

Adjuvant anti-inflammatory therapy in schizophrenia – current evidence

Adjuwantowa terapia przeciwzapalna w schizofrenii – aktualny stan wiedzy

Filip Stramecki¹, Błażej Misiak², Dorota Frydecka¹

ABSTRACT

Schizophrenia is a mental disorder with overlapping biological, genetic and environmental factors. During the last years, extensive scientific studies have been carried

out, demonstrating a close relationship between the immune system, inflammation and psychopathology of schizophrenia. The relationship between dysregulation of the immune system and the severity of psychotic symptoms and cognitive impairment in schizophrenia has been demonstrated. In the last two decades, the use of anti-inflammatory drugs in the schizophrenia pharmacotherapy has been studied. The aim of this study is to review the latest scientific reports, focusing on adjuvant anti-inflammatory therapy in schizophrenia. Studies using cyclooxygenase inhibitors, involving mainly celecoxib, have shown they can be effective in reducing psychotic symptoms in patients during the first episodes of schizophrenia and during an active phase of chronic disease. Despite many reports supporting efficacy of simvastatin in controlling positive and negative symptoms, its use is still a contentious issue due to the side effects. It has been reported that phosphodiesterase inhibitors can also be a group of drugs with a positive effect on the functioning of the patients suffering from schizophrenia. Pregnenolone, as a representative of neurosteroids, is effective in reducing the severity of negative symptoms of schizophrenia. Despite numerous studies, it is still not possible to create specific pharmacotherapeutic recommendations due to methodological limitations of the conducted research.

STRESZCZENIE

Schizofrenia jest zaburzeniem psychicznym, w etiologii którego nakładają się na siebie czynniki biologiczne,



Received 30.12.2017
Accepted 2.02.2018

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- 2 Katedra i Zakład Genetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

KEYWORDS

- schizophrenia
- inflammation
- adjunct therapy
- anti-inflammatory therapy

SŁOWA KLUCZOWE

- schizofrenia
- stan zapalny
- adjuwantowa terapia przeciwzapalna

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Filip Stramecki
Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Wybrzeże Pasteura 10, 50-367 Wrocław, Poland
email: fstramecki@gmail.com

genetyczne i środowiskowe. Przez ostatnie lata prowadzono intensywne badania naukowe dowodzące ścisłej zależności pomiędzy układem immunologicznym i stanem zapalnym a ryzykiem zachorowania i obrazem klinicznym schizofrenii. Wykazano zależność pomiędzy dysregulacją układu odpornościowego a nasileniem objawów psychotycznych i zaburzeniami funkcji poznawczych w schizofrenii. W ciągu ostatnich lat badano przydatność stosowania leków przeciwzapalnych w farmakoterapii schizofrenii. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie najnowszych doniesień naukowych skupiających się na temacie adjuwantowej terapii przeciwzapalnej w schizofrenii. Badania nad zastosowaniem inhibitorów cyklooksygenazy, obejmujące głównie celekoksyb, wykazały, że mogą być one skuteczne

w redukowaniu objawów psychotycznych wśród pacjentów podczas pierwszych epizodów schizofrenii oraz podczas aktywnej fazy chronicznie trwającej choroby. Mimo wielu badań dowodzących skuteczności simwastatyny w opanowywaniu objawów pozytywnych i negatywnych, jej stosowanie wciąż pozostaje kwestią sporną ze względu na objawy uboczne leczenia. Inhibitory fosfodiesterazy również okazują się skuteczną grupą leków, pozytywnie wpływających na funkcjonowanie pacjentów chorujących na schizofrenię. Pregnenolon wykazuje pozytywne efekty w redukowaniu nasilenia objawów negatywnych schizofrenii. Pomimo licznych doniesień wciąż nie stworzono konkretnych rekomendacji farmakoterapeutycznych ze względu na ograniczenia metodologiczne badań prowadzonych w tym obszarze.

Introduction

Schizophrenia is a complex mental disorder with overlapping biological, genetic and environmental factors (Sagud *et al.* 2008). First hypotheses regarding the role of immune system in etiopathogenesis of schizophrenia appeared several decades ago (Heath *et al.* 1967). Since then, the literature on this subject has presented dozens of research studies pointing to immune abnormalities in patients suffering from schizophrenia. It was in the last century when research was started on supplementing schizophrenia treatment with methods and medications used in other areas of medicine to modulate the immune system activity. One of the first attempts of such a therapy was performing plasmapheresis on schizophrenia patients, however, no clinically significant benefits were observed at that time (Schulz *et al.* 1983). Another study revealed that azathioprine treatment, apart from reducing the severity of psychotic symptoms, also leads to the reduction of the level of serum autoantibodies against CNS antigens (Levine *et al.* 1997). Furthermore, what constituted another premise of the efficacy of immunosuppressive treatment in schizophrenia was a case report in which improvement in terms of negative symptoms was obtained upon administration of antibodies to interferon-gamma (IFN- γ) and to tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) (Skurkovich *et al.* 2003).

In the last years, a relation between schizophrenia and auto-immune disorders and major histocompatibility complex (MHC) antigens has been studied and the following observations have been made: there is an increased level of inflammatory auto-antibodies and antibodies, alternations in lymphocyte proportions and their individual sub-populations, alternations in terms of cytokine concentration, a higher C-reactive protein (CRP) level, as well as the relation of polymorphisms of genes coding

for particular interleukins with schizophrenia incidence (Miller *et al.* 2011, Miller *et al.* 2012, Schwarz *et al.* 2006, Karpiński *et al.* 2016).

As a response to the growing number of scientific reports which present a dependence of the progression of psychotic symptoms on inflammation severity, the usefulness of anti-inflammatory therapy in pharmacotherapy of psychotic patients was taken into consideration. The application of such a treatment is justified by the fact that antipsychotics themselves affect immune system parameters, and immunomodulatory treatment is effective in controlling neuropsychiatric symptoms in patients suffering from autoimmune diseases (Leykin *et al.* 1997).

The aim of this paper is to review the latest scientific reports in biological psychiatry which focus on adjuvant anti-inflammatory treatment in schizophrenia.

Human immune system from the perspective of autoimmune disorders and schizophrenia

The mechanism of autoimmune disorders vs. schizophrenia

At times, an inflammation does not lead to organism's defence against pathogens. Once the immune system misrecognises body cells as pathogens, autoimmune abnormalities develop. A hypothesis was presented in the 1940s, which linked schizophrenia with autoimmune disorders, at that time based mainly on the presence of similarities in terms of onset age and disease-releasing factors, such as stressful live-events (Lehmann-Facius 1937). More than ten years ago, it was observed that schizophrenia may indeed be related to immune system dysregulation (Müller *et al.* 2000).

It was proved that autoimmune disorders more frequently occur among schizophrenia patients than in

general population and they are accompanied by chronic inflammation (Eaton *et al.* 2006). Metabolic dysfunctions present in schizophrenia patients are often manifested in the form of metabolic syndrome (Miller *et al.* 2015), which is also related to the presence of a chronic low-grade inflammation (Devaraj *et al.* 2010). There is evidence for a direct effect of inflammation on mental condition of patients, in particular the severity of cognitive and executive impairments (Fisher *et al.* 2017). In recent years, there have been various scientific reports which observe immune abnormalities in schizophrenia patients, both in terms of cellular and humoral immunity. This leads to a conclusion that autoimmune processes play a significant role in pathogenesis of schizophrenia (Potvin *et al.* 2007, Benros *et al.* 2013, Müller *et al.* 2017).

Dysregulation of the immune system in schizophrenia patients

The relation between schizophrenia and chronic low-grade inflammation is confirmed by numerous scientific reports. It was observed that in the blood of schizophrenia patients, there is a higher number of peripheral exponents of inflammation, such as a higher C-reactive protein (CRP) level (Fernandes *et al.* 2016), pro-inflammatory cytokines (Miller *et al.* 2011), increased production of acute phase proteins (Yang *et al.* 2006) as well as a higher level of specific and non-specific antibodies (Ezeoke *et al.* 2013). Dysregulation of the immune system is also manifested via alternations in proportions of its cellular component (Karpiński *et al.* 2016). Human immune system is also directly linked with neurotransmission. It was proved that cytokines affect the regulation of dopaminergic and serotonergic transmissions (Baganz and Blakely 2013, Felger and Miller 2012).

The aforementioned abnormalities contribute to the chronic low-grade inflammation in organisms of schizophrenia patients. In light of evidence showing the correlation between severity of inflammation and the psychopathological picture of schizophrenia, it seems relevant to get an insight into the effect of anti-inflammatory therapy on the improvement in functioning of these patients.

The effect of antipsychotic therapy on immunological parameters

Administration of antipsychotics itself is not meaningless for the immune system. They can have immunomodulatory effect on some cytokines and their receptors (de Witte *et al.* 2014, Ding *et al.* 2014). Not all cytokines react in the same manner to antipsychotics. The levels of interleukin (IL) 1 β , IL-6 and the transforming growth factor beta (TGF- β) increase significantly in active phases of the disease as well as during first schizophrenia episodes, while concentrations of IL-12, IFN- γ , TNF- α

and the serum soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) remain increased, also despite the antipsychotic treatment (Miller *et al.* 2011).

Almost a year ago, an attempt was initiated to systematise the evidence regarding the effect of antipsychotic therapy on the alternations of cytokine levels in patients with the first psychotic episode who had not received neuroleptic treatment before (Capuzzi *et al.* 2017). The meta-analysis revealed that the levels of IL-2 and IL-6 drop significantly after four weeks of antipsychotic therapy. Most probably, the level of IL-1 β is also considerably reduced due to the treatment, however, this information was obtained only after the sensitivity analysis, excluding data of one study on purpose. No statistically significant alternations were observed in the levels of TNF- α , IL-17 and IFN- γ , however, for the two latter cytokines a downward tendency was observed. The aforementioned data is in line with the results of the previous meta-analysis (Miller *et al.* 2011). Another study found a considerable increase of sIL-2R concentration as well as a significant reduction of the IL-1 β and IFN- γ levels among patients. The previous meta-analysis regarding the alternations in cytokine levels affected by antipsychotic therapy showed a significant reduction in the concentration of interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RA) and IL-10 after six weeks of olanzapine and risperidone administration. However, no statistically significant changes in concentrations of these cytokines were observed after administration of quetiapine or other antipsychotic agent (de Witte *et al.* 2010).

Undoubtedly, human immune system is in a close relationship with pathomechanisms of schizophrenia, which is clearly visible in the changes of its functioning depending on the disease phase, and also in the response of its individual parameters to the applied antipsychotic therapy.

Cyclooxygenase-2 inhibitors and their usefulness in pharmacotherapy of schizophrenia

Cyclooxygenases (COX) represent the family of enzymes which participate in prostanoid synthesis — a subclass of eicosanoids consisting of mediators of inflammatory reactions, such as prostaglandins, prostacyclins and thromboxanes. Pharmacological inhibition of COX activity results in moderation of inflammatory symptoms. Nonsteroidal anti-inflammatory medications (NSAIDs), such as acetylsalicylic acid or ibuprofen use this mechanism in their action, by which they belong to the group of the COX inhibitors. The COX-2 inhibitors, which are popular in this group, act directly on COX 2, in this way helping to avoid the onerous side effects from the alimentary tract. Both isoenzymes, COX-1 and COX-2, are effective in promoting inflammatory reaction, however, only COX-2 plays an important role in the Central

Nervous System (Aid and Bosetti 2011). Contrary to the COX-1 inhibitors, which may induce psychotic symptoms and worsen cognitive functions, the therapeutic effect of COX-2 inhibitors is mainly based on the activity of celecoxib, which reduces kynurenine level in the CNS (Schwieler *et al.* 2005).

Literature devoted to the application of the COX-2 inhibitors in schizophrenia therapy describes mainly the studies with celecoxib, which may affect mental condition of patients, in particular in the course of therapy of the first psychotic episodes as well as active schizophrenia (Marini *et al.* 2016). There are eight known randomised control trials (RCTs) regarding the use of celecoxib as a supplementary therapy to an antipsychotic. Six of them were developed by Marini *et al.* in 2016 (Müller *et al.* 2002, Rappart and Müller 2004, Rapaport *et al.* 2005, Zhang *et al.* 2006, Akhondzadeh *et al.* 2007, Müller *et al.* 2010). In the above-mentioned trials, the effects of celecoxib were mainly studied in co-therapy with risperidone, olanzapine and amisulpride. The majority of trials regarded the application of celecoxib in co-therapy with risperidone in varied doses, in one of them patients were treated with amisulpride in varied doses and one covered adding celecoxib to constant doses of olanzapine and risperidone. In each trial, the administered dose of celecoxib was 400 mg/day. Participants consisted of patients diagnosed with schizophrenia; however, in two cases, it was its first episode. One study covered patients in an active phase of chronic schizophrenia and the remaining studies included chronically-ill patients. Four trials revealed a considerable effect of celecoxib as a supplementary therapy to antipsychotic treatment on improvement in patients' functioning as compared to the results of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Clinical Global Impression (CGI). In the trial in which celecoxib was added to the amisulpride therapy an improvement was obtained both in terms of positive and negative psychotic symptoms. Two studies did not reveal any positive effect of adjuvant celecoxib therapy on the improvement of patients' state. The study covered chronic patients or patients receiving various antipsychotics.

In the following years, celecoxib was also administered in combination with olanzapine. A positive effect on the reduction of both the positive and negative symptoms was observed, which was measured with the PANSS in the course of active phases of chronic schizophrenia (Baheti *et al.* 2013). The last meta-analysis devoted to the celecoxib therapy in schizophrenia also showed its efficacy, in particular among patients in the course of first schizophrenic episodes (Zheng *et al.* 2017).

While analysing the above reports, it can be concluded that celecoxib used as adjuvant therapy to risperidone, amisulpride or olanzapine brings best results mainly among patients in the course of first schizophrenia episodes as well as during an active phase of chronic schizophrenia. Poorer efficacy of the therapy in the treatment

of the residual phase in chronic schizophrenia patients may be linked with a more intensified inflammation in the active phase than in the residual phase of the disease. Usefulness of celecoxib is connected with its inhibition of inflammation by the reduction of pro-inflammatory cytokines level in the organisms of patients. The meta-analysis of cytokines in schizophrenia showed a clear dependence between an increased concentration of cytokines in patients' blood and a poorer cognitive functioning, and even increased intensification of positive symptoms (Miller *et al.* 2011).

Due to the fact that most studies were based on supplementing risperidone with celecoxib, it is difficult to extrapolate their outcomes to the remaining antidepressants. Further investigations on broader groups of patients and other antipsychotics could help to reach more reliable conclusions.

Statins and their usefulness in pharmacotherapy of schizophrenia

Statins act as the 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (HMG-CoA). They are mainly used as medications to reduce blood cholesterol and triglyceride levels. Furthermore, they are known for their immunomodulatory activity as well as inhibition of inflammatory reaction development by the reduction of CRP and pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 and IL-6. The aforementioned exponents of inflammation were investigated in details in the context of their effect on psychopathology of schizophrenia. A recent systematic review showed a positive dependency between a higher blood CRP level and impaired cognitive functioning among schizophrenia patients (Misiak *et al.* 2017). It was proved that the IL-6 level in blood is higher among schizophrenia patients than in general population and that an increase of IL-6 concentration is linked with intensification of impairment in cognitive functions among these patients (Frydecka *et al.* 2015).

In the latest meta-analysis devoted to adjuvant statins therapy in schizophrenia pharmacotherapy, 5 RCTs were compared (Nomura *et al.* 2018), among which only one showed a supremacy of simvastatin over placebo (Tajik-Esmaeeli *et al.* 2017). The trial covered 66 patients whose psychotic symptoms were measured with the PANSS. A statistically significant difference was observed in the scores for negative symptoms among patients using 40 mg of simvastatin daily and those who were administered with placebo as a supplementation of risperidone therapy in favour of the former group. However, no efficacy of simvastatin was observed in reducing positive symptoms. The remaining studies covered by the meta-analysis did not reveal a considerable difference in the intensification of psychotic symptoms among patients receiving statin agents and placebo.

The fact that it was simvastatin that proved to be effective may result from its lipophilic properties which enable its fast penetration through the blood-brain barrier, which, in turn, results in its higher concentration in the CNS than in the case of using other statins.

Administration of statins as an adjuvant therapy in schizophrenia is linked with certain limitations, such as the risk of myopathy and rhabdomyolysis. Since there is no sufficient evidence confirming the usefulness of statins in schizophrenia therapy, the relevance of their use seems to be doubtful. Definitely, more research must be carried out to evaluate the usefulness of statins in schizophrenia treatment and to assess the benefit and risk ratio. Due to pharmacokinetic properties of simvastatin as well as the available study outcomes, the choice of this molecule seems reasonable.

Phosphodiesterase inhibitors in pharmacotherapy of schizophrenia

Phosphodiesterases (PDE), enzymes which break up phosphodiester bonds, are responsible for, e.g., degradation of cyclic nucleotides, such as cyclic adenosine monophosphate (cAMP) or cyclic guanosine monophosphate (cGMP). These molecules participate in, for instance, signal transduction of dopamine receptor into a cell once it binds with dopamine (Senogles 1994). There are scientific reports which confirm the participation of metabolic pathways of PDEs in pathophysiology of schizophrenia (Halene and Siegel 2007).

Literature provides numerous scientific reports which focus on adjuvant application of phosphodiesterase inhibitors in supplementary treatment of antipsychotic therapy among schizophrenia patients.

Among the studies devoted to cilostazol — a selective inhibitor of PDE type 3, there are only two available studies, where one is a RCT (Rezaei *et al.* 2017) and the other is an open study (Shirayama *et al.* 2010). In the first study, in the group of 88 patients, 100 mg of cilostazol was administered daily as a supplement to risperidone therapy for the period of 8 weeks. Psychotic symptoms intensification was measured with the PANSS at the beginning and at the end of the trial. A considerable reduction of negative symptoms was observed in the group of patients receiving cilostazol. Furthermore, no statistically significant difference was observed in terms of side effects of the therapy between both groups.

The second study showed a considerable efficacy of adjuvant cilostazol therapy in the improvement of cognitive functions of the studied patients only in the form of their better outcomes in the Trial-Making Test (TMT). No statistically significant differences were observed in the outcomes of a series of other applied tests. However, the study is not free from numerous limitations, such as small number of patients, application of various

antipsychotics and an open form of the trial. Additionally, all patients received biperiden, which is an anticholinergic medication, and the majority was also administered with benzodiazepines. Due to the abovementioned, it is difficult to treat the obtained results of this study as reliable.

There are scientific reports which suggest the efficacy of adjuvant application of cilostazol in pharmacotherapy of schizophrenia in controlling negative psychotic symptoms as well as in the improvement of cognitive functions; these data, however, are insufficient to be accepted as a reliable source of information regarding new alternative methods of schizophrenia treatment. Definitely, more research must be conducted on wider groups of patients who will receive a uniform baseline treatment and will not take medications which decrease their cognitive abilities.

The studies on the relevance of the application of PDE inhibitors also cover selective inhibitors of PDE type 5. The effect of sildenafil on cognitive functions among schizophrenia patients was studied, however, its supremacy over placebo was not observed (Goff *et al.* 2009). On the other hand, the study covered too few participants who additionally were administered with many different antipsychotics. In the light of the above limitations, the outcomes of this study may not be accepted as reliable.

A year later, a similar RCT was performed (Akhondzadeh *et al.* 2010). A group of 40 patients received risperidone in a uniform dose for 8 weeks and a half of them additionally received sildenafil in a target dose of 75 mg. A statistically significant improvement was observed in intensification of negative symptoms of schizophrenia in the sildenafil group.

Due to the greater size of the studied group and a homogenous antipsychotic therapy, it can be concluded that the outcomes obtained in the above-described study are reliable. However, it would be worthwhile to carry out a similar study with the application of other antipsychotics, in order to undertake to refer the obtained results to a broader group of medications, which would help to use these results in clinical practice.

Neurosteroids in pharmacotherapy of schizophrenia

The applicability of neurosteroids in controlling schizophrenia negative symptoms and in improving cognitive functioning was first studied around 10 years ago on the basis of pregnenolone, the main neurosteroid precursor (Marx *et al.* 2009). A RCT covered 18 patients, a half of whom were administered with increasing dosages of pregnenolone for 8 weeks (100 mg to 500 mg/day), as a supplement of heterogeneous antipsychotic therapy (risperidone, olanzapine, aripiprazole and quetiapine). A considerable improvement was observed in terms of negative symptoms, measured with the Scale for the Assessment of

Negative Symptoms (SANS) and the cognitive functioning measured with the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) in the pregnenolone group.

In the study which compared the efficacy of various doses of adjuvant pregnenolone in a group of 30 patients it was found that 30 mg of pregnenolone daily brought similar results as the doses of 200 mg and 400 mg (Ritsner *et al.* 2010). Interestingly, a considerable reduction of positive symptoms and extrapyramidal side effects of the therapy were observed, while there were no significant changes in the intensification of negative symptoms.

Another study was carried out in a group of 52 patients who received various antipsychotics (Kreinin *et al.* 2014). Adjuvant pregnenolone therapy in the dose of 50 mg daily considerably improved visual attention deficit, which was assessed with the Match to Sample Visual Search test (MTS). An improvement was also observed in terms of executive functions using the SWM test (*Spatial Working Memory*) and SOC (*Stockings of Cambridge*). The above tests are included in the battery of CANTAB tests (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*).

In another randomised control trial, in which psychotic symptoms were measured with the PANSS, the authors used the same study group and described an identical therapy as Kreinin *et al.* in the previously-mentioned study (Ritsner *et al.* 2014). Nevertheless, a very significant reduction in statistical terms was observed in schizophrenia negative symptoms in the pregnenolone group.

Yet another study found a significant improvement in terms of general functioning measured with the UPSA-B test (*UCSD Performance-Based Skills Assessment — Brief*) (Marx *et al.* 2014). The authors applied the same methods of pregnenolone dosing as Marx *et al.* in the study carried out in 2009.

The latest study devoted to adjuvant pregnenolone therapy in schizophrenia revealed its benefits in reducing negative symptoms (Kashani *et al.* 2017). Nevertheless, the authors admit that the results lost their statistical significance after applying a multiple testing correction.

Bearing in mind the aforementioned studies, it can be concluded that there is a considerable number of scientific reports which suggest the usefulness of pregnenolone in schizophrenia. A clear majority of them indicate the efficacy of adjuvant therapy in reducing negative symptoms. Taking into account that some studies were carried out on various antipsychotics, the above conclusions may be used as a useful clinical indication.

Summary

There are numerous scientific reports which confirm the concept of inflammation in schizophrenia. Many trials have been conducted to investigate anti-inflammatory therapy as adjuvant therapy to the antipsychotic treatment. Despite various papers which indicate efficacy of

this therapy, it has not been applied in clinical practice yet. There are known positive effects of supplementing an antipsychotic with celecoxib on mental condition of patients in the course of their first psychotic episodes and active phase of schizophrenia. It was observed that simvastatin added to traditional therapy of schizophrenia helps to reduce negative symptoms. There is evidence that the same effect on severity of negative symptoms is revealed for cilostazol and sildenafil. Numerous studies show that adding pregnenolone to antipsychotic treatment has positive effects in the form of cognitive function improvement, negative symptoms reduction, executive function improvement or even the reduction of intensification of extrapyramidal side effects. It should be noted that most of the studies focus on adding anti-inflammatory therapy to risperidone, which makes it impossible to extrapolate their results onto the remaining antipsychotics. Heterogeneity of antipsychotic treatment is yet another important issue. Multi-centre trials could be of some help, since they would allow to study broader groups of patients with various medications. Another important issue is heterogeneity of patients suffering from schizophrenia who are included in the studies in terms of severity of psychopathological symptoms and in various phases of the disease. Furthermore, in many trials authors did not determine inflammation parameters upon inclusion and as one of endpoints. It seems to be important, because the low-grade inflammation is not a phenomenon present in all patients and its intensification also varies.

Another issue to consider is the everlasting causal-effective dilemma. Does dysregulation of the immune system affect schizophrenia patients' functioning or maybe it is the disease itself and factors related to it that are responsible for abnormalities in immunological parameters? A vast majority of schizophrenia patients is addicted to smoking tobacco and has unhealthy diet. Often, these patients are not physically active and live in bad social conditions on everyday basis. Obesity is clearly more common in this group than in general population. All these factors are not meaningless and leave their marks on the immune system. Nevertheless, there are studies in which patients and control groups are chosen in terms of environmental factors, such as BMI, tobacco use, socio-economic status or age (Fernandez-Egea *et al.* 2009).

A part of dissimilarities in the immune system parameters in schizophrenia patients overlap with those found in other mental disorders, which may suggest that immunological abnormalities are not schizophrenia-specific. Goldsmith *et al.* in 2016 carried out a broad meta-analysis which covered a few thousand patients from dozens of studies, in which discrepancies in the immune system parameters were compared for schizophrenia, BD and depression (Goldsmith *et al.* 2016). The meta-analysis showed that in schizophrenia, apart from immunological abnormalities convergent with those observed in BD and

depression, there are also aberrations in cytokines other than in the remaining mental disorders.

Other proofs to contradict the thesis that environmental factors are responsible for immunological dysregulation in schizophrenia are the results of the recent genome-wide association study (GWAS), which revealed a strong association between schizophrenia and the genes of the major histocompatibility complex (MHC) (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014). It was shown that there is a strong relationship between the expression of genes coding proteins responsible for the presentation of antigens to lymphocytes T and schizophrenia.

Also, it should be noted that a beneficial effect of anti-inflammatory medications on the results of antipsychotic therapy may not be linked with the immunomodulatory activity. Celecoxib is a strong inhibitor of glycoprotein-P, which is a protein present in, e.g., endothelium of

capillary vessels which co-create the blood-brain barrier. Cilostazol also inhibits this protein as well as other proteins which hinder penetration of medications to the cells of the CNS. Therefore, the mechanism of beneficial activity of these medications may be simply linked with facilitating penetration of the medication through the blood-brain barrier.

The listed aspects constitute a group of limitations in the conducted clinical trials. Nevertheless, taking into account numerous proofs confirming the positive effect of anti-inflammatory treatment on mental state of schizophrenia patients, it seems important to continue research in this field to be able to translate theory into clinical practice in the future. Due to the number of studies on the usefulness of anti-inflammatory therapy in patients with the first psychotic episode, it would be useful to investigate the effect of this treatment on mental state of chronic patients in a more detailed manner. ■

Wstęp

Schizofrenia jest złożonym zaburzeniem psychicznym, w etiologii którego nakładają się na siebie czynniki biologiczne, genetyczne i środowiskowe (Sagud i wsp. 2008). Pierwsze hipotezy dotyczące roli układu odpornościowego w etiopatogenezie schizofrenii pojawiły się już kilkadziesiąt lat temu (Heath i wsp. 1967). Od tamtych lat w literaturze przedmiotu prezentowanych było wiele badań wskazujących na nieprawidłowości immunologiczne występujące u pacjentów chorujących na schizofrenię. Już w ubiegłym wieku prowadzono badania naukowe wykorzystujące jako leczenie dodatkowe w schizofrenii znane w innych dziedzinach medycyny metody i leki modulujące czynność układu immunologicznego. Jedną z pierwszych prób leczenia było wykonanie pacjentom cierpiącym na schizofrenię plazmaferezy, jednak nie stwierdzono wówczas istotnych klinicznie korzyści z takiej terapii (Schulz i wsp. 1983). W innym badaniu wykazano, że leczenie azatiopryną oprócz redukcji nasilenia objawów psychotycznych powoduje również obniżenie poziomu autoprzeciwciał w surowicy krwi skierowanym przeciwko antygenom, które występują w ośrodkowym układzie nerwowym (Levine i wsp. 1997). Przesłanką do skuteczności leczenia immunosupresyjnego w schizofrenii był też opis przypadku, w którym po podaniu pacjentom przeciwciał przeciwko interferonowi γ (IFN- γ) i czynnikowi martwicy nowotworów α (TNF- α) uzyskano poprawę w zakresie objawów negatywnych (Skurkovich i wsp. 2003).

Przez ostatnie lata badano związek schizofrenii z chorobami autoimmunologicznymi i antygenami zgodności tkankowej (MHC), wykazywano podwyższony poziom autoprzeciwciał i przeciwciał przeciwwirusowych, zmiany w odsetkach limfocytów i ich poszczególnych

subpopulacji, odchylenia w zakresie stężenia cytokin, wyższe stężenie białka C reaktywnego (CRP), a także związek polimorfizmów genów kodujących poszczególne interleukiny z zachorowaniem na schizofrenię (Miller i wsp. 2011, Miller i wsp. 2012, Schwarz i wsp. 2006, Karpiński i wsp. 2016)

W odpowiedzi na coraz liczniejsze doniesienia naukowe, dowodzące zależności zaawansowania objawów psychotycznych od nasilenia stanu zapalnego, zaczęto myśleć nad użytecznością leczenia przeciwzapalnego w farmakoterapii pacjentów dotkniętych przez zaburzenia psychotyczne. Zasadność zastosowania takiego leczenia sugeruje to, iż same leki przeciwpsychotyczne mają wpływ na parametry układu immunologicznego, a leczenie immunomodulacyjne jest skuteczne w opowywaniu objawów neuropsychiatrycznych występujących u pacjentów dotkniętych przez choroby autoimmunologiczne (Leykin i wsp. 1997).

Celem niniejszego artykułu jest przegląd najnowszych badań w dziedzinie psychiatrii biologicznej, skupiających się na adjuwantowym leczeniu przeciwzapalnym w schizofrenii.

Układ immunologiczny człowieka w perspektywie zaburzeń autoimmunologicznych i schizofrenii

Mechanizm zaburzeń autoimmunologicznych a schizofrenia

Czasami stan zapalny nie prowadzi do obrony organizmu przed patogenami. W momencie, gdy układ immunologiczny błędnie rozpoznaje komórki organizmu jako patogeny, dochodzi do rozwoju zaburzeń

autoimmunologicznych. Już w latach 40. ubiegłego wieku pojawiła się hipoteza łącząca schizofrenię z chorobami autoimmunologicznymi, wówczas oparta głównie na występowaniu podobieństw w zakresie wieku zachorowania oraz czynników wyzwalających chorobę, takich jak chociażby stresujące wydarzenia życiowe (Lehmann-Facius 1937). Kilkanaście lat temu zaczęto zwracać uwagę na to, iż schizofrenia rzeczywiście może mieć związek z dysregulacją układu immunologicznego (Müller i wsp. 2000).

Dowiedziano, że wśród pacjentów ze schizofrenią częściej niż w ogólnej populacji występują choroby autoimmunologiczne, którym towarzyszy przewlekły stan zapalny (Eaton i wsp. 2006). Zaburzenia metaboliczne towarzyszące pacjentom ze schizofrenią często manifestują się w postaci zespołu metabolicznego (Miller i wsp. 2015), który również związany jest z występowaniem ciągłego, podprogowego stanu zapalnego (Devaraj i wsp. 2010). Istnieją dowody wskazujące na bezpośredni wpływ stanu zapalnego na kondycję psychiczną pacjentów, w szczególności intensywność zaburzeń funkcji poznawczych i wykonawczych (Fischer i wsp. 2017). W ostatnich latach powstało wiele doniesień naukowych wskazujących na występowanie nieprawidłowości immunologicznych u pacjentów cierpiących na schizofrenię, zarówno w zakresie odporności komórkowej, jak i humoralnej. Pozwala to sądzić, iż procesy autoimmunologiczne mają duży udział w patogenezie schizofrenii (Potvin i wsp. 2007, Benros i wsp. 2013, Müller i wsp. 2017).

Dysregulacja układu immunologicznego u pacjentów chorujących na schizofrenię

Związek schizofrenii z występowaniem ciągłego podprogowego stanu zapalnego potwierdzają liczne badania naukowe. Wykazano, że w krwi pacjentów ze schizofrenią obserwuje się większą liczbę obwodowych wykładników stanu zapalnego, takich jak wyższe stężenie białka C reaktywnego CRP (Fernandes i wsp. 2016) i cytokin prozapalnych (Miller i wsp. 2011), zwiększona produkcja białek ostrej fazy (Yang i wsp. 2006) oraz podwyższony poziom specyficznych i niespecyficznych przeciwciał (Ezeoke i wsp. 2013). Dysregulacja układu odpornościowego przejawia się też poprzez zmiany w proporcjach jego komponentu komórkowego (Karpiński i wsp. 2016). Układ immunologiczny człowieka powiązany jest też bezpośrednio z neurotransmisją. Udowodniono, że cytokiny mają wpływ na regulację transmisji dopaminergicznej oraz serotonergicznej (Baganz i Blakely 2013, Felger i Miller 2012).

Powyższe nieprawidłowości składają się na występowanie ciągłego, podprogowego stanu zapalnego w ustroju pacjentów ze schizofrenią. W świetle dowodów wskazujących na istnienie korelacji między intensywnością stanu zapalnego a obrazem psychopatologicznym schizofrenii istotne zdaje się zgłębienie tematu wpływu leczenia przeciwzapalnego na poprawę funkcjonowania pacjentów.

Wpływ leczenia przeciwpsychotycznego na parametry układu odpornościowego

Samo stosowanie leków przeciwpsychotycznych również nie pozostaje obojętne dla układu immunologicznego. Mogą działać immunomodulująco na niektóre cytokiny oraz ich receptory (de Witte i wsp. 2014, Ding i wsp. 2014). Nie wszystkie cytokiny reagują tak samo na leczenie przeciwpsychotyczne. Poziom interleukiny (IL) 1 β , IL-6 i transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β) wzrasta znacznie podczas zaostrzeń choroby oraz podczas pierwszych epizodów schizofrenii, podczas gdy stężenia IL-12, IFN- γ , TNF- α i rozpuszczalnego receptora interleukiny 2 (sIL-2R) w surowicy krwi pacjentów pozostają podwyższone również mimo leczenia przeciwpsychotycznego (Miller i wsp. 2011).

Niespełna rok temu podjęto się usystematyzowania wiedzy na temat wpływu leczenia przeciwpsychotycznego na zmianę poziomów cytokin u pacjentów z pierwszym epizodem psychotycznym, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali leczenia neuroleptycznego (Capuzzi i wsp. 2017). W metaanalizie wykazano, że poziom IL-2 oraz IL-6 znacząco spada po czterech tygodniach leczenia przeciwpsychotycznego. Najprawdopodobniej poziom IL-1 β również znacząco obniża się pod wpływem leczenia, jednak informacje te uzyskano dopiero po dokonaniu analizy czułości, celowo omijając dane z jednego badania. Nie wykazano istotnych statystycznie zmian w poziomie TNF- α , IL-17 i IFN- γ , jednak przy dwóch ostatnich cytokinach zaobserwowano tendencję spadkową. Powyższe dane pozostają w zgodzie z wynikami z poprzednią metaanalizą (Miller i wsp. 2011). Inne badanie wykazało znaczny wzrost stężenia sIL-2R oraz istotny spadek poziomu IL-1 β oraz IFN- γ wśród pacjentów. Wcześniejsza metaanaliza dotycząca zmian poziomów cytokin pod wpływem leczenia przeciwpsychotycznego ujawniła znaczny spadek stężenia antagonisty receptora interleukiny 1 (IL-1RA) oraz IL-10 po sześciu tygodniach leczenia olanzapiną lub risperidonem. Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie zmian w stężeniach tych cytokin po zastosowaniu kwetiapiny bądź innego leku przeciwpsychotycznego (de Witte i wsp. 2014).

Niewątpliwie układ immunologiczny człowieka pozostaje w ścisłej relacji pomiędzy patomechanizmami rozwoju schizofrenii, co widać wyraźnie w zmianach jego funkcjonowania w zależności od fazy choroby, a także w odpowiedzi jego poszczególnych parametrów na zastosowane leczenie przeciwpsychotyczne.

Inhibitory cyklooksigenazy typu 2 i ich przydatność w farmakoterapii schizofrenii

Cyklooksigenazy (COX) reprezentują rodzinę enzymów biorących udział w syntezie prostanoidów, będących subclassą eikozanoidów, w skład których wchodzi mediator

stanu zapalnego, takie jak prostaglandyny, prostacykliny i tromboksany. Farmakologiczne zahamowanie aktywności COX skutkuje złagodzeniem objawów stanu zapalnego. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak kwas acetylosalicylowy czy ibuprofen, wykorzystują w swoim działaniu ten mechanizm, przez co należą do grupy leków, określanych jako inhibitory COX. Popularne w tej grupie inhibitory COX-2, działają bezpośrednio na COX typu 2, pozwalając w ten sposób uniknąć uciążliwych efektów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego. Oba izoenzymy COX-1 i COX-2 są skuteczne w promocji reakcji zapalnej, ale tylko COX-2 pełni ważną rolę w centralnym układzie nerwowym (Aid i Bosetti 2011). W przeciwieństwie do inhibitorów COX-1, które mogą powodować objawy psychotyczne oraz pogorszenie funkcji poznawczych, efekt terapeutyczny inhibitorów COX-2 opiera się głównie na działaniu celekoksybu, powodującego obniżenie poziomu kynureiny w ośrodkowym układzie nerwowym (Schwieler i wsp. 2005).

Literatura na temat zastosowania inhibitorów COX-2 w leczeniu schizofrenii opisuje przede wszystkim badania, w których stosowano celekoksyb, który może wpływać na stan psychiczny pacjentów, szczególnie podczas terapii pierwszych epizodów psychotycznych oraz zaostrzeń schizofrenii (Marini i wsp. 2016). Znanych jest osiem randomizowanych, kontrolowanych placebo badań (*Randomized Control Trial* – RCT) dotyczących stosowania celekoksybu jako leczenia dodatkowego do leku przeciwpsychotycznego. Sześć z nich zostało opracowali Marini i wsp. w 2016 roku (Müller i wsp. 2002, Rappart i Müller 2004, Rapaport i wsp. 2005, Zhang i wsp. 2006, Akhondzadeh i wsp. 2007, Müller i wsp. 2010). W powyższych badaniach efekty stosowania celekoksybu były badane głównie w ko-terapii z risperidonem, olanzapiną i amisulpirydem. Przeważająca liczba badań dotyczyła stosowania celekoksybu w ko-terapii z risperidonem w zmiennych dawkach, w jednym pacjencie byli leczeni amisulpirydem w zmiennych dawkach, a jedno obejmowało dodanie celekoksybu do stałych dawek olanzapiny i risperidonu. W każdym z badań stosowano celekoksyb w dawce 400 mg na dobę. Uczestniczyli w nich pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii, jednak w dwóch przypadkach był to pierwszy epizod choroby, jedno badanie obejmowało pacjentów w czasie zaostrzeń przewlekłej schizofrenii, a w reszcie uczestniczyli pacjenci chorujący przewlekłe. Cztery badania wykazały znaczny wpływ stosowania celekoksybu jako terapii dodatkowej do leczenia przeciwpsychotycznego na poprawę funkcjonowania pacjentów, w odniesieniu do wyników Skali Zespołu Pozytywnego i Negatywnego (*Positive and Negative Syndrome*, PANSS) oraz Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego (*Clinical Global Impression*, CGI). W badaniu, w którym celekoksyb dodano do terapii amisulpirydem, osiągnięto poprawę zarówno pozytywnych, jak i negatywnych objawów psychotycznych. Dwa badania nie wykazały pozytywnego wpływu adjuwantowej terapii celekoksybem na

poprawę stanu pacjentów. Uczestniczyli w nich pacjenci chorujący przewlekłe, bądź otrzymujący różne leki przeciwpsychotyczne.

W latach późniejszych wykorzystano celekoksyb również w połączeniu z olanzapiną. Wykazano pozytywny wpływ na redukcję objawów zarówno pozytywnych, jak i negatywnych mierzonych skalą PANSS w czasie zaostrzeń przewlekłej schizofrenii (Baheti i wsp. 2013). Ostatnia metaanaliza dotycząca terapii celekoksybem w schizofrenii również wykazała jej skuteczność, szczególnie wśród pacjentów właśnie podczas pierwszych epizodów choroby (Zheng i wsp. 2017).

Analizując powyższe doniesienia, można wnioskować, że stosowanie celekoksybu jako terapii dodatkowej do leczenia risperidonem, amisulpirydem lub olanzapiną przynosi najlepsze efekty głównie wśród pacjentów podczas pierwszych epizodów schizofrenii, oraz podczas aktywnej fazy chronicznie trwającej choroby. Słabsza skuteczność terapii w leczeniu stabilnej fazy przewlekłe chorych na schizofrenię pacjentów może wiązać się z większym nasileniem stanu zapalnego podczas zaostrzeń niż podczas stabilnej fazy choroby. Przydatność celekoksybu wiąże się z jego hamowaniem rozwoju stanu zapalnego poprzez obniżanie stężenia cytokin prozapalnych w ustroju chorych. W metaanalizie dotyczącej cytokin w schizofrenii jasno wykazano zależność między wzrostem ich stężenia we krwi pacjentów i gorszym funkcjonowaniem poznawczym, a nawet zwiększeniem intensywności objawów pozytywnych (Miller i wsp. 2011).

W związku z tym, iż większość badań opierała się na dodaniu celekoksybu do risperidonu, trudno jest ekstrapolować ich wyniki na pozostałe leki przeciwpsychotyczne. Dalsze badania na liczniejszych grupach pacjentów i wykorzystujące inne leki przeciwpsychotyczne pozwoliłyby osiągnąć bardziej wiarygodne wnioski.

Statyny i ich przydatność w farmakoterapii schizofrenii

Statyny działają jako inhibitory enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Wykorzystywane są głównie jako leki obniżające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi. Znane jest też ich działanie immunomodulacyjne oraz hamowanie rozwoju reakcji zapalnej poprzez obniżanie stężenia CRP oraz cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 i IL-6. Powyższe wykładniki stanu zapalnego zostały dokładnie przebadane w kontekście ich wpływu na psychopatologię schizofrenii. W ostatnio dokonanym przeglądzie systematycznym wykazano pozytywną zależność między wyższym poziomem CRP we krwi a gorszym funkcjonowaniem poznawczym wśród pacjentów chorujących na schizofrenię (Misiak i wsp. 2017). Dowiedziono, że poziom IL-6 we krwi jest wyższy wśród pacjentów ze schizofrenią niż w populacji ogólnej oraz że wzrost stężenia IL-6 jest

związany z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych wśród tych pacjentów (Frydecka i wsp. 2015).

W najnowszej metaanalizie dotyczącej adjuwantowego stosowania statyn w farmakoterapii schizofrenii porównano pięć badań RCT (Nomura i wsp. 2018), spośród których tylko w jednym wykazano wyższość simwastatyny nad placebo (Tajik-Esmaeeli i wsp. 2017). Brało w nim udział 66 pacjentów, których objawy psychiczne mierzono za pomocą skali PANSS. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w punktacji dotyczącej objawów negatywnych między pacjentami przyjmującymi 40 mg simwastatyny dziennie a tymi, którzy otrzymywali jako dodatek do leczenia risperidonem placebo na korzyść pierwszej grupy. Nie wykazano jednak skuteczności simwastatyny w redukowaniu objawów pozytywnych. W pozostałych badaniach ujętych w metaanalizie nie stwierdzono znacznej różnicy w intensywności objawów psychicznych między pacjentami przyjmującymi preparaty statyn a otrzymującymi placebo.

Fakt, iż to właśnie simwastatyna okazała się skuteczna, może wynikać z jej właściwości lipofilnych, umożliwiających jej łatwe przenikanie przez barierę krew-mózg, co skutkuje większym jej stężeniem w ośrodkowym układzie nerwowym niż w przypadku stosowania innych statyn.

Stosowanie statyn jako leczenia adjuwantowego w schizofrenii wiąże się jednak z ograniczeniami, jakimi jest ryzyko rozwoju miopatii i rhabdomyolizy. W świetle braku przeważającej liczby dowodów świadczących o przydatności statyn w terapii schizofrenii, zasadność ich stosowania wydaje się wątpliwa. Zdecydowanie potrzeba więcej badań, które pozwoliłyby ocenić przydatność statyn w leczeniu schizofrenii oraz oszacować stosunek korzyści do ryzyka. Z uwagi na właściwości farmakokinetyczne simwastatyny oraz dostępne wyniki badań, rozsądny wydaje się wybór właśnie tej cząsteczki.

Inhibitory fosfodiesterazy w farmakoterapii schizofrenii

Fosfodiesterazy (PDE), enzymy rozkładające wiązania fosfodiesterowe, odpowiedzialne są między innymi za degradację cyklicznych nukleotydów, takich jak cykliczny adenylosynomonofosforan (cAMP) czy cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP). Cząsteczki te biorą udział między innymi w transdukcji sygnału od receptora dopaminowego do wnętrza komórki po jego połączeniu z dopaminą (Senogles 1994). Istnieją doniesienia naukowe potwierdzające udział szlaków metabolicznych enzymów z rodziny fosfodiesteraz w patofizjologii schizofrenii (Halene i Siegel 2007).

W literaturze dostępnych jest wiele badań naukowych skupiających się na adjuwantowym wykorzystaniu inhibitorów fosfodiesterazy w leczeniu wspomagającym

terapię przeciwpsychotyczną wśród pacjentów chorujących na schizofrenię.

Wśród badań nad cilostazolem – selektywnym inhibitorem PDE typu 3, dostępne są tylko dwa badania, spośród których jedno jest badaniem typu RCT (Rezaei i wsp. 2017), a drugie jest badaniem otwartym (Shirayama i wsp. 2010). W pierwszym badaniu w grupie 88 pacjentów stosowano 100 mg cilostazolu dziennie jako dodatek do terapii risperidonem przez 8 tygodni. Nasilenie objawów psychicznych mierzono za pomocą skali PANSS na początku i pod koniec trwania badania. Wykazano znaczną redukcję objawów negatywnych w grupie pacjentów otrzymujących cilostazol. Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy w występowaniu objawów ubocznych leczenia między obiema grupami pacjentów.

Drugie badanie wykazało znaczną skuteczność dodatkowej terapii cilostazolem w poprawie funkcjonowania poznawczego pacjentów tylko w postaci lepszych wyników uzyskanych przez nich w Teście Łączenia Punktów (*Trial-Making-Test, TMT*). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wynikach innych stosowanych testów. Badanie posiada jednak dużo ograniczeń w postaci małej liczby pacjentów, stosowania różnych leków przeciwpsychotycznych oraz otwartego typu badania. Dodatkowo wszyscy pacjenci otrzymywali biperiden, który jest lekiem antycholinergicznym, a większość przyjmowała benzodiazepiny. W związku z powyższym trudno jest traktować otrzymane w powyższym badaniu wyniki jako wiarygodne.

Istnieją doniesienia wskazujące na skuteczność adjuwantowego stosowania cilostazolu w farmakoterapii schizofrenii w opanowywaniu negatywnych objawów psychicznych oraz w poprawie funkcji poznawczych, jednak dane te są niewystarczające, aby uznać je za wiarygodne źródło informacji na temat nowych alternatywnych metod leczenia schizofrenii. W tym celu zdecydowanie trzeba wykonać więcej badań, na większych grupach pacjentów, którzy będą otrzymywać jednolite leczenie podstawowe oraz nie będą stosować leków obniżających zdolności poznawcze.

Badania nad zasadnością stosowania inhibitorów PDE obejmują też selektywne inhibitory PDE typu 5. Zbadano wpływ sildenafilu na funkcje poznawcze wśród pacjentów ze schizofrenią, jednak nie wykazano jego wyższości nad placebo (Goff i wsp. 2009). W badaniu brała jednak udział mała liczba pacjentów, otrzymujących wiele różnych leków przeciwpsychotycznych. W świetle powyższych ograniczeń również wyniki tego badania nie mogą być uznane za wartościowe.

Rok później zostało wykonane podobne badanie typu RCT (Akhondzadeh i wsp. 2010). W grupie 40 pacjentów wszyscy przyjmowali risperidon w jednolitej dawce przez 8 tygodni, a połowie z nich dołączono sildenafil w dawce docelowej 75 mg. Wykazano istotną statystycznie poprawę w nasileniu objawów negatywnych schizofrenii w grupie pacjentów przyjmujących sildenafil.

Z racji większej grupy badanej oraz jednolitego leczenia przeciwpsychotycznego można wnioskować, iż uzyskane w powyższym badaniu wyniki są wiarygodne. Warto jednak byłoby przeprowadzić podobne badania z wykorzystaniem innych leków przeciwpsychotycznych, aby można było próbować odnieść uzyskane wyniki do szerszej grupy leków, co pozwoliłoby wykorzystać je w praktyce klinicznej.

Neurosteroidy w farmakoterapii schizofrenii

Przydatność neurosteroidów w opanowywaniu objawów negatywnych schizofrenii oraz w poprawie funkcjonowania poznawczego badano już około 10 lat temu na przykładzie pregnenolonu, głównego prekursora neurosteroidów (Marx i wsp. 2009). W RCT uczestniczyło 18 pacjentów, z których połowa otrzymywała przez 8 tygodni wzrastające dawki pregnenolonu (od 100 mg do 500 mg na dobę) dodatkowo do niejednorodnego leczenia przeciwpsychotycznego (risperidonu, olanzapiny, aripiprazolu i kwetiapiny). Wykazano znaczną poprawę w zakresie objawów negatywnych, mierzonych za pomocą skali oceny negatywnych objawów schizofrenii (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms – SANS*) oraz funkcjonowania poznawczego, mierzonego za pomocą skali krótkiej oceny poznania w schizofrenii BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*) w grupie pacjentów przyjmujących pregnenolon.

W badaniu porównującym skuteczność różnych dawek adjuwantowego pregnenolonu w grupie 30 pacjentów wykazano, że podanie 30 mg pregnenolonu dziennie przynosi podobne rezultaty co dawki 200 mg i 400 mg (Ritsner i wsp. 2010). Co ciekawe, wykazano znaczną redukcję objawów pozytywnych oraz pozapiramidowych efektów ubocznych leczenia, a nie stwierdzono istotnej zmiany w nasileniu objawów negatywnych.

Kolejne badanie zostało przeprowadzone na grupie 52 pacjentów przyjmujących różne leki przeciwpsychotyczne (Krein i wsp. 2014). Adjuwantowe leczenie pregnenolonem w dawce 50 mg dziennie znacząco poprawiło deficyt uwagi wzrokowej, co oceniono za pomocą testu MTS (*Match to Sample Visual Search*). Poprawę zauważono też w zakresie funkcji wykonawczych za pomocą testów SWM (*Spatial Working Memory*) oraz SOC (*Stockings of Cambridge*). Powyższe testy wchodziły w skład baterii testów CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*).

W kolejnym badaniu RCT, gdzie objawy psychotyczne mierzono za pomocą skali PANSS, autorzy wykorzystali tę samą grupę badaną i opisali w identyczny sposób leczenie co Krein i wsp. we wcześniej wspomnianym badaniu (Ritsner i wsp. 2014). Niemniej jednak wykazano bardzo istotną statystycznie różnicę redukcję objawów negatywnych schizofrenii w grupie otrzymującej pregnenolon.

W innym badaniu wykazano znaczną poprawę w zakresie ogólnego funkcjonowania za pomocą testu UP-SA-B (*UCSD Performance-Based Skills Assessment – Brief*) (Marx i wsp. 2014). Autorzy zastosowali te same metody dawkowania pregnenolonu co Marx i wsp. w badaniu z 2009 roku.

W najnowszym badaniu dotyczącym adjuwantowej terapii pregnenolonem w schizofrenii wykazano jej korzyść w redukowaniu objawów negatywnych (Kashani i wsp. 2017), jednak autorzy przyznają, że wyniki straciły istotność statystyczną po zastosowaniu poprawki na wielokrotne testowanie.

W świetle powyższych badań, można stwierdzić, że istnieje już znaczna liczba doniesień naukowych sugerujących przydatność pregnenolonu w schizofrenii. Zdecydowana większość badań wykazuje skuteczność terapii adjuwantowej w redukowaniu objawów negatywnych. Zważając na fakt, iż część badań była prowadzona z użyciem różnych leków przeciwpsychotycznych, powyższe wnioski można uznać za przydatną wskazówkę kliniczną.

Podsumowanie

Istnieją liczne doniesienia naukowe potwierdzające koncepcję zapalną w schizofrenii. Wykonano wiele badań nad zastosowaniem leczenia przeciwzapalnego jako terapii dodatkowej do leczenia przeciwpsychotycznego. Mimo wielu prac wykazujących skuteczność tej terapii, wciąż nie ma ona zastosowania w praktyce klinicznej. Znane są pozytywne efekty dodania celekoksylu do leku przeciwpsychotycznego na stan psychiczny pacjentów podczas pierwszych epizodów psychotycznych oraz zaostrzeń choroby. Wykazano, że simwastatyna dodana do klasycznej terapii schizofrenii pomaga zredukować objawy negatywne. Istnieją dowody, że taki sam efekt na intensywność objawów negatywnych wykazują cilo-stazol i sildenafil. Liczne badania wskazują, że dodanie pregnenolonu do leczenia przeciwpsychotycznego odnosi pozytywne skutki w postaci poprawy funkcjonowania poznawczego, redukcji objawów negatywnych, poprawy w zakresie funkcji wykonawczych czy nawet zmniejszenia nasilenia pozapiramidowych efektów ubocznych. Warto zwrócić uwagę, że większość badań skupia się na dodaniu leczenia przeciwzapalnego do risperidonu, nie pozwalając tym samym ekstrapolować ich wyników na pozostałe leki przeciwpsychotyczne. Ważną kwestią jest heterogenność leczenia przeciwpsychotycznego. Ułatwieniem byłyby badania wielośrodkowe, pozwalające na badanie większych grup pacjentów różnymi lekami. Kolejną istotną kwestią jest duża heterogenność pacjentów chorujących na schizofrenię włączanych do badań pod względem nasilenia objawów psychopatologicznych i w różnych stadiach choroby. Ponadto, w wielu badaniach autorzy nie kontrolowali parametrów stanu

zapalnego w momencie włączenia do badania oraz jako jednego z punktów końcowych. Jest to o tyle istotne, iż podprogowy stan zapalny nie jest fenomenem obecnym u wszystkich pacjentów, a jego nasilenie jest również zróżnicowane.

Kolejną istotną kwestią jest odwieczny dylemat przyczynowo-skutkowy. Czy dysregulacja układu immunologicznego wpływa na funkcjonowanie pacjentów ze schizofrenią, a może to sama choroba i czynniki z nią związane odpowiadają za nieprawidłowości w parametrach immunologicznych. Zdecydowana większość pacjentów cierpiących na schizofrenię jest uzależniona od palenia tytoniu i stosuje niezdrową dietę. Często są to również osoby niepodejmujące aktywności fizycznej i przebywające na co dzień w złych warunkach społecznych. Wśród tych pacjentów zdecydowanie częściej niż w populacji ogólnej występuje otyłość. Te wszystkie czynniki nie pozostają bez wpływu na układ odpornościowy. Niemniej jednak istnieją badania, w których pacjenci i grupa kontrolna są dobierani pod względem czynników środowiskowych, takich jak wskaźnik masy ciała, palenie tytoniu, status społeczno-ekonomiczny lub wiek (Fernandez-Egea i wsp. 2009).

Część odmienności parametrów układu immunologicznego u pacjentów ze schizofrenią pokrywa się z tymi stwierdzanymi w innych chorobach psychicznych, co mogłoby sugerować, że nieprawidłowości immunologiczne nie są specyficznie dla schizofrenii. Goldsmith i wsp. w 2016 przeprowadzili szeroką metaanalizę obejmującą kilka tysięcy pacjentów z kilkudziesięciu badań, z których porównano odmienności w parametrach układu immunologicznego w schizofrenii, chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz depresji (Goldsmith i wsp. 2016). W metaanalizie wykazano, że w schizofrenii, oprócz nieprawidłowości immunologicznych zbieżnych z tymi występującymi w chorobie afektywnej dwubiegunowej

i depresji występują też zaburzenia w cytokinach inne niż w pozostałych zaburzeniach psychicznych.

Kolejnym dowodem przeczącym twierdzeniu, że to czynniki środowiskowe odpowiadają za dysregulację immunologiczną w schizofrenii są wyniki ostatniego badania całego genomu (GWAS), pokazujące silną asocjację schizofrenii z genami głównego układu zgodności tkankowej (*Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium* 2014). Wykazano w nim istnienie silnego związku pomiędzy ekspresją genów kodujących białka odpowiedzialne za prezentację antygenów limfocytom T a schizofrenią.

Warto zauważyć też, że korzystny wpływ leków przeciwzapalnych na wyniki leczenia przeciwpsychotycznego może nie być wcale związany z działaniem immunomodulującym. Celekosykb jest silnym inhibitorem glikoproteiny P, białka występującego między innymi w śródbłonku naczyń włosowatych, współtworzących barierę krew-mózg. Cilostazol również hamuje to białko oraz inne białka utrudniające penetrację leków do komórek centralnego układu nerwowego. Zatem mechanizm korzystnego działania tych leków może być po prostu związany z ułatwieniem przechodzenia leku przez barierę krew-mózg.

Wymienione aspekty zbierają się na duże ograniczenia przeprowadzonych badań klinicznych. Niemniej jednak w świetle licznych dowodów potwierdzających pozytywny wpływ leczenia przeciwzapalnego na stan psychiczny pacjentów chorujących na schizofrenię istotnym zdaje się dalsze prowadzenie badań w tym kierunku, aby w przyszłości móc przenieść wiedzę teoretyczną do praktyki klinicznej. Z uwagi na wiele badań nad przydatnością przeciwzapalnej terapii u pacjentów z pierwszym epizodem psychotycznym, wskazane byłoby dokładniejsze zbadanie wpływu powyższego leczenia na stan psychiczny pacjentów chorujących przewlekłe. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: BM, DF – substantial support and help in preparation of the paper / wsparcie merytoryczne i pomoc w przygotowaniu manuskryptu; FS – preparation of the paper / przygotowanie manuskryptu.

References / Piśmiennictwo

1. Aid S, Bosetti F. Targeting cyclooxygenases-1 and -2 in neuroinflammation: therapeutic implications. *Biochimie* 2011; 93(1): 46–51.
2. Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Ahmadi Abhari SA, Abbasi SH, Behnam B. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2007; 90(1–3): 179–185.
3. Akhondzadeh S, Ghayyumi R, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia AH, Maroufi A *et al.* Sildenafil adjunctive therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 2011; 213: 809–815.
4. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4(1): 48–63.

5. Baheti T, Nischal A, Nischal A, Khattri S, Arya A, Tripathi A *et al.* A study to evaluate the effect of celecoxib as add-on to olanzapine therapy in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2013; 147(1): 201–202.
6. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry* 2014; 75(4): 300–306.
7. Capuzzi E, Bartoli F, Crocarno C, Clerici M, Carrà G. Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 77: 122–128.
8. de Witte L, Tomasik J, Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Kahn RS *et al.* Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophr Res* 2014; 154(1–3): 23–29.
9. Devaraj S, Valleggi S, Siegel D, Jialal I. Role of C-reactive protein in contributing to increased cardiovascular risk in metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12(2): 110–118.
10. Ding M, Song X, Zhao J, Gao J, Li X, Yang G *et al.* Activation of Th17 cells in drug naïve: first episode schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 51: 78–82.
11. Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E *et al.* Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry* 2006; 163(3): 521–528.
12. Ezeoke A, Mellor A, Buckley P, Miller B. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 150(1): 245–251.
13. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Front. Neuroendocrinol* 2012; 33(3): 315–327.
14. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein HG, Dodd S, Pasco JA, Dean OM *et al.* C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry* 2016; 21(4): 554–564.
15. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Congent I, Parellada E, Justicia A, *et al.* Metabolic profile of antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 434–438.
16. Fischer EK, Drago A. A molecular pathway analysis stresses the role of inflammation and oxidative stress towards cognition in schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)* 2017; 124(7): 765–774.
17. Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E, Karabon L, Tomkiewicz A, Sedlaczek P. Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 2015; 265(6): 449–459.
18. Goff DC, Cather C, Freudenreich O, Henderson DC, Evins AE, Culhane MA *et al.* A placebo-controlled study of sildenafil effects on cognition in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2009; 202: 411–417.
19. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016; 12: 1696–1709.
20. Halene TB, Siegel SJ. PDE inhibitors in psychiatry – future options for dementia, depression and schizophrenia? *Drug Discovery Today* 2007; 12(19/20): 870–878.
21. Heath RG, Krupp IM. Schizophrenia as an immunologic disorder. I. Demonstration of antibrain globulins by fluorescent antibody techniques. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16(1): 1–9.
22. Karpiński P, Frydecka D, Szaśiadek MM, Misiak B. Reduced number of peripheral natural killer cells in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Brain Behav Immun* 2016; 54: 194–200.
23. Kashani L, Shams N, Moazen-Zadeh E, Karkhaneh-Yousefi MA, Sadighi G, Khodaie-Ardakani MR. Pregnenolone as an adjunct to risperidone for treatment of women with schizophrenia: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Psychiatr Res* 2017; 94: 70–77.
24. Kreinin A, Bawakny N, Ritsner MS. Adjunctive Pregnenolone Ameliorates the Cognitive Deficits in Recent-Onset Schizophrenia: An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, Winter 2017; 10(4): 201–210, Epub 2014.
25. Lehmann-Facijs H. Über die Liquordiagnose der Schizophrenien. *Klin Wochenschr* 1937; 16: 1646–1648.
26. Levine J, Gutman J, Feraro R, Levy P, Kimhi R, Leykin I *et al.* Side effect profile of azathioprine in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1997; 36: 172–176.
27. Leykin I, Mayer R, Shinitzky M. Short and long-term immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol. *Immunopharmacology* 1997; 37: 75–86.
28. Lieberman JA, Alvir JM, Koren A, Geisler S, Chakos M, Sheitman B *et al.* Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14(3): 13–21.
29. Marini S, De Berardis D, Vellante F, Santacroce R, Orsolini L, Valchera A. Celecoxib Adjunctive Treatment to Antipsychotics in Schizophrenia: A Review of Randomized Clinical Add-On Trials. *Mediators of Inflammation* 2016; 3476240: 1–8.
30. Marx CE, Keefe RS, Buchanan RW, Hamer RM, Kilts JD, Bradford DW. Proof-of-Concept Trial with the Neurosteroid Pregnenolone Targeting Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1885–1903.
31. Marx CE, Lee J, Subramaniam M, Rapisarda A, Bautista DCT, Chan E *et al.* Proof-of-concept randomized controlled trial of pregnenolone in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2014; 231: 3647–3662.
32. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011; 70(7): 663–671.
33. Miller BJ, Gassama B, Sebastian D, Buckley P, Mellor A. Meta-analysis of monocytes and lymphocytes in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Brain, Behavior & Immunity* 2012; 26: 22–23.
34. Miller BJ, Kandhal P, Rapaport MH, Mellor A, Buckley P. Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiovascular risk in non-affective psychoses. *Brain Behav Immun* 2015; 45: 28–35, Epub 2014.
35. Misiak B, Stramecki F, Gawęda Ł, Prochwicz K, Szaśiadek MM, Moustafa AA *et al.* Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. *Mol Neurobiol* 2017; 147(1): 201–202.
36. Moller HJ, Schwarz MJ. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1029–1034.
37. Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstätter B, Sokullu S, Krampe K *et al.* Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psych* 2002; 159: 1029–1034.

38. Müller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz MJ. The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 456–467.
39. Müller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schennach-Wolff R, Obermeier M. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophrenia Research* 2010; 121(1–3): 118–124.
40. Müller N. Neuroprogression in Schizophrenia and Psychotic Disorders: The Possible Role of Inflammation. *Mod Trends Pharmacopsychiatry* 2017; 31: 1–9.
41. Nomura I, Kishi T, Ikuta T, Iwata N. Statin add-on therapy in the antipsychotic treatment of schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2017; 260: 41–47.
42. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008; 63(8): 801–808, Epub 2007
43. Rapaport MH, Delrahim KK, Bresee CJ, Maddux RE, Ahmadpour O, Dolnak D. Celecoxib augmentation of continuously ill patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2005; 57(12): 1594–1596.
44. Rappart F, Müller N. Celecoxib add-on therapy does not have beneficial antipsychotic effects over risperidone alone in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(1): 222.
45. Rezaei F, Mesgarpour B, Jeddian A, Zeionoddini A, Mohammadinejad P, Salardini E. Cilostazol adjunctive therapy in treatment of negative symptoms in chronic schizophrenia: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2017; 32(4).
46. Ritsner MS, Gibel A, Shleifer T, Boguslavsky I, Zayed A, Maayan R *et al.* Pregnenolone and dehydroepiandrosterone as an adjunctive treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, randomized, controlled, 2-center, parallel-group trial. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(10): 1351–1362.
47. Ritsner MS, Bawakny H, Kreinin A. Pregnenolone treatment reduces severity of negative symptoms in recent-onset schizophrenia: An 8-week, double-blind, randomized add-on two-center trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2014; 68: 432–440.
48. Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Pivac N *et al.* Genetics of schizophrenia in the context of integrative psychiatry. *Psychiatr Danub* 2008; 20: 364–368.
49. Senogles SE. The D2 dopamine receptor isoforms signal through distinct Gi alpha proteins to inhibit adenylyl cyclase. A study with site-directed mutant Gi alpha proteins. *J Biol Chem* 1994; 269: 23120–23127.
50. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014; 511(7510): 421–7. doi: 10.1038/nature13595.
51. Schulz SC, van Kammen DP, Waters R, Klein HG, Balow JE, Bunney WE. Double-blind evaluation of plasmapheresis in schizophrenic patients: a pilot study. *Artif Organs* 1983; 7: 317–321.
52. Schwarz MJ, Kronig H, Riedel M, Dehning S, Douhet A, Spellmann I *et al.* IL-2 and IL-4 polymorphisms as candidate genes in schizophrenia; *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 72–76.
53. Schwieler L, Erhardt S, Erhardt C, Engberg G. Prostaglandin-mediated control of rat brain kynurenic acid synthesis – opposite actions by COX-1 and COX-2 isoforms. *Journal of Neural Transmission* 2005; 112(7): 863–872.
54. Shirayama Y, Konishi T, Hashimoto K. Effects of Add-On Cilostazol on Cognition in Patients With Schizophrenia An Open-Label Pilot Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011; 31(5): 659–660.
55. Skurkovich SV, Aleksandrovsky YA, Chekhonin VP, Ryabukhin IA, Chakhava KO, Skurkovich B. Improvement in negative symptoms of schizophrenia with antibodies to tumor necrosis factor-alpha and to interferon-gamma: a case report. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 734–735.
56. Tajik-Esmaeeli S, Moazen-Zadeh E, Abbasi N, Shariat SV, Rezaei F, Salehi B *et al.* Simvastatin adjunct therapy for negative symptoms of schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Int Clin. Psychopharmacol* 2017; 32(2): 87–94.
57. Tourjman V, Kouassi E, Koue ME, Rocchetti M, Fortin-Fournier S, Fusar-Poli P *et al.* Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Res* 2013; 151(1–3): 43–47.
58. Yang Y, Wan C, Li H, Zhu H, La Y, Xi Z *et al.* Altered levels of acute phase proteins in the plasma of patients with schizophrenia. *Anal Chem* 2016; 78: 3571–3576.
59. Zhang Y, Chun Chen D, Long Tan Y, Zhou DF. A double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib added to risperidone in first-episode and drug-naive patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2006; 256(2): 50.