kriteriji B i C → 4 boda

2. Zadovljeni su kriteriji A → 2 boda

3. Zadovljeni su kriteriji A, B i C → 4 boda

4. Zadovljeni su kriteriji A i D → 3 boda

5. Zadovljeni je kriterij D → 1 bod

6. Zadovoljeni je kriterij B → 2 boda

7. Zadovljeni su kriteriji A i D → 2 boda

8. Nije zadovoljen niti jedan kriterij → 0 bodova.

9. Nije zadovoljen niti jedan kriterij → 0 bodova.

10. Nije zadovoljen niti jedan kriterij → 0 bodova.

11. Zadovljen je kriterij B → 2 boda.

Zbroj bodova kojim je ocjenjena kvaliteta sustavnog pregleda je **20.**

5. RASPRAVA

Cilj ovog rada bio je pronaći dokaze o djelotvornosti i sigurnosti korištenja polinezasićenih masnih kiselina kao dodataka klasičnoj terapiji antipsihoticima u pacijenata koji boluju od shizofrenije. Kako bi se našli što pouzdaniji dokazi, za izradu ovog rada korišteni su sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih pokusa, počevši od Cochrane sustavnog pregleda, kao i sami randomizirani kontrolirani pokusi. Pretraživanje literature krenulo je od Cochrane sustavnog pregleda, u kojem se nalazi 8 uključenih studija. Pratili su se ishodi općeg i mentalnog stanja, nuspojave te rano napuštanje istraživanja. S obzirom na heterogenost istraživanja, radila se usporedba bilo koje doze E-EPA ili EPA sa placebom, zatim određene doze E-EPA sa placebom, DHA sa placebom, zatim su uspoređivani učinci između EPA i DHA te, na koncu, bilo koje doze GLA sa placebom (72).

U jednom istraživanju (80), koje se odnosilo na prvu epizodu ili relaps bolesti, pacijenti nisu uzimali terapiju antipsihoticima. Ishod općeg stanja upućuje na jasnu potrebu za neurolepticima.

Kod ishoda mentalnog stanja, sveukupno mentalno stanje sudionika, mjereno prema 25% poboljšanja na PANSS ljestvici, znatno je bolje kod pacijenata koji su primali omega-3 EFA u usporedbi s placebom. Međutim, istraživanja su trajala kratko i rizik pristranosti je bio visok. Kod dva kratkoročna ispitivanja nije bilo značajnih razlika u rezultatima, a u jednom dugoročnom nije bilo razlike na PANNS ljestvici između pacijenata koji su primali omega-3 EFA i placebo skupine. Prilikom uspoređivanja različitih vrsta omega-3 dodatka, čini se da je E-EPA učinkovitija u usporedbi s DHA jer postiže 25% promjene na PANSS testu. Međutim, ovo je rezultat malenog istraživanja te se ne mogu donijeti nikakvi čvrsti zaključci. Vrlo niske doze E-EPA (<1 g/dan) nemaju nikakav jasni učinak u usporedbi s placebom, ali s obzirom na mali broj sudionika i na kratko trajanje istraživanja, ishodi su i dalje nejasni. U jednom malom istraživanju ispitivana je omega-6 EFA kao zamjena za kroničnu tardivnu diskineziju, stanje nastalo uslijed dugoročnog uzimanja antipsihotika. Bilježili su se AIMS rezultati i nije pronađena nikakva razlika između dviju skupina. Učinci omega-6 EPA kod ljudi s tardivnom diskinezijom nisu dokazani (72).

Nuspojave dolaze iz jednog kratkotrajnog ispitivanja, a svi učinci su rijetki i rezultati nejasni. Bilo koja doza E-EPA, u usporedbi s placebom, nije povezana niti s jednom ponavljajućom nuspojavom. Ako se dodaju rezultati jednog srednje dugog istraživanja, rezultati postaju heterogeni, tako da ovo istraživanje naslućuje da možda postoji povezanost između malih doza E-EPA i proljeva (72).

Rano napuštanje istraživanja zabilježeno je kod 5 studija, međutim radi se o niskoj stopi odustajanja jer je ukupno odustalo manje od 10% ispitanika. Ništa ne upućuje na to da uzimanje EPA pridonosi odustajanju ispitanika od sudjelovanja u studijama (72).

Nakon proučavanja Cochrane sustavnog pregleda (72) te pretraživanjem literature, u rad je uključena još jedna studija (96). Rezultati navedenog istraživanja (96) jasno pokazuju potrebu za neurolepticima. PANNS rezultati idu u korist skupine koja je uzimala kapsule omega-3 masnih kiselina umjesto placeba. Međutim, istraživanje je trajalo kratko i broj sudionika je bio malen, što ograničava mogućnost poopćavanja rezultata te su potrebne dodatne studije za potvrdu korisnosti upotrebe omega – 3 masnih kiselina u liječenju shizofrenije.

Keller i suradnici (98) su u sustavni pregled uključili 4 studije, dok 5 studija nije uvršteno u rad zbog razlike u ulaznim kriterijima. Rezultati sustavnog pregleda ne donose dokaze o smanjenju pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije suplementacijom polinezasićenih masnih kiselina.

Pomoću R-AMSTAR ljestvice napravljena je ocjena kvalitete za oba sustavna pregleda (72, 98). Zbroj bodova u Cochrane sustavnom pregledu je 34, dok je drugi sustavni pregled dobio 20 bodova. S obzirom na ocjenu Cochrane sustavnog pregleda (72), kvaliteta dokaza ocjenjuje se kao srednja, dok je kod drugog sustavnog pregleda (98) kvaliteta dokaza lošija. Usprkos razlici u ocjenama, oba sustavna pregleda nose isti zaključak, ne postoje dokazi da korištenje polinezasićenih masnih kiselina smanjuje pozitivne i negativne simptome shizofrenije.

6. ZAKLJUČCI

1. Nisu nađeni jasni dokazi da korištenje polinezasićenih masnih kiselina smanjuje pozitivne i negativne simptome shizofrenije.

2. Određena istraživanja pokazala su smanjenje pozitivnih i negativnih simptoma bolesti, uz suplementaciju omega-3 masnih kiselina, što označava poboljšanje PANNS rezultata. Međutim, radi se o istraživanjima koja su trajala kratko i imala mali broj sudionika, a u većini je bio prisutan i rizik pristranosti.

3. U određenim studijama nije bilo razlike u PANNS rezultatima između skupine koja je koristila omega-3 masne kiseline, kao intervenciju, i između placebo skupine.

4. S obzirom na ocjenu, dobivenu pomoću R-AMSTAR obrasca, kvaliteta dokaza sustavnih preglednih članaka procjenjuje se kao srednja.

5. Na temelju dobivenih rezultata ne podržava se zamjena antipsihoticima s eikozapentaenskom kiselinom, niti njezinim esterom, etil-eikozapentaenskom kiselinom.

6. Premalo je podataka o ulozi esencijalnih masnih kiselina u liječenju oboljelih od shizofrenije i njihova se upotreba bazira na relativno novim hipotezama.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Carpenter WT, Buchanan RW. Schizophrenia. N Engl J Med. 1994;330:681-90.

2. Van Os J, Kanpur S. Schizophrenia. Lancet. 2009;374(9690):635-45.

3. Rice DP. The economic impact of schizophrenia. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 1:4-6; discussion 28-30.

4. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30:67-76.

5. American Psychiatric Association. Diagnistic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.

6. Breier A, Berg P. The psychosis of schizophrenia: prevalence, response to atypical antipsychotics, and prediction of outcome. Biol Psychiatry. 1999;46(3):361-4.

7. Tandon R, Nasrallah H, Keshavan M. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. Schizophr Res. 2009;110(1–3):1-23.

8. Appelbaum P, Robbins P, Roth L. Dimensional approach to delusions: comparison across types and diagnoses. Am J Psych. 1999;156(12):1938-43.

9. Kitamura T, Okazaki Y, Fujinawa A, Takayanagi I, Kasahara Y. Dimensions of schizophrenic positive symptoms: an exploratory factor analysis investigation. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1998;248(3):130-5.

10. Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. Schizophr Bull. 2010;36(2):359-69.

11. Lindenmayer J, Brown E, Baker R, et al. An excitement subscale of the Positive and Negative Syndrome Scale. Schizophr Res. 2004;68(2-3):331-7.

12. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. Arch Gen Psychiatry. 1991;48(7):618-24.

13. da Silva Alves F, Figee M, van Amelsvoort T, Veltman D, de Haan L. The revised dopamine hypothesis of schizophrenia: evidence from pharmacological MRI studies with atypical antipsychotic medication. Psychopharmacol Bull. 2008;41:121-32.

14. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am J Psych. 1991;148 (11):1474-86.

15. Lieberman J, Tollefson G, Tohen Mea. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antip- sychotic drugs in f irst-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. Am J Psych. 2003;160(8):1396-404.

16. McCreadie R, Srinivasan T, Padmavati R, Thara R. Extrapyramidal symptoms in unmedicated schizophrenia. J Psychiatr Res. 2005;39(3):261-6.

17. Marder S, Glynn S, Wirshing W, et al. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes. Am J Psych. 2003;160(8):1405-12.

18. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel R, Li C, Davis J. Second- generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009;373(9657):31-41.

19. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psych. 2009;166(2):152-63.

20. de Oliveira I, Elkis H, Gattaz W, et al. Aripiprazole for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an open-label, randomized, study versus haloperidol. CNS Spectr. 2009;14(2):93-102.

21. Herz M, Marder S. Schizophrenia: Comprehensive Treatment and Management. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.

22. Henderson D, Miley K. Glucose intolerance and diabetes in patients with schizophrenia. In: Meyer JM, Nasrallah HA, editors. Medical Illness and Schizophrenia. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 2009.

23. Juruena MF, de Sena EP, de Oliveira IR. Safety and tolerability of antipsychotics: focus on amisulpride. Drug Healthc Patient Saf. 2010;2:205-11.

24. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 3rd ed. New York: Cambridge University Press2008.

25. Mailman R, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? Curr Pharm Des. 2010;16(5):488-501.

26. de Oliviera IR, Juruena MF. Treatment of psychosis: 30 years of progress. J Clin Pharm Ther. 2006;31(6):523-34.

27. Sinha R, Khare P, Rai A, et al. Anti-apoptotic role of omega-3-fatty acids in developing brain: perinatal hypothyroid rat cerebellum as apoptotic model. Int J Dev Neurosci. 2009;27(4):377-83.

28. Berger GE, Wood S, McGorry PD. Incipient neurovulnerability and neuroprotection in early psychosis. Psychopharmacol Bull. 2003;37(2):79-101.

29. Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. Am J Clin Nutr. 1982;35(3):617-23.

30. Moore SA, Hurt E, Yoder E, Sprecher H, Spector AA. Docosahexaenoic acid synthesis in human skin fibroblasts involves peroxisomal retroconversion of tetracosahexaenoic acid. J Lipid Res. 1995;36:2433-43.

31. Tu WC, Cook-Johnson RJ, James MJ, Mühlhäusler BS, Gibson RA. Omega-3 long chain fatty acid synthesis is regulated more by substrate levels than gene expression. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2010;83:61-8.
32. Park JM, Jeong M, Kim EH, Han YM, Kwon SH, Hahm KB. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Intake to Regulate Helicobacter pylori-Associated Gastric Diseases as Nonantimicrobial Dietary Approach. Biomed Res Int. 2015.
33. Harris WS, Dayspring T, Moran TJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new developments and applications. J Postgrad Med. 2013;125(6):100-13.
34. Kromhout D, de Goede J. Update on cardiometabolic health effects of ω-3 fatty acids. Curr Opin Lipidology. 2014;25(1):85-90.
35. Calviello G, Serini S, Piccioni E. Alzheimer's disease and n-3 polyunsaturated fatty acids: beneficial effects and possible molecular pathways involved. Curr Signal Transd T. 2008;3(3):152-7.
36. Janssen CIF, Kiliaan AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. Prog Lipid Res. 2014;53(1):1-17.
37. Young G, Conquer J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. Reprod Nutr Dev. 2005;45(1):1-28.
38. Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, López-Sobaler AM. Effects of omega 3 fatty acids supplementation in behavior and non-neurodegenerative neuropsychiatric disorders. Br J Nutr. 2012;107(supplement 2):S261-S70.
39. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. Biochim Biophys Acta. 2015;1851(4):469-84.
40. Calviello G, Serini S, Piccioni E. n-3 polyunsaturated fatty acids and the prevention of colorectal cancer: molecular mechanisms involved. Curr Med Chem. 2007;14(29):3059-69.
41. Bougnoux P, Hajjaji N, Maheo K, Couet C, Chevalier S. Fatty acids and breast cancer: sensitization to treatments and prevention of metastatic re-growth. Prog Lipid Res. 2010;49(1):76-86.
42. Gu Z, Suburu J, Chen H, Chen YQ. Mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prostate cancer prevention. BioMed Res Int. 2013:10.
43. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? . Lancet. 1978;2(8081):117-9.
44. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and

vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet. 1999;354(9177):447-55.

45. Catapano AL, Reiner Ž, de Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) Atherosclerosis. 2011;217(supplement 1):1-44.

46. Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Hypertens. 2014;27(7):885-96.

47. Cabo J, Alonso R, Mata P. Omega-3 fatty acids and blood pressure. Br J Nutr. 2012;107(supplement 2):S195-S200.

48. Crawford MA, Golfetto I, Ghebremeskel K, et al. The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants. Lipids. 2003;38(4):303-15.

49. Su HM. Mechanisms of n-3 fatty acid-mediated development and maintenance of learning memory performance. J Nutr Biochem. 2010;21(5):364-73.

50. Valentine RC, Valentine DL. Omega-3 fatty acids in cellular membranes: a unified concept. Prog Lipid Res. 2004;43(5):383-402.

51. Ohara K. The n-3 polyunsaturated fatty acid/dopamine hypothesis of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31(2):469-74.

52. Berger GE, Wood SJ, M. WR, al. e. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis. A 1H-MRS study. Neuropsychopharmacology.33(10):2467-73.

53. Yao JK, Magan S, Sonel AF, et al Effects of omega-3 fatty acid on platelet serotonin responsivity in patients with schizophrenia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004;71(3):171-6.

54. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. n-3 Fatty acids and gene expression. Am J Clin Nutr. 2006;83(6 suppl):1520S-5S.

55. Zhang W, Hu X, Yang W, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation confers long-term neuroprotection against neonatal hypoxic-ischemic brain injury through anti-inflammatory actions. Stroke. 2010;41(10):2341-7.

56. Palacios-Pelaez R, Lukiw WJ, Bazan NG. Omega-3 essential fatty acids modulate initiation and progression of neurodegenerative disease. Mol Neurobiol. 2010;41(2-3):367-74.

57. Berger GE, Wood SJ, Pantelis C, et al. Implications of lipid biology for the pathogenesis of schizophrenia. Aust N Z J Psychiatry. 2002;36(3):355-66.

58. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. Schizophrenia Res. 2001;49(3):243-51.

59. Mellor JE, Laugharne JD, Peet M. Schizophrenic symptoms and dietary intake of n-3 fatty acids. Schizophrenia Res. 1995;18(1):85-6.

60. Kinney DK, Teixeira P, Hsu D, Napoleon SC, Crowley DJ, Miller A. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin d deficiency and infections? Schizophrenia Bull. 2009;35(3):582-95.

61. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. Lancet. 2007;369(9561):578-85.

62. Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL, Martin LT, Kubzansky L, Harrington H. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. Am J Psych. 2009;166(1):50-7.

63. Glen AI, Glen EM, Horrobin DF, Vaddadi KS, Spellman M, Morse-Fisher N, et al. A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. Schizophrenia Res. 1994;12(1):53-61.

64. Horrobin DF. Schizophrenia: the illness that made us human. Med Hypotheses. 1998a;50(4):269-88.

65. Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. Schizophr Res. 1994;13(3):195-207.

66. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. Schizophr Res. 1998b;30(3):193-208.

67. Smesny S. Prostaglandin-mediated signaling in schizophrenia. Int Rev Neurobiol. 2004;59:255-71.

68. Emsley RA, Oosthuizen PP, Joubert AF, Hawkridge SM, Stein DJ. Treatment of schizophrenia in low-income countries. Int J Neuropsychopharmacol. 1999;2(4):321-5.

69. Horrobin DF, Manku MS, Hillman H, Iain A, Glen M. Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. Biol Psych. 1991;30(8):795-805.

70. Peet M, Laugharne JD, Horrobin DF, Reynolds GP. Arachidonic acid: a common link in the biology of schizophrenia? Arch Gen Psych. 1994;51(8):665-6.

71. Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2000;42(1):7-17.

72. Irving C. B., Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia (Review). The Cohrane Library; 2011.

73. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. Open Dent J. 2010;4:84-91.

74. Wolkin A, Jordan B, Peselow E, Rubinstein M, Rotrosen J. Essential fatty acid supplementation in tardive dyskinesia. Am J Psych. 1986;143:912-4.

75. Fenton W, Dickerson F, Boronow JJ, Hibbeln JR, Knable MB. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. Am J Psych. 2001;158(12):2071-4.

76. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Sha S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res. 2001;49:243-51.

77. Berger GE, Proffitt TM, McConchie M, Yuen H, Wood SJ, Amminger GP, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomised placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2007;68(12):1867-75.

78. Emsley R, Niehaus DJH, Koen L, Oosthuizen PP, Turner HJ, Carey P, et al. The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomised placebo-controlled trial. Schizophr Res. 2006;84(1):112-20.

79. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJR. Randomised, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. Am J Psych. 2002;159:1596-8.

80. Peet M, Horrobin DF, Rowlands P, Murray R, De Wet C, Kendall K, et al. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. J Psychiatr Res. 2002;36:7-18.

81. Peet M, De Laughame J, Mellor J. Double-blind trial of N3 supplementation in the treatment of schizophrenia. Schizophrenia Res. 1997;24:209.

82. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS) manual. North Tonawanda (NY): Multi-Health Systems. 1986.

83. Guy Q. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. ADM 76-338. Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare. 1976.

84. Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side-effects. Acta Psychiat Scand. 1970;212:11-9.

85. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382-9.

86. Peet M, Laugharne JDE, Mellor J, Ramchand CN. Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1996;55:71-5.

87. Heresco-Levy U, C. JD, Ermilov M, Mordel C, Horowitz A, Kelly D. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. Br J Psychiatry. 1996;169:610-7.

88. Maurer I, Volz HP, Czekalla J, Holstein W, Streck S, Winnefel K. Reduction of arachidonic acid levels by haloperidol in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2002;53(suppl 1):209.

89. Silbergeld S, Noble E. Corticosteroids in psychiatric patients: Subacute and diurnal effects on free fatty acid and catecholamine metabolism. Journal of Psychiatric Research. 1973;10:59-71.

90. Vaddadi KS, Gilleard CJ, Mindham RH, Butler R. A controlled trial of prostaglandin E1 precursor in chronic neuroleptic resistant schizophrenic patients. Psychopharmacology. 1986;88:362-7.

91. Glen AIM, Cooper SJ, Rybakowski J, Vaddadi K, Brayshaw N, Horrobin DF. Membrane fatty acids, niacin flushing and clinical parameters. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1996;55:9-15.

92. Holman CP, Bell AFJ. A trial of evening primrose oil in the treatment of chronic schizophrenia. JOM. 1983;12:302-4.

93. Vaddadi KS, Courtney P, Gilleard CJ, Manku MS, Horrobin DF. A double-blind trial of essential fatty acid supplementation in patients with tardive dyskinesia. Psychiatry Res. 1989;27:313-23.

94. Amminger G, Schaefer MR, Papageorgiou K, Becker J, Mossaheb N, Harrigan SM, et al. Omega-3 fatty acids reduce the risk of early transition to psychosis in ultra-high risk individuals: a double-blind randomised, placebo-controlled treatment study. Schizophr Bull. 2007;33(2):418-9.

95. Puri BK, Bydder GM, Counsell SJ, Corridan BJ, Richardson AJ, Hajnal JV, et al. MRI and neuropsychological improvement in huntington disease following ethyl-EPA treatment. J Clin Neurosci. 2002;13(1):123-6.
96. Jamilian H, Solhi H, Jamilian M. Randomized, placebo-controlled clinical trial of omega-3 as supplemental treatment in schizophrenia. Glob J Health Sci. 2014;18:103-8.
97. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(2):146-54.
98. Keller WR, Kum LM, Wehring HJ, Koola MM, Buchanan RW, Kelly DL. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. J Psychopharmacol. 2013;27(4):337-42.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je utvrditi može li suplementacija omega-3 i omega-6 polinezasićenim masnim kiselinama pomoći osobama koje boluju od shizofrenije, u smislu smanjivanja pozitivnih i negativnih simptoma bolesti.

Materijali i metode: Na stranici Cochrane Library pronađen je sustavni pregled *Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia (Review)*, nakon čega je slijedilo daljnje pretraživanje randomiziranih kontroliranih pokusa i sustavnih pregleda koji su odgovarali kriterijima uključenja Cochrane sustavnog pregleda. Posljednje ažuriranje pretraživanja do sada bilo je 11.02.2009., a pretraživanje se vršilo putem CINAHL, EMBASE, MEDLINE i PsycINFO. Pretraživanje je nastavljeno putem baza MEDLINE, CENTRAL i DARE, uz korištenje ključnih riječi *schizophrenia* i *omega-3 fatty acids*. Nakon pretraživanja literature napravljena je R-AMSTAR procjena Cochrane sustavnog pregleda, kao i novog pronađenog sustavnog pregleda.

Rezultati: 9 istraživanja je zadovoljilo kriterije uključenja. Pet ih je uspoređivalo učinak etil-eikozapentaenske kiseline (E-EPA) u odnosu na placebo, od toga su u jednom istraživanju ispitivane i 3 različite doze E-EPA. Dva su istraživanja uspoređivala eikozapentaensku kiselinu (EPA) s placebom. Jedno istraživanje je uspoređivalo razliku između učinaka EPA i dokozaheksaenske kiseline (DHA), u odnosu na placebo, dok je jedno uspoređivalo gama-linolensku kiselinu (GLA) i placebo. Što se općeg stanja tiče, sva istraživanja su pokazala da postoji jasna potreba za neurolepticima. Prilikom uspoređivanja EPA i E-EPA sa placebom, što se mentalnog stanja tiče, u nekim su istraživanjima PANNS rezultati bili poboljšani, dok kod nekih nije bilo nikakve razlike među skupinama. Nije bilo razlike kod osoba koje su ranije napustile istraživanje. Kod usporedbe između učinkovitosti između EPA i DHA, u odnosu na placebo, rezultati su išli u korist učinka eikozapentaenske kiseline, međutim razlika nije bila značajna. Osim toga, studija je rađena na malom broju ispitanika i kratko je trajala. Prilikom usporedbe različitih doza EPA, s obzirom na placebo, kod doza manjih od 1g na dan nije bilo razlike u skupinama, dok su PANNS rezultati bili znatno poboljšani kod skupina koje su uzimale 3g na dan. Nuspojave su se pojavile u jednom istraživanju.

Zaključak: Na temelju pregledanih sustavnih pregleda i randomiziranih kontroliranih pokusa, ne podržava se zamjena eikozapentaenske kiseline, ni njezinog estera, etil-eikozapentaenske kiseline, sa antipsihoticima. Također, nema jasnih dokaza da će se njihovom suplementacijom smanjiti pozitivni i negativni simptomi bolesti.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Tiltle: „Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia (Review)“

Objectives: The aim of the research is to determine whether supplementation with omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids to help people who suffer from schizophrenia, in order to reduce positive and negative symptoms of the disease.

Materials and methods: On the Cochrane Library systematic review found *Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia (Review)*, followed by a further search of randomized controlled trials and systematic reviews that matched the inclusion criteria Cochrane systematic review. Last update of the search to date was 11.02.2009. A search was carried out by CINAHL, EMBASE, MEDLINE and PsycINFO. Search continued through the database MEDLINE, CENTRAL and DARE, using the key words *schizophrenia* and *omega-3 fatty acids.* After the literature search was made, R-AMSTAR assessment Cochrane systematic review and a new found systematic review.

Results: 9 research has met the inclusion criteria. Five of them have compared the effect of ethyl-eicosapentaenoic acid (EPA-E) in comparison to placebo, of which one study examined the three different doses of EPA-E. Two studies have compared the eicosapentaenoic acid (EPA) with placebo. One study compared the difference between the effects of EPA and docosahexaenoic acid (DHA), as compared to placebo, while one compared gamma-linolenic acid (GLA) and placebo. What is the general situation is concerned, all the studies have shown that there is a clear need for neuroleptics. When comparing EPA and E-EPA to placebo, which is the mental state is concerned, in some studies PANNS results were improved and in some there was no difference between groups. There was no difference in patients who had previously left the study. In a comparison between the efficacy of EPA and DHA, as compared to placebo, the results favor the effect of eicosapentaenoic acid, however the difference was not significant. In addition, the study was conducted on a small sample size and short lasting. When comparing different doses of EPA, with respect to placebo, at doses of less than 1 g per day did not differ in groups, while the PANNS results were significantly improved in the group who took 3g per day. Adverse events occurred in one study.

Conclusion: Based on the reviewed systematic reviews and randomized controlled trials does not support the replacement of eicosapentaenoic acid or its ester, ethyl-eicosapentaenoic acid, with antipsychotics. Also, there is no clear evidence that their supplementation reduce positive and negative symptoms of the disease.

10. POPIS KRATICA

Popis korištenih kratica

AIMS - Ljestvica nenormalnog nenamjernog kretanja (engl. Abnormal Involuntary Movements Scale)
BAS - Aktivacijski sustav ponašanja (engl. Behavioral Activation System)
BPRS - Ljestvica britanske psihijatrije (engl. British Psychiatric Rating Scale)
CDSS - Sustav za podršku kliničkih odluka (engl. Clinical Decision Support System)
CGI - Klinički opći dojam (engl. Clinical Global Impression)
CI - Intervali pouzdanosti(engl. Confidence Intervals)
CPRS - Sveobuhvatna psihopatološka ljestvica (engl. Comprehensive Psychopathological Rating Scale)
DSM-IV - Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, 4. izdanje (engl. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4th edition)
EFA - Esencijalne masne kiseline (engl. Essential fatty acid/s)
EPRS - Sustav o elektroničkom zapisu pacijenta (engl. Electronic Patient Record System)
ESRS - Ljestvica ekstrapiramidalnih simptoma (engl. Extra-pyramidal Symptoms Rating Scale)
GAF - Ljestvica opće procjene funkcioniranja (Global Assessment of Functioning Scale)
ITT - Namjera za liječenjem (engl. Intention To Treat)
LUNSERS - Ljestvica nuspojava neuroleptika sveučilišta Liverpool (engl. Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale)
LOCF - Posljednje promatranje provedeno prema (engl. Last Observation Carried Toward)
MACC - Ljestvica utjecaja motiliteta na suradnju komunikacije (engl. Motility Affect Cooperation Communication Scale)
MADRS - Ljestvica depresije Montgomerya Asberga (engl.
MD - Srednja razlika (engl. Mean Difference)
NNT - Broj potreban za liječenje (engl. Number Needed to Treat)
RCT- Randomizirani kontrolirani pokus (engl. Randomised Controlled Trials)
RR- Rizik relativnosti (Relative Risk)
PANNS - Ljestvica prisutnog i izostalog sindroma (engl. Positive and Negative Syndrome Scale)
SANS - Ljestvica procjene socijalnog i radnog funkcioniranja (engl. Social and Occupational Functioning Assessment Scale)
SAS – Ljestvica Simpsona i Angusa (engl. Simpson and Agnus Scale)

SD - Standardna devijacija (engl. Standard Deviation)

TD - Vrijeme diferencijacije (engl. Time Differential)

WMD - Prosječne težinske razlike (engl. Weighted Mean Differences)

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Suzana Jukić

Adresa: Kijevska 21, 21000 Split

Telefon: +385992607784

Elektronička pošta: suzana.jukic@hotmail.com

Državljanstvo: Republika Hrvatska

Datum i mjesto rođenja: 17. kolovoza, 1990. godine, Split

IZOBRAZBA

- 2005.- 2009. Zdravstvena škola Split
- 2010.-2015. Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije, Sveučilište u Splitu

MATERINSKI JEZIK

- Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

- Engleski jezik (tečno)
- Njemački jezik (osnovno)

ČLANSTVA

- od 2013. članica Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske (CPSA)

OSTALE AKTIVNOSTI

- od listopada 2012. do studenoga 2013. promotor za SOLGAR (SALVUS D.O.O.), savjetovanje o vitaminsko-mineralnim dodacima prehrani

SUDJELOVANJA

- 20.7.2015.-26.7.2015. EPSA *Summer University* Lisabon (Portugal) – tema: *Europe as a playground in Professional Mobility*
- 18.8.2015.-20.8.2015. Ljetna škola kliničke farmacije, Split – tehnička podrška