

# Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) biologinio schizofrenijos gydymo rekomendacijos

## I dalis: ūminės schizofrenijos fazės gydymas

(patvirtinta 2005 m.)

Spausdinama WFSBP ir Taylor & Francis leidimu.

Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2005, 6(3), p. 132–191.

Peter FALKAI<sup>1</sup>, Thomas WOBROCK<sup>1</sup>, Jeffrey LIEBERMAN<sup>2</sup>, Birte GLENTHOJ<sup>3</sup>, Wagner F. GATTAZ<sup>4</sup> ir Hans-Jürgen MÖLER<sup>5</sup>, WFSBP schizofrenijos gydymo rekomendacijų sudarymo darbo grupė\*

<sup>1</sup> Saarlando universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Homburg/Saar, Vokietija,

<sup>2</sup> Kolumbijos universiteto Medicinos ir chirurgijos koledžo Psichiatrijos departamentas, Niujorko valstijos Psichiatrijos institutas, Lieber schizofrenijos tyrimo centras, Niujorkas, JAV,

<sup>3</sup> Kopenhagos universiteto Psichiatrijos departamentas, Bispebjerg ligoninė, Danija,

<sup>4</sup> San Paulo universiteto Psichiatrijos departamentas, Brazilija,

<sup>5</sup> Liudviko-Maksimiliano universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Miunchenas, Vokietija\*

### SANTRAUKA

Šias biologinio schizofrenijos gydymo rekomendacijas parengė Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*; WFSBP) sudaryta tarptautinė darbo grupė. Grupės darbo tikslas – sistemingai apžvelgti visus esamus įrodymus, susijusius su schizofrenijos gydymu, ir, remiantis jais, pateikti kliniškai bei moksliai paremtas praktines gydymo rekomendacijas. Šios rekomendacijos skirtos visiems gydytojams, kurie savo darbe susiduria su schizofrenija sergančiais žmonėmis. Duomenys, naudoti rengiant šias rekomendacijas, paimti iš įvairių šaltinių; visų pirma – iš įvairių nacionalinių schizofrenijos gydymo rekomendacijų, taip pat iš metaanalizių, apžvalgų ir atsitiktinių imčių kliniki- nių tyrimų, nagrinėjančių farmakologinių ir kitų tipų biologinių inter- vencijų efektyvumą, kurie buvo rasti MEDLINE duomenų bazėje ir *Cochrane* bibliotekoje. Atrinkta literatūra buvo įvertinta ir suskirstyta į keturis įrodymo patikimumo lygius (A–D). Pirmoje šių rekomendacijų dalyje pateikiamas schizofrenijos apibrėžimas, klasifikacija, epidemi- ologija, eiga ir ūminės šio sutrikimo fazės gydymo metodika. Šios rekomendacijose daugiausia nagrinėjami biologiniai gydymo metodai (antipsichoziniai medikamentai, kiti farmakologiniai preparatai, elek- trokonvulsinė terapija (EKT), papildomos ir naujos gydymo strategi- jos), skirti schizofrenija sergantiems suaugusiems žmonėms gydyti.

**Raktiniai žodžiai:** schizofrenija, ūminės fazės gydymas, įrodymais pagrįsta medicina, gydymo rekomendacijos, biologinis gydymas, anti- psichotikai.

### ABSTRACT

These guidelines for the biological treatment of schizophrenia were developed by an international Task Force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). The goal during the development of these guidelines was to review systematically all available evidence pertaining to the treatment of schizophrenia, and to reach a consensus on a series of practice recommendations that are clinically and scientifically meaningful based on the available evidence. These guidelines are intended for use by all physicians seeing and treating people with schizophrenia. The data used for developing these guidelines have been extracted primarily from various national treatment guide- lines and panels for schizophrenia, as well as from meta-analyses, re- views and randomised clinical trials on the efficacy of pharmacological and other biological treatment interventions identified by a search of the MEDLINE database and Cochrane Library. The identified literatu- re was evaluated with respect to the strength of evidence for its efficacy and then categorised into four levels of evidence (A–D). This first part of the guidelines covers disease definition, classification, epidemiol- ogy and course of schizophrenia, as well as the management of the acute phase treatment. These guidelines are primarily concerned with the bi- ological treatment (including antipsychotic medication, other pharma- cological treatment options, electroconvulsive therapy, adjunctive and novel therapeutic strategies) of adults suffering from schizophrenia.

**Key words:** Schizophrenia, acute phase treatment, evidence-based medicine, practice guidelines, biological treatment, antipsychotics.

## VYKDOMOJI REKOMENDACIJŲ

### SANTRAUKA

#### Bendrosios rekomendacijos

Specifinis gydymas yra indikuotinas tiems pacientams, kurių būseną atitinka schizofrenijos, schizofrenijos epizodo

arba psichozės simptomų, susijusių su schizofrenija, diagnos- tinius kriterijus. Gydymo metu turi būti reguliariai atliekamas psichikos ir somatinės būsenos įvertinimas, siekiant nustatyti gretutinius psichikos ir somatinius sutrikimus, psichosociali- nius veiksnius ir gyvenimo kokybę. Pirmą kartą pasireiškus psichozės simptomams, pacientai turi būti kruopščiai ištirti,

\* A. Carlo Altamura (Italija), Nancy Andreasen (JAV), Thomas R.E. Barnes (JK), Helmut Beckmann (Vokietija), Jorge Ciprian-Ollivier (Ar- gentina), Tim Crow (JK), Anthony David (JK), Michael Davidson (Izraelis), Bill Deakin (JK), Helio Elkis (Brazilija), Lars Farde (Švedija), Wolfgang Gaebel (Vokietija), Bernd Gallhofer (Vokietija), Jes Gerlach (Danija), Steven Richard Hirsch (JK), Carlos R. Hojajj (Australija), Assen Jablensky (Australija), John Kane (JAV), Takuja Kojima (Japonija), Lars von Knorring (Švedija), Patrick McGorry (Australija), Herbert Meltzer (JAV), Driss Moussaoui (Marokas), Franz Müller-Spahn (Šveicarija), Jean-Pierre Olie (Prancūzija), A. Pacheco Palha (Portugalija), Mitsumoto Sato (Japonija), Heinrich Sauer (Vokietija), Nina Schooler (JAV), Daniel Weinberger (JAV), Shigeto Yamawaki (Japonija).

**Adresas korespondencijai:** Dr. med. Thomas Wobrock, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Saarland, Kirrberger Stras- se, D-66421 Homburg/Saar, Germany. Tel.: +49 6841 1624216. Faksas: +49 6841 1624270. El. paštas: thomas.wobrock@unikliniksaarland.de

atliekant laboratorinius ir vizualinius (smegenų kompiuterinę tomografiją (KT) ar magnetinio rezonanso tomografiją (MRT)) tyrimus, siekiant atmesti organinę smegenų ligą. Po pradinio paciento diagnostinio įvertinimo, sukūrus terapinį aljansą su pacientu, reikia sudaryti gydymo planą ir pradėti jį vykdyti. Gydymo plano sudarymo metu parenkamas gydymo būdas, specifinė gydymo priemonė(s) ir gydymo aplinka (pvz., stacionarinis ar ambulatorinis). Labai svarbu yra periodiškai peržiūrėti diagnozę ir gydymo planą. Jeigu pacientas sutinka, rekomenduotina į gydymo procesą įtraukti jo šeimos narius bei kitus pacientui svarbius asmenis, kadangi tai padidina gydymo veiksmingumą. Gydymo tikslai ir būdai skiriasi, jie priklauso nuo sutrikimo fazės ir sunkumo. Ūminė sutrikimo fazė (trunkanti nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių) apibrėžiama kaip ūminis psichozės epizodas. Jos metu svarbiausi gydymo tikslai yra terapinio aljanso su pacientu bei jo šeima sudarymas, su(si)žalojimo prevencija, sutrikusio elgesio kontrolė, negatyviosios simptomatikos, psichozės ir su ja susijusių simptomų (pvz., ažitacijos, agresijos, afektyvių simptomų) intensyvumo sumažinimas, veiksmų, lėmusių ūminio epizodo išsivystymą, nustatymas bei pašalinimas ir greito grįžimo į geriausią funkcionavimo lygį užtikrinimas. Ypač kruopščiai reikia išsiaiškinti, ar nėra suicidinių minčių, tendencijų bei planų ir imperatyvinių haliucinacijų. Pacientas turi būti supažindinamas su gydymo pobūdžiu ir eiga, vaistų privalumais ir jų šalutiniais poveikiais. Informacijos pateikimo forma turi atitikti paciento sugebėjimą suprasti informaciją. Ūminės fazės gydymo metu svarbiausios yra farmakoterapinės (ir kitos – somatinės) intervencijos, todėl gydymas antipsichotikais yra būtina gydymo priemonių kompleksas, kuriuo siekiama patenkinti paciento klinikius, emocinius ir socialinius poreikius, dalis.

### Specifinės gydymo rekomendacijos

*Pirmojo psichozės epizodo* gydymą antipsichoziniais vaistais (APV) reikia pradėti labai atsargiai, kadangi yra didelė ekstrapiramidinių simptomų (EPS) išsivystymo tikimybė. Tinkama strategija – APV pradėti skirti po truputį, mažomis dozėmis, informuojant pacientą apie galimus šalutinius vaisto poveikius. Pacientui, kuriam pirmą kartą diagnozuota schizofrenija, pirmos eilės vaistas yra antros kartos – atipiniai APV (ir, kaip alternatyva, mažesnėmis nei standartinės dozės skiriami pirmos kartos – tipiniai APV). Ši rekomendacija paremta geresniu atipinių APV toleravimu ir mažesne vėlyvosios diskinezijos rizika vartojant šių vaistų. Profesionali slauga, saugi ir palaikanti aplinka bei reguliarios ir lanksčiai reguliuojamos benzodiazepinų dozės yra svarbiausios priemonės siekiant palengvinti kančią, įveikti nemigą ir elgesio sutrikimus (pastarieji požymiai dažnai būna kaip antriniai psichozės simptomai), laukiant, kol antipsichoziniai vaistai pradės veikti.

*Pasikartojančių* epizodų priežastis dažniausiai būna vaistų nevertojimas, piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis ir stresiniai gyvenimo įvykiai, tačiau neretai būna ir atkryčių, kurie yra natūralios ligos eigos rezultatas, nepaisant tęsiamą gydymu. Jeigu įtariama, kad pacientas nevertuoja vaistų, rekomenduojama iširti nevertojimo priežastis ir atsižvelgti į jas sudarant gydymo planą. Rekomenduotina medikamentinį gydymą pradėti nedelsiant, kadangi psichozinio sutrikimo paūmėjimas sukelia nemažą kančią pacientui ir nulemia didelę pavojingo elgesio riziką. Atsižvelgiant į antros kartos atipinių APV privalumus, jie paprastai būna pirmos eilės vaistai, tačiau

iš esmės gydant ūminę schizofreniją gali būti vartojami visi antipsichotikai. Vaisto pasirinkimą lemia ankstesnis atsakas į gydymą ir šalutiniai poveikiai, planuojamas vaisto skyrimo būdas, paciento teikiama pirmenybė vienam ar kitam vaistui, greutinės ligos ir galima planuojamo skirti vaisto sąveika su kitais paciento vartojamais medikamentais. Dozę galima titruoti taip greitai, kaip tik pacientas sugeba toleruoti iki numatomos terapiškai veiksmingos antipsichozinio preparato dozės (pvz., 300–1000 mg chlorpromazino (CPZ) ekvivalento skiriant tipinių APV), stebint paciento klinikinę būklę. Skiriant tipinių APV, ypač rekomenduojama skirti mažiausią įmanomą dozę, kad sumažėtų EPS rizika. Nėra tyrimų, įrodančių greito dozės didinimo, didelės pradinės dozės ir gydymo didesnėmis nei rekomenduojama dozėmis efektyvumą, tačiau tokiais atvejais dažniau pasireiškia šalutiniai poveikiai. Įrodyta, kad pacientams, kuriems yra stiprių ažitacijos simptomų, ūminiais atvejais yra veiksmingi antipsichotikų ir benzodiazepinų deriniai.

Gydant *gydymui rezistentišką schizofreniją* (GRS) arba dalinio atsako atvejais, reikia įvertinti daugelį veiksnių: persistenčius pozityviusius ir negatyviusius simptomus, kognityvinių funkcijų sutrikimus, sukeliančius sunkią negalią, neadekvatų elgesį, pasikartojančius afektyvius simptomus, sutrikusį profesinį ir socialinį funkcionavimą ir prastą gyvenimo kokybę. Reikia tiksliai pasirinkti simptomus, į kuriuos bus orientuotas gydymas. Svarbu tiksliai įvertinti, ar pasirinkti simptomai nesilpnėja, nepaisant gydymo rekomenduotomis dozėmis, kada gydymo trukmė yra mažiausiai 6–8 sav., mažiausiai dviem antipsichotikais, iš kurių vienas – atipinis. Būtina užtikrinti tinkamą vaistų vartojimą, esant reikalui – tikrinant vaisto koncentraciją kraujyje. Pacientams, kuriems tiksliai nustatyta GRS, pirmos eilės vaistas yra klozapinas, dėl šio medikamento efektyvumo GRS atvejais. Nepakankamo atsako atvejais gydymo alternatyvos gali būti dar nevertotas tipinis APV, įvairios augmentacijos strategijos (antidepresantais, nuotaikos stabilizatoriais), atsižvelgiant į simptomus, antipsichotikų deriniai (kai kurie tyrimai rodo risperidono ar sulpirido derinio su klozapinu efektyvumą) ir, kaip paskutinė gydymo galimybė, elektrokonvulsinė terapija (EKT).

Pasireiškus *katatonijos simptomams*, EKT metodiką galima taikyti ir anksčiau, jeigu atsakas į benzodiazepinus nepakankamas.

*Negatyviosios simptomatikos* gydymas turi prasidėti nuo kruopštaus ištyrimo, siekiant nustatyti, ar nėra sindromų, galinčių sukelti antrinius negatyviusius simptomus. Šie antriniai negatyvieji simptomai gydomi šalinant jų priežastis, pvz., antipsichotikų skiriama esant pirminiams pozityviesiems simptomams, antidepresantų – esant depresijai, anksiolitikaus gydomi nerimo sutrikimai, o, pasireiškus šalutiniams EPS, galima naudoti kelias strategijas: skirti antiparkinsoninių preparatų, mažinti antipsichotiko dozę arba pakeisti vaistą atipiniu APV. Pirminei negatyviajai simptomatikai gydyti rekomenduojami atipiniai APV. Daugiausia tyrimų šiuo metu atlikta su amisulpridu, tačiau kol kas nėra aiškių įrodymų, kad šis vaistas veiksmingesnis už kitus.

Pacientams, kurie serga schizofrenija ir kartu piktnaudžiauja psichoaktyviosiomis medžiagomis, rekomenduojamas visapusiškas integruotas gydymas, kurio metu ta pati specialistų komanda gydo abi ligas. Yra kai kurių įrodymų, kad tokiu atveju yra veiksmingi atipiniai APV, ypač klozapinas (bet taip pat

risperidonas ir olanzapinas). Tokio veiksmingumo priežastys gali būti mažesnis EPS intensyvumas ir sumažėjęs potraukis.

*Depresijos simptomai*, atsirandantys ūminės psichozės fazės metu, paprastai redukuojasi, pacientui sveikstant nuo psichozės. Taip pat yra įrodymų, leidžiančių manyti, kad depresijos simptomus mažina ir antipsichotikai; palyginamieji tyrimai rodo didesnę atipinių APV veiksmingumą, palyginti su tipiniais. Kada pacientui pasireiškiantys simptomai atitinka didžiojo depresijos epizodo diagnozę, gydymą antipsichotikais galima papildyti antidepresantais.

Yra įrodymų, kad tiek pirmos, tiek antros kartos antipsichotikai gali sumažinti *savižudybės riziką*. Kelių tyrimų metu nustatyta, kad klopazinas labiausiai sumažina savižudybių dažnumą ir savižudiško elgesio atvejų skaičių. Kitos gydymo strategijos kartu pasireiškiantiems sutrikimams gydyti yra plačiai aptariamoms toliau.

### Schizofrenija

#### Įvadas

Schizofrenija yra sunkus psichikos sutrikimas (arba sutrikimų kompleksas), kuris paprastai prasideda vėlyvoje paauglystėje arba ankstyvajame suaugusiojo amžiuje. Nepaisant modernių gydymo metodų, schizofrenija iki šiol yra nepaprastai sunki našta pacientams ir jų artimiesiems. Dažniausiai jau prodromo fazėje atsiranda profesinio ir socialinio funkcionavimo sutrikimas, pasireiškiantis socialiniu uždarmu, intereso arba sugebėjimo funkcionuoti mokymo įstaigoje arba darbe praradimu, asmeninės higienos įpročių pasikeitimu arba neadekvaciais, neįprastu elgesiu (Loebel ir kt., 1992; Häfner ir Van der Heiden, 2003).

Schizofrenija pasireiškia skirtingais simptomais daugelyje psichikos sričių. Laikui bėgant simptomatika labai skiriasi tiek tarp pacientų, tiek tam pačiam pacientui. Sistemingas psichopatologijos stebėjimas leidžia išskirti pozityvius ir neigiamuosius simptomus (Andreasen, 1982; Crow, 1985). *Pozityvieji simptomai* plačiąja prasme apima kliesdesius, haliucinacijas, mąstymo sutrikimus, katatoninius sutrikimus, ažitaciją, išorinio poveikio pojūčius ir įtarumą. *Negatyvieji simptomai* apima susiaurėjusį emocijų spektrą ir intensyvumą, sumažėjusį mąstymo ir kalbos produktyvumą bei socialinį uždarmą, susijusį su sumažėjusiu sugebėjimu siekti tikslo. Taigi neigiamiesiems simptomams priskiriama emocinis skurdumas, alogija, anhedonija ir abulija. Trečiai simptomų kategorijai, *dezorganizaciniams simptomams* priklauso nerišli kalba, dezorganizuotas elgesys ir pablogėjusi dėmesio koncentracija.

Šiuo metu naudojami schizofrenijos diagnostiniai kriterijai (DSM-IV, TLK-10) schizofreniją apibrėžia kaip atskirą diagnostinį vienetą. Schizofrenija gali būti diagnozuota tada, jeigu yra atmesta organinė smegenų liga ir jeigu bent vienas iš pagrindinių simptomų pasireiškia pakankamai ilgai, 1 mėn. laikotarpiu (arba trumpiau, jeigu sėkmingai gydoma) (pagal DSM-IV) arba mažiausiai 6 mėn. (pagal TLK-10) (1 lentelė).

Tiek DSM-IV, tiek TLK-10 klasifikacijose schizofrenija pagal vyraujančius simptomus skirstoma į potipius. Yra išskiriami: (1) hebefreninis potipis, kada klinikoje vyrauja lėkštas arba neadekvatus afektas; (2) katatoninis potipis, kuriam būdingi specifiniai simptomai (katatonija, automatizmo reiškiniai); (3) dezorganizuotas (hebefreninis) potipis, kuriam būdinga padrika kalba ir dezorganizuotas elgesys; (4) paranoidinis potipis,

vyraujant kliesdesiams ir klausos haliucinacijoms; (5) nediferencijuotas potipis, neapibrėžta kategorija; (6) paprastoji schizofrenija, taip pavadinta dėl savo eigos ypatumų ir nuolatinės neigiamosios simptomatikos. Schizofrenijos potipiai pateikiami 2-oje lentelėje.

Šiose rekomendacijose didžiausias dėmesys skiriamas pradiniam, tęstiniam ir palaikomajam ūminės schizofrenijos gydymui. Rekomendacijos gali padėti gydytojams, pacientams ir jų globėjams susipažinti su įvairiais galimais gydymo būdais ir gali padėti pasirinkti gydymo būdą, kadangi, aprašant kiekvieną intervenciją, pateikiamas jos įrodymais paremtas patikimumo lygis. Pirmojoje šių rekomendacijų dalyje apžvelgiama schizofrenijos epidemiologija, eiga ir etiologija, antipsichotikų bei kai kurių kitų papildomų medikamentų farmakologinės savybės, klasifikacija ir sukeliama šalutiniai poveikiai, paciento būsenos įvertinimas prieš pradedant gydyti ir gydymo metu; ūminės schizofrenijos fazės gydymas.

#### Schizofrenijos epidemiologija ir eiga

Schizofrenija yra gana paplitusi liga. Schizofrenijos paplitimo tyrimų duomenys skiriasi dėl skirtingos metodologijos, tačiau paprastai yra manoma, kad per gyvenimą schizofrenija suserga vienas žmogus iš 100 (1 proc.). Epidemiologiniai tyrimai nustatė, kad vidutinis sergamumas schizofrenija yra 0,11–0,24 naujų atvejų 1000 žmonių (priklauso nuo to, ar pasirenkami platūs, ar siauri diagnostikos kriterijai) (Jablensky ir kt., 1992). Vyrų ir moterų sergamumas yra beveik toks pat, bet moterų suserga vidutiniškai 5 metais vėliau (Häfner ir Van der Heiden, 2003).

Dažniausiai prieš schizofrenijai specifinių (diagnostinių) kriterijų manifestaciją būna prodromo periodas, kurio metu pasireiškia ankstyvieji asmeninio ir socialinio funkcionavimo sutrikimai. Prodromo fazė vidutiniškai trunka nuo 2 iki 5 metų (Beiser ir kt., 1993; Häfner ir kt., 1993). Ši fazė dažniausiai neatpažįstama ir negydoma, todėl vadinama negydytos ligos trukme (NLT) (angl. *duration of untreated illness*, DUI). Po prodromo fazės būna ūminės schizofrenijos pradžia, kuriai būdingi specifiniai pozityvieji simptomai – haliucinacijos, kliesdesiai ir elgesio sutrikimai. Daugelyje išsivysčiusių šalių nuo ligos manifestacijos iki adekvataus gydymo pradžios praeina 1–2 metai (Johnstone ir kt., 1986; Häfner ir kt., 1993). Laikas nuo psichozės simptomų atsiradimo iki gydymo pradžios yra vadinamas negydytos psichozės trukme (NPT) (angl. *duration of untreated psychosis*, DUP) (Mclashan ir Johanssen, 1996). Tyrimų duomenys rodo, kad kuo vėliau kreipiamasi į sveikatos priežiūros įstaigą ir kuo vėliau pradedama gydyti, tuo lėtesnis ir mažiau visavertis pasveikimas (Loebel ir kt., 1992) bei tuo didesnė ligos atkryčio rizika per kitus dvejus metus (Johnstone ir kt., 1996). Ūminė fazė – tai aiškių psichozės simptomų pasireiškimas. Išnykus pozityviems simptomams, kai kuriais atvejais lieka prodromo laikotarpio kliniką primenančių neigiamųjų simptomų. Schizofrenijos eiga ir klinika gali būti labai įvairi. Stabilizacijos arba sveikimo fazės metu psichozės simptomų intensyvumas sumažėja. Stabilizacijos periodas trunka apie 6 mėn., po jo būna stabili fazė. Stabilesnės fazės metu neigiamųjų ir rezidualinių pozityviųjų simptomų stiprumas ir sunkumas kinta palyginti mažai. Tam tikrai daliai pacientų (apie 20–30 proc.) po pirmo epizodo sunkių simptomų iš viso nebūna (Häfner ir Van der Heiden, 2003). Stabilizacijos fazę gali pertraukti

## 1 lentelė. Schizofrenijos arba schizofrenijos epizodo diagnostiniai kriterijai

TLK-10

*Būdingi simptomai:*

1. Vieną mėnesį arba ilgiau didžiąją laiko dalį labai aiškiai pasireiškia vienas arba ne taip aiškiai du iš šių simptomų:
  - A. Minčių skambėjimas, minčių įterpimas ar atėmimas, minčių perdavimas.
  - B. Poveikio, įtakos ar pasyvumo kliesdėsiai, aiškiai nukreipti į kūno, kojų, rankų judesius, arba specifinės mintys, veiksmai arba pojūčiai; kliesdesinis suvokimas.
  - C. Haliucinaciniai balsai, komentuojantys ligonio elgesį arba aptariantys ligonį tarp savęs, arba kitokio tipo haliucinaciniai balsai, kylantys iš kurios nors kūno dalies.
  - D. Nuolatiniai kliesdėsiai, kurie kultūriškai neadekvatūs ir visiškai neįmanomi, pvz., religinio ar politinio tapatumo arba nežemiškų jėgų ir sugebėjimų (pvz., sugebėjimai kontroliuoti orą arba bendrauti su ateiviais).

Arba

2. Mažiausiai du iš šių simptomų:
  - E. Bet kokios kitos nuolatinės haliucinacijos, kartu su pusiau suformuotais kliesdesiais be aiškaus afektinio turinio arba nuolatinų pervertinimo idėjų, arba kai jų kyla kiekvieną dieną savaitės, mėnesius.
  - F. Minčių eigos nutrūkimas, sukeltantis inkoherenciją arba neologizmus.
  - G. Katatoniškas elgesys, toks kaip sujaudinimas, įmantrios pozos arba vaškinis lankstumas, negatyvizmas, mutizmas, stuporas.
  - H. Negatyvieji simptomai, tokie kaip didelė apatija, kalbos ir emocijų reakcijų skurdumas arba neadekvatumas, nulemiantys socialinį atsiribojimą, ir socialinės veiklos pablogėjimas; aišku, kad tai ne depresijos ar gydymo neuroleptikais pasekmė.

Arba

3. I. Ryškus ir nuolatinis kai kurių asmenybės savybių pasikeitimas, pasireiškiantis interesų praradimu, betiksliskumu, tingumu, pasinėrimu į save ir socialiniu atsiribojimu.

Trukmė: Vienas iš A–D arba du iš E–H simptomų, trunkantis/trunkantys ne mažiau kaip vieną mėn., arba I simptomas, trunkantis ne mažiau kaip metus (paprastoji schizofrenija).

DSM-IV

A. *Būdingi simptomai:* du (arba daugiau) iš žemiau pateikiamų simptomų vieną mėn. (arba trumpiau, jeigu sėkmingai gydoma) pasireiškia didžiąją laiko dalį:

1. Kliesdėsiai.
2. Haliucinacijos.
3. Nerišli kalba (dažni nukrypimai arba inkoherencija).
4. Labai neadekvatus arba katatoniškas elgesys.
5. Negatyvieji simptomai, pvz., skurdus afektas, alogija, abulija.

**Pastaba.** Diagnozei nustatyti užtenka ir vieno A grupės kriterijaus, jeigu: kliesdėsiai yra absurdiški; haliucinacijos pasireiškia kaip balsas, nuolat komentuojantis žmogaus elgesį, arba kaip du ar keli balsai, besikalbantys tarpusavyje.

B. Socialinis/profesinis funkcionavimas

Didžiąją laiko dalį nuo sutrikimo pradžios viena ar kelios pagrindinės paciento funkcionavimo sritys (tokios kaip darbas, tarpasmeniniai santykiai arba rūpinimasis savimi) yra labai pablogėjusios, palyginti su funkcionavimu iki sutrikimo pradžios (jeigu sutrikimo pradžia yra vaikystėje, pacientui nepavyksta pasiekti laukto ir tikėtino lygio tarpasmeniniuose santykiuose, moksle, profesinėje veikloje).

C. Sutrikimo požymių išlieka nuolat, mažiausiai 6 mėn. Į šį 6 mėn. laikotarpį reikia įtraukti ir mažiausiai mėnesį (arba trumpiau, jeigu sėkmingai gydoma) trunkančius simptomus, atitinkančius A grupės simptomų (t.y. aktyvios fazės simptomų) kriterijus; šiam 6 mėn. laikotarpiui galima priskirti ir prodrominių arba rezidualinių simptomų laikotarpį. Šiuo prodrominiu arba rezidualiniu laikotarpiu sutrikimas gali pasireikšti tik negatyviaisiais simptomais arba silpnesnėmis A grupės simptomų formomis (pvz., keisti įsitikinimai, neįprasti pojūčiai).

Išimtis: diagnozė nenustatoma, jeigu yra ryškių depresijos arba manijos simptomų, nebent yra tiksliai nustatyta, kad schizofrenijos simptomai manifestavo anksčiau negu pasireiškė afektiniai sutrikimai. Sutrikimo negalima paaiškinti psichoaktyviųjų medžiagų intoksikacija, priklausomybe nuo jų arba abstinencijos būseną; sutrikimo negalima paaiškinti žinoma galvos smegenų liga.

D. Diferencinė diagnostika, atskiriant nuo schizoafektinio sutrikimo ir afektinių sutrikimų. Shizoafektinio sutrikimo ir afektinio sutrikimo su psichozės simptomais diagnozė atmetama, kai: (1) kartu su aktyvios fazės simptomais nepasireiškė didžiosios depresijos, manijos arba mišraus afektinio epizodo diagnozę atitinkantis sutrikimas; (2) jeigu afektiniai epizodai buvo pasireiškę vienu metu su aktyvios fazės simptomais, afektinių epizodų bendra trukmė yra maža, palyginti su aktyvios simptomatikos ir rezidualinio laikotarpio trukme.

E. Diferencinė diagnostika, atskiriant nuo piktnaudžiavimo psichoaktyviomis medžiagomis ir somatinių ligų. Sutrikimo nesukelia tiesioginis fiziologinis psichoaktyvios medžiagos (narkotiko, medikamento) poveikis arba somatinė liga.

F. Ryšys su besitęsiančiu raidos sutrikimu. Jeigu anksčiau yra diagnozuotas autizmas arba kitas besitęsiantis raidos sutrikimas, papildoma schizofrenijos diagnozė nustatoma tik tada, kada kartu su raidos sutrikimo simptomais pasireiškia stiprūs kliesdėsiai ar haliucinacijos, trunkantys mažiausiai mėnesį (arba trumpiau, jeigu sėkmingai gydoma).

## 2 lentelė. Schizofrenijos potipiai

TLK-10 klasifikacijoje išskiriami potipiai
F 20.0 Paranoidinė schizofrenija
F 20.1 Hebefreninė schizofrenija
F 20.2 Katatoninė schizofrenija
F 20.3 Nediferencijuota schizofrenija
F 20.4 Poschizofreninė depresija
F 20.5 Rezidualinė schizofrenija
F 20.6 Paprastoji schizofrenija
F 20.8 Kita schizofrenija
F 20.9 Napatikslinta schizofrenija
DSM-IV klasifikacijoje išskiriami potipiai
Schizofrenija, paranoidinis tipas
Schizofrenija, katatoninis tipas
Schizofrenija, dezorganizuotas tipas
Schizofrenija, nediferencijuotas tipas
Schizofrenija, rezidualinis tipas

paūmėjimai; tokiais atvejais reikia papildomo gydymo ar intervencijų. Psychoneurologiniai tyrimai rodo, kad schizofrenija sergantiems pacientams pirmus 4–5 ligos metus nustatomas didelis kognityvinių funkcijų sutrikimas, vėliau kognityvinis funkcionavimas praktiškai neblogėja (Hoff ir kt., 1999). Maždaug 50 proc. schizofrenija sergančių pacientų, gydomų įprastais metodais, pasireiškia atkrytis (ir juos tenka rehospitalizuoti) per pirmuosius 2 m., o per 5 m. rehospitalizuojama 80 proc. schizofrenija sergančių pacientų (Robinson ir kt., 1999); niekada nerehospitalizuojama apie 10–25 proc. pacientų (Fenton ir kt., 1987; Hegarty ir kt., 1994). Prieš įvykstant atkryčiui dažnai pasireiškia išpėjamieji ženklai. Paprastai tai būna nepsichoziniai simptomai, po kurių pasireiškia emocijų sutrikimai ir nesunkūs psichozės simptomai. Šis laikotarpis trunka nuo 4 iki 12 sav. (Birchwood ir kt., 1989; Gaebel ir kt., 1993). Tyrimai rodo, kad kai kuriems asmenims negatyvieji simptomai laikui bėgant tampa vis sunkesni (McGlashan ir Fenton, 1993; Möller ir kt., 2002). Prediktoriai, kurie paprastai yra susiję su geresnėmis ligos baigtimis, yra šie: vėlesnė sutrikimo pradžia, moteriška lytis, buvimas santuokoje, socializuota asmenybė premorbidiniu periodu, geras prisitaikymas ir funkcionavimas premorbidiniu periodu, aukštesnis IQ, psichoreaktyvaus faktoriaus, išprovokavusio ligos pradžią, buvimas, klinikoje vyraujantys pozityvieji arba afektiniai simptomai, nėra dezorganizacinių bei negatyviųjų simptomų ligos pradžioje, mažesnis ankstesnių epizodų skaičius, fazinis paūmėjimų ir remisijos epizodų kaitos pobūdis, nėra duomenų apie schizofrenijos paveldimumą ir mažas emocijų išreikštumo lygis šeimoje (Hegarty ir kt., 1994; Davidson ir McGlashan, 1997; Bottlender ir kt., 2000, 2002, 2003; Häfner ir Van der Heiden, 2003).

Schizofrenija sergantiems žmonėms neretai nustatoma ir gretutinių psichikos bei somatinių sutrikimų. Pagrindinė schizofrenija sergančių žmonių didesnio mirtingumo priežastis yra padidėjusi savižudybės rizika, tačiau mirtingumą didina ir širdies bei kraujagyslių kvėpavimo takų, infekcinės ligos bei traumas (Brown ir kt., 2000). Vienas iš dažniausiai pasitaikančių gretutinių sutrikimų yra piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis, kuris nustatomas 15–71 proc. schizofrenija sergančių pacientų (Soyka ir kt., 1993; Kovasznay ir kt., 1997; Bersani ir kt., 2002). Praeities ir dabartinė socialinė

aplinka bei premorbidiniai asmenybės bruožai yra veiksniai, skatinantys piktnaudžiavimą psichoaktyviomis medžiagomis (Arndt ir kt., 1992). Gretutiniai sutrikimai gali pabloginti ligos eigą ir pasunkinti gydymą (Linszen ir kt., 1994).

### Etiologija

Schizofrenijos etiologija yra sudėtinga. Tyrimų metu bandyta nustatyti specifinių biologinių kintamųjų, tokių kaip genetiniai ir biocheminiai veiksniai bei nedideli morfologiniai smegenų pokyčiai, vaidmenį. Neurologinė raidos hipotezė teigia, kad schizofrenija yra prenataliniu arba perinataliniu periodu sutrikusio smegenų vystymosi rezultatas, tačiau specifiniai ankstyvojo vystymosi laikotarpio smegenų pažeidimai nėra identifikuoti, ir schizofrenijos patogenezė iki šiol nėra iki galo aiški (Marengo ir Weinberger, 2000). Genetiškai galima paaiškinti tik pusę schizofrenijos rizikos veiksnių, o prenatalinio ir perinatalinio laikotarpio komplikacijos sudaro 1–2 proc. visos rizikos (Gottesman ir Bertelsen, 1989).

Dėl šių priežasčių labiausiai paplitęs yra „pažeidžiamumo-streso-įveikos“ modelis (angl. *'vulnerability-stress-coping-model'*) (Nuechterlein ir Dawson, 1984). Ši koncepcija teigia, kad schizofrenijos simptomai pasireiškia tada, kai dėl pažeidžiamumo įveikos mechanizmai nesugeba susitvarkyti su stresiniais aplinkos veiksniais. Genetinės prigimties biologiniai pažeidžiamumo veiksniai sąveikauja su kompleksiniais fiziniiais, aplinkos ir psichologiniais pažeidžiamumo veiksniais. Dauguma biocheminių teorijų siejasi su „dopamino hipoteze“. Dopamino hipotezė teigia, kad, padidėjus šio neurotransmiterio sintezei arba padidėjus dopamino receptorių jautrumui tam tikroje smegenų srityje (mezolimbiniėje sistemoje), padidėja jaudrumas ir dėl to pasireiškia pozityvieji simptomai; o hipodopaminerginė frontaliųjų smegenų sričių būseną yra negatyviųjų simptomų atsiradimo priežastis (Sedval ir Farde, 1995). Šią hipotezę remia faktas, kad psichozės simptomai sėkmingai gydomi preparatais, blokuojančiais D<sub>2</sub> receptorių mezolimbiniėje sistemoje. Panašu, kad schizofrenijos patofiziologijoje dalyvauja ir kiti neurotransmiteriai, pvz., serotoninas ir glutamatas. Manoma, kad 5-HT<sub>2A</sub> serotonino receptorių ir selektyvus kai kurių dopamino receptorių potipių blokavimas yra tas mechanizmas, kuris lemia teigiamą atipinių (arba antros kartos) antipsichotikų poveikį gydant negatyviuosius simptomus (Möler, 2003).

### Būsenos įvertinimas prieš gydymą ir jo metu

Reikia reguliariai ir visapusiškai įvertinti paciento sveikatos ir socialinius poreikius, nepamirštant tokių sričių, kaip socialinis funkcionavimas ir gyvenimo kokybė. Kiekvienas pacientas prieš pradėdamas gydyti turi būti kruopščiai ištirtas; būtina žinoti išsamią psichiatrinę ir somatinių ligų anamnezę. Norint atvesti daugumą somatinių sutrikimų, kurie gali sukelti psichozes, būtina ištirti paciento somatoneurologinę ir psichikos būsenas. Reikia atlikti pagrindinius laboratorinius tyrimus: bendrą kraujo tyrimą, nustatyti elektrolitų, lipidų, gliukozės koncentracijas kraujyje, ištirti kepenų, inkstų, skydliaukės funkcijas; kada yra indikacijų – papildomai atlikti tyrimus, ar pacientas neserga AIDS, hepatitu ir sifiliu. Paprastai atliekamas ir šlapimo tyrimas, siekiant išsiaiškinti psichoaktyvių medžiagų vartojimą. Šie tyrimai turi dvejopą reikšmę: (1) gauti pradiniai laboratorinių tyrimų duomenys leidžia sekti jų pokyčius, pradėjus skirti psichotropinių vaistų; (2) tai padeda nustatyti ligas, kurių simptomai gali priminti schizofreniją, arba tas

ligas, kurios dažnai pasireiškia kartu su schizofrenija ir kurias nustačius reikalingos gydymo plano modifikacijos. Gali būti naudinga ištirti ir antipsichozinių medikamentų koncentracijas kraujyje, kad būtų galima žinoti, ar pacientas vartojo paskirtą vaistą. Esant tam tikroms aplinkybėms, vertėtų apsvarstyti ir kitų tyrimų tikslingumą (pvz., žmogaus choriono gonadotropino  $\beta$  subvieneto koncentraciją vaisingo amžiaus moterims). MRT arba KT kartu su elektroencefalografiniu (EEG) tyrimu turi būti atlikta visiems pacientams pirmojo epizodo metu arba kada nėra visiškai aiški klinika, arba kai įprastinių tyrimų metu gaunami normos ribų neatitinkantys rezultatai. Pacientus, sergančius širdies ligomis, reikia kruopščiai ištirti, ieškant anomalijų elektrokardiogramose (EKG), kadangi antipsichoziniai vaistai gali būti kardiotoksiški. Tokie duomenys turi įtakos pasirenkant vaistą. Neuropsichologiniai tyrimai paprastai nesuteikia naudingos informacijos diagnozuojant schizofreniją pasireiškus ūminei ligos fazei, tačiau po būsenos stabilizacijos jie yra naudingi įvertinant kognityvinį deficitą, o tai taip pat gali turėti įtakos gydymo planui. Neuropsichologinis įvertinimas būtinas ir kai kuriomis ypatingomis aplinkybėmis (pvz., prieš ir po gydymo EKT).

Ypatingą dėmesį reikia atkreipti į suicidines mintis, ketinimus ar planus, imperatyvinių haliucinacijų pasireiškimą. Esant įtarimui, kad pacientas gali nusizudyti, būtina imtis atsargumo priemonių, kadangi schizofrenija sergančių asmenų suicidinės mintys yra geriausias vėlesnio suicidinio bandymo prediktorius (Meltzer ir kt., 2003). Panašus įvertinimas būtinas ir vertinant tai, ar žmogus gali sužaloti kitą asmenį arba kitaip smurtauti (Buckley ir kt., 2003).

### *Ekonominės pasekmės, sveikatos apsaugos sistema ir stigmatizacija*

Schizofrenija – tai didžiulė našta pacientams ir jų artimiesiems. Ši liga pablogina gyvenimo kokybę, ypač dėl lėtinės negalios. Nustatyta, kad schizofrenija yra viena iš 30 dažniausių invalidumo priežasčių pasaulyje (Murray ir Lopez, 1997). 4–15 proc. schizofrenija sergančių žmonių nusizudo, o bendras schizofrenija sergančių žmonių mirtingumas yra maždaug 50 proc. didesnis negu bendroje populiacijoje (Brown ir kt., 2000). Daug išlaidų reikalauja ir schizofrenija sergančių suaugusių žmonių priežiūra: 5–6 proc. Anglijos nacionalinės sveikatos tarnybos (angl. *National Health Service*) biudžeto, skirto stacionariųjų pacientų priežiūrai, tenka schizofrenija sergantiems pacientams (Knapp, 1997). Apskaičiuota, kad schizofrenijai gydyti skiriama 2,5 proc. kasmetinių JAV išlaidų, skirtų sveikatos priežiūrai (Rupp ir Keith, 1993). Daugiau kaip 65 proc. schizofrenija sergančių pacientų po antro psichozinio epizodo tampa bedarbiais; šis faktas labai padidina netiesioginę ligos kainą (Guest ir Cookson, 1999). Schizofrenija sergantys žmonės patiria stigmatizaciją, todėl programų prieš šį reiškinį rėmimas yra viena iš svarbiausių schizofrenija sergančių žmonių bendruomenių ir sveikatos apsaugos organizacijų veiklos sričių (Gaebel ir Baumann, 2003). Labai svarbu yra sukurti sėkmingas kompleksines gydymo strategijas ir sumažinti ligos našta.

### *WFSBP rekomendacijų tikslas ir vartotojai*

Šios rekomendacijos yra skirtos visiems gydytojams, kurie tiria, diagnozuoja ir gydo schizofrenija sergančius pacientus, naudoti klinikinėje praktikoje. Dėl šios priežasties pateikiami naujausi įvairių su schizofrenija susijusių sričių (ypač gydymo

galimybių) tyrimų duomenys. Šių rekomendacijų tikslas – pagerinti gydymo kokybę, sumažinti nepriimtinių gydymo aspektų skaičių ir padėti gydytojams priimti klinikinius sprendimus. Nors šiose rekomendacijose, remiantis žinomais įrodymais, atiduodama pirmenybė tam tikriems gydymo metodams, gydytojas yra visiškai atsakingas už savo įvertinimą ir skiriamą gydymą. Šiose rekomendacijose daugiausia dėmesio skiriama biologiniams (somatiniams) suaugusiųjų gydymo metodams. Specifinis šių rekomendacijų tikslas – įvertinti farmakologinių preparatų vaidmenį gydant schizofreniją; specifinės psichologinės ir kito pobūdžio intervencijos aptariamos labai trumpai. Taip pat pateikiamas kitų somatinio gydymo metodų efektyvumo įvertinimas.

Rekomendacijas rengė autorių kolektyvas, jos skelbiamos suderinus su WFSBP schizofrenijos darbo grupe, kurią sudaro 37 tarptautiniai šios srities ekspertai.

### *Literatūros tyrimo ir duomenų gavimo metodai*

Rengiant rekomendacijas, naudotasi šiomis gairėmis, susitarimais ir šaltiniais:

- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (APA, 1997) ir American Psychiatric Association. Practice guidelines for the patients with schizophrenia, 2nd ed. (APA, 2004).
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Praxisleitlinien Psychiatrie und Psychotherapie: Schizophrenie (DGPPN, 1998); guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia (Kissling, 1991).
- National Institute for Clinical Excellence. Core Interventions in the Treatment of Schizophrenia, London (NICE, 2003) ir National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia (NICE, 2002).
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia, Draft only (RANZCP, 2003), ir Summary Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia (McGorry ir kt., 2003).
- Scottish Intercollegiate Guideline Network. Psychosocial Interventions in the Management of Schizophrenia (SIGN, 1998).
- Task Force of the World Psychiatric Association. The Usefulness and Use of Second-Generation Antipsychotic Medications-an Update (Sartorius ir kt., 2002).
- The Expert Consensus Guidelines Series. Optimizing Pharmacological Treatment of Psychotic Disorders (Kane ir kt., 2003).
- The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia (Marder ir kt., 2002).
- Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations (Lehman ir kt., 1998).
- World Health Organization. WHO Guide to Mental Health in Primary Care (WHO, 2000).
- The Cochrane Library, Meta-analyses on the efficacy of different drugs and interventions used in schizophrenia (2004 m. numeriai).

Apžvalgos, metaanalizės ir atsitiktinių imčių schizofrenijai

gydyti skirtų intervencijų klinikiniai tyrimai rasti paieškos duomenų bazėje MEDLINE metu (iki 2004 m. vasario mėn.), taip pat remtasi individualia šių rekomendacijų autorių bei WFSBP schizofrenijos darbo grupės narių klinicine patirtimi.

#### *Įrodymais pagrįsta rekomendacijų klasifikacija*

Įrodymai, rasti nagrinėjant literatūrą, buvo apibendrinti ir suskirstyti pagal galimą tendencingumą (Shekelle, 1999). Renigiant rekomendacijas neatsižvelgta į kasdienio gydymo kainą, kadangi vaistų kainos įvairiose šalyse yra skirtingos. Kiekviena gydymo rekomendacija buvo įvertinta ir aptarta, remiantis efektyvumu, saugumu, toleravimo ir pritaikomumo įrodymais. Pabrėžtina, kad rekomendacijos skirstytos atsižvelgiant į intervencijos veiksmingumą, o ne svarbumo lygį. Rekomendacijos hierarchine tvarka suskirstytos į keturis lygius (pagal egzistuojančių įrodymų patikimumo lygį):

*A lygis.* Gerai tyrimais pagrįsti įrodymai. Įrodymai gauti iš mažiausiai trijų pakankamai didelių su teigiamais rezultatais atsitiktinių imčių kontroliuojamų (dvigubai aklų) (AIDA) tyrimų. Be to, mažiausiai vienas iš šių trijų tyrimų gerai parengtas metodologiškai ir kontroliuojamas placebo.

*B lygis.* Šio lygio rekomendacijos grindžiamos pakankamai tyrimais pagrįstais įrodymais. Įrodymai gauti iš mažiausiai dviejų pakankamai didelių su teigiamais rezultatais atsitiktinių imčių dvigubai aklų tyrimų (AIDA) (du ar daugiau palyginamųjų tyrimų arba vienas palyginamasis ir vienas placebo kontroliuojamas tyrimas) arba iš vieno pakankamai didelio su teigiamais rezultatais atsitiktinių imčių dvigubai aklų tyrimo (palyginamojo arba placebo kontroliuojamo) ir mažiausiai vieno perspektyviojo pakankamai didelės apimties (mažiausia imtis – 50 dalyvių) atviro natūralistinio tyrimo.

*C lygis.* Rekomendacija paremta minimaliais tyrimais pagrįstais įrodymais. Įrodymai gauti iš mažiausiai vieno atsitiktinių imčių dvigubai aklų palyginamojo tyrimo ir vieno atviro tyrimo arba atvejų analizės (mažiausia imtis – 10 dalyvių) arba iš mažiausiai dviejų perspektyviųjų atvirų tyrimų arba atvejų analizių (mažiausia imtis – 10 dalyvių).

*D lygis.* Rekomendacijos paremtos mažiausiai vienu perspektyviuoju atviru tyrimu arba atvejų analize (mažiausia imtis – 10 dalyvių) ir patvirtintos ekspertų (šių rekomendacijų autorių ir WFSBP schizofrenijos darbo grupės narių).

*Nėra tyrimais pagrįstų įrodymų arba Gera klinikinė praktika (GKP).* Šiai kategorijai priklauso ekspertų patvirtinti teiginiai apie bendras gydymo procedūras ir principus.

#### *Schizofrenijos gydymo indikacijos ir tikslai*

Schizofrenija – heterogeniškas sutrikimas, kurio eiga bei padariniai būna įvairūs ir kuris paveikia daugelį paciento gyvenimo sričių. Gydant didžiąją dalį pacientų naudojami įvairūs metodai, taikomi tarpdisciplininio darbo principai siekiant šių tikslų: sumažinti ligos epizodų dažnumą, trukmę ir sunkumą; sumažinti bendrą sergamumą schizofrenija ir mirštamumą nuo šio sutrikimo; pagerinti paciento psichosocialinį funkcionavimą, savarankiškumą ir gyvenimo kokybę. Gydant schizofrenija sergantį pacientą reikia gerai jį pažinoti, žinoti jo/jos poreikius ir tikslus, konfliktus, gynybos bei įveikos mechanizmus, galimybes. Dėl to visi gydymo procese dalyvaujantys asmenys turi suprasti biologinius, tarpasmeninius, socialinius ir kultūros veiksnius, galinčius turėti įtakos paciento sveikimui. Pagrindiniai gydymo tikslai galėtų būti šie: paciento ir jo artimųjų

dalyvavimas gydymo procese, bendradarbiavimas su paciento artimaisiais, gydymo įstaigų bendradarbiavimas ir jų veiksmų koordinavimas bei integravimas tarpusavyje, neprofesionalios pagalbos bei savipagalbos sistemų įtraukimas. Papildomas svarbus profesinės veiklos tikslas – palengvinti sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumą schizofrenija sergantiems žmonėms. Po pradinio diagnozės nustatymo ir klinikinį bei psichosocialinių aplinkybių nustatymo reikia sudaryti ir pradėti vykdyti gydymo planą. Sudaryti planą – tai parinkti gydymo būdus, specifinę intervenciją (intervencijas) ir gydymo aplinką/vietą. Gydymo tikslai ir strategijos priklauso nuo ligos fazės ir sunkumo.

*Ūminės fazės gydymo metu* (ji trunka nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių, pagrindinis jos požymis – ūminės psichozės epizodas) siekiama sukurti terapinį kontaktą su pacientu ir jo šeima, išvengti su(si)žalojimo, sukontroliuoti sutrikusį elgesį, sumažinti negatyviųjų simptomų, psichozės ir su ja susijusių simptomų (pvz., ažitacija, agresija, afekciniai simptomai) intensyvumą, nustatyti ūminio epizodo manifestaciją lėmusius veiksnius bei pradėti juos koreguoti ir užtikrinti greitą paciento būklės grįžimą į geriausią funkcionavimo lygį. Kartais ūminės psichozės būsenos pacientai gali kelti grėsmę sau ir aplinkiniams. Tokiomis aplinkybėmis pirminės apžiūros metu sunku adekvačiai įvertinti paciento būseną. Dauguma antipsichotikų yra santykinai saugūs, todėl tokiais atvejais psichiatras gali pradėti gydyti reikiamu medikamentu (netgi tose šalyse, kuriose prievartinis vaistų skyrimas turi būti patvirtintas teismo sprendimu), o reikiamus tyrimus galima atlikti atsiradus galimybei.

*Stabilizacijos fazės* (paprastai trunkančios 3–6 mėn.) metu siekiama suteikti pacientui palaikymą, sumažinant atkryčio riziką, pagerinti paciento prisitaikymą prie bendruomenės gyvenimo, toliau siekti simptomų redukcijos bei remisijos įtvirtinimo ir skatinti sveikimo procesą. Jeigu paciento būseną pagerėjo vartojant tam tikrų vaistų, jų rekomenduojama vartoti mažiausiai 6 mėn. (APA (angl. *American Psychiatric Association*), 2004). Labai svarbu stengtis pašalinti ūminės fazės gydymo metu atsiradusius šalutinius poveikius ir koreguoti farmakologinį gydymą taip, kad šalutiniai poveikiai būtų minimalūs, kitaip pacientas gali nevertoti paskirtų vaistų ir gali įvykti atkrytis.

*Stabilios fazės* (ji trunka nuo kelių mėnesių iki kelerių metų) tikslai: užtikrinti simptomų remisiją ir kontrolę; siekti, kad pacientas/pacientė palaikytų ir gerintų savo funkcionavimo lygį ir gyvenimo kokybę; efektyviai gydyti atsinaujinusius simptomus ir atkryčius; tęsti šalutinių poveikių stebėjimą. Daugumai stabilios fazės pacientų rekomenduojama farmakologinį gydymą papildyti psichosocialinėmis intervencijomis – tai pagerina gydymo rezultatus. Pagrindiniai farmakologinių intervencijų tikslai esant stabiliai fazei – atkryčio prevencija ir paciento stabilios būsenos, leidžiančios jam gyventi kiek galima normaliau, užtikrinimas (palaikomasis gydymas ir atkryčio prevencija).

#### **Ūminės schizofrenijos fazės gydymas**

Pagrindiniai ūminės fazės gydymo tikslai: su(si)žalojimo išvengimas, sutrikusio elgesio kontrolė, greito grįžimo į geriausią funkcionavimo lygį užtikrinimas, kontakto su pacientu ir jo šeima sukūrimas, trumpalaikių bei ilgalaikų gydymo tikslų suformulavimas ir tinkamos paciento priežiūros bendruomenėje užtikrinimas (APA, 2004). Neatsižvelgiant į siūlomą gydymo tipą, būtina kaip galima anksčiau su pacientu užmegzti bendradarbiavimą, pasitikėjimą ir rūpestingumą pagrįstus santykius

(NICE (angl. *National Institute for Clinical Excellence*), 2002). Esant šiai fazei, psichosocialinėmis intervencijomis siekiama atriboti pacientą nuo per daug jaudinančių ar stresogeninių tarpasmeninių santykių, tokio tipo aplinkos ar gyvenimo įvykių ir skatinti atsipalaidavimą arba sumažinti susijaudinimą naudojant paprastą, aiškų, nedaugiareikšmių, nuspėjamą bendravimo stilių, sukuriant struktūruotą, nuspėjamą aplinką, skatinant tolerantiškus, mažai reikalavimų keliančius, palaikančius santykius su psichiatru ir kitais gydymo komandos nariais (DGPPN (vok. *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde*), 1998; APA, 2004). Pacientui turi būti suprantamu būdu paaiškinta jo ligos ir gydymo esmė. Pacientui reikia suteikti informaciją apie jam skiriamo vaisto terapinį poveikį ir galimus šalutinius poveikius (NICE, 2002). Psichiatras turi suprasti, kad paciento sutikimas vartoti paskirtų vaistų ir sugebėjimas suprasti informaciją apie jį priklauso nuo daugelio veiksnių: paciento kognityvinių sugebėjimų, ligos neigimo laipsnio ir nuo psichiatro pastangų įtraukti pacientą bei jo šeimą į bendradarbiavimą paremtą gydymo procesą (APA, 2004). Indikacijoms hospitalizacijai priskiriama paciento kelianti grėsmė sau arba aplinkiniams, nesugebėjimas pasirūpinti savimi, nuolatinės priežiūros poreikis ir tokie psichikos arba somatiniai sutrikimai, kurių ambulatorinis gydymas yra nesaugus arba neveiksmingas. Prievarinės hospitalizacijos indikuotinos tada, kada pacientas atsisako gulti į ligoninę ir situacija atitinka vietinės teisinės sistemos reikalavimus. Jei-  
gu ūminio epizodo metu įprastinė hospitalizacija nereikalinga, reikia apsvarstyti kitas galimas alternatyvas, tokias kaip dalinė hospitalizacija, globa namuose, šeimos krizės terapija, krizinė pagalba namuose ir palaikomasis gydymas bendruomenėje (APA, 2004). Ūminės fazės gydymo metu pagrindinis gydymo metodas – psichofarmakologinės (ir kitos somatinės) intervencijos; dėl to gydymas antipsichotikais (kaip būtina kompleksinio gydymo, atitinkančio paciento klininius, emocinius ir socialinius poreikius, dalis) turi būti pradėtas kaip galima anksčiau. Gydantis gydytojas ir pagrindinis paciento globėjas turi nuolat stebėti tiek gydymo pažangą, tiek vaisto toleravimą. Stebėjimas ypač svarbus tada, kada vienas antipsichotikas neseniai buvo pakeistas kitu (NICE, 2002).

### *Antipsichotikai*

Apie 50 m. antipsichoziniai medikamentai yra schizofrenijos gydymo pagrindas. Pagal savo cheminę sandarą antipsichoziniai vaistai, dažnai vadinami *neuroleptiniais preparatais*, sudaro heterogeninę psichoaktyvių vaistų (tokių kaip fenotiazinai, tioksanteni, butirofenonai, difenilbutilpiperidiniai, benzamidai, benzisoksazoliai ir dibenzazepinai) grupę. Jie vartojami ūminės schizofrenijos fazės metu, ilgalaikiam palaikomajam gydymui ir schizofrenijos atkryčio prevencijai.

### *Klasifikacija ir efektyvumas*

Įprastiniai, arba pirmos kartos, antipsichotikai (PKA) gali būti suskirstyti į didelės potencijos ir mažos potencijos neuroleptikus. Terapiškai veiksminga pirmosios kartos antipsichozinio medikamento dozė yra glaudžiai susijusi su medikamento afinitetu dopamino receptoriams (ypač  $D_2$ ) ir jo polinkiu sukelti EPS (Creese ir kt., 1976). Didelės potencijos APV turi didesnę afinitetą  $D_2$  receptoriams negu mažos potencijos; dėl šios priežasties efektyviai gydanti kliesdesius ir haliucinacijas didelės potencijos APV dozė yra daug mažesnė negu mažos

potencijos medikamentų. Šis dozių sąryšis gali būti išreikštas dozės ekvivalentu (pvz., 100 mg mažos potencijos antipsichotiko chlorpromazino turi tokį patį antipsichozinį poveikį, kaip ir 2 mg didelės potencijos antipsichotiko haloperidolio). Dozės ekvivalentas nesutampa su vaisto toleravimo ekvivalentu. Ši sąvoka turėtų būti vartojama tik kaip apibendrinimas, o ne tikslus kliniškas orientyras. Šalutiniai didelės potencijos preparatų poveikiai, pvz., EPS, yra pašalinami lengviau negu mažos potencijos antipsichotikų sukeliama sedacija ir ortostatinė hipotenzija; dėl šios priežasties yra sunku pasiekti terapiškai veiksmingas mažos potencijos antipsichotikų dozes.

Nustačius, kad efektyvus antipsichozinis preparatas klozapas nesukelia katalepsijos ir nėra antagonistiškas apomorfui, buvo atrasta nauja „atipinių“ antipsichotikų klasė. Kadangi tarp tipinių ir atipinių medikamentų egzistuoja vientisas kontinuumas, kuriame išsidėstę daugelis antipsichotikų, terminai *antros kartos antipsichotikai* (AKA) arba *naujos kartos antipsichotikai* (NKA) pasirodė esantys tinkamesni apibūdinti šiems vaistams, kurie, skiriami terapiškai veiksmingomis dozėmis, sukelia daug mažiau EPS nei įprastiniai antipsichotikai (Fleischhacker, 2002).

### *Pirmosios kartos antipsichotikai*

Dauguma tyrimų, įrodančių PKA (pvz., fenotiazinų) efektyvumą psichozės simptomams gydyti ūminės schizofrenijos atveju buvo atlikti 7-ą ir 8-ą XX a. dešimtmečiais. Šių tyrimų metu vienas ar keli antipsichoziniai medikamentai buvo lyginami arba su placebo, arba su raminamuoju preparatu. Beveik visų tyrimų rezultatai parodė, kad antipsichoziniai medikamentai veiksmingai gydo schizofreniją (NIH (angl. *National Institutes of Health*) *Psychopharmacologic Service Center Collaborative Study Group*, 1964). Apžvelgus daugiau kaip 100 tyrimų, paaiškėjo, kad didžiosios daugumos atsitiktinės imties tyrimų metu nustatytas PKA pranašumas, palyginti juos su placebo; taip pat paaiškėjo, kad, išskyrus mepaziną ir promaziną, visi preparatai buvo vienodai veiksmingi, nors skirtingų vaistų dozės, stiprumas ir sukeliama šalutiniai poveikiai tarpusavyje skyrėsi (Davis ir kt., 1989). PKA pranašumas, palyginti su placebo, buvo patvirtintas ir kitų apžvalgų, nagrinėjančių atsitiktinių imčių dvigubai aklus tyrimus, metu (Baldesarini ir kt., 1990; Kane ir Marder, 1993; Dixon ir kt., 1993). Cochrane ir NICE apžvalgos, kurių metu buvo analizuoti ir aukštos metodologinės kokybės AIDA tyrimai, nustatė, kad kai kurie (chlorpromazinas (Thornley ir kt., 2004), flupentiksolis (*Centre for Outcomes Research and Effectiveness, Systematic Review Flupentixol*, 2002), flufenazinas (*Centre for Outcomes Research and Effectiveness, Systematic Review Fluphenazine*, 2002), perazinas (Leucht and Hartung, 2004b), perfenazinas (*Centre for Outcomes Research and Effectiveness, Systematic Review Perphenazine*, 2002), pimozidas (Sultana ir McMonagle, 2004), sulpiridas (Soares ir kt., 2004), tiordiazinas (Sultana ir kt., 2004), trifluoperazinas (Marques ir kt., 2004) ir zuklopentiksolio acetatas (Fenton ir kt., 2004)), bet ne visi (pvz., benperidolis (Leucht ir Hartung, 2004a)) PKA savo efektyvumu yra panašūs į kitus įprastinius antipsichotikus ir yra veiksmingesni už placebo, pvz., chlorpromazinas, tiordiazinas ir trifluoperazinas; tik nedaug pranašesni yra pimozidas ir sulpiridas. Be to, nustatyta, kad PKA (pvz., šioje apžvalgoje – fenotiazinai) veiksmingai mažina psichozės simptomus



ilgalaikio gydymo metu bei sumažina atkryčių dažnį, palyginti su placebo (Davis, 1975).

Vartojant didelės potencijos pirmos kartos antipsichozinių preparatų yra didelė rizika, kad pasireikš EPS, vidutinė rizika – kad išsivystys sedacija, ir maža rizika, kad pasireikš ortostatinė hipotenzija, tachikardija ir anticholinerginiai bei antiadrenerginiai poveikiai.

Apžvelgus haloperidolio, kaip „pavyzdinio“ didelės potencijos PKA, vartojimą schizofrenijai gydyti, nustatytas jo trumpalaikis ir ilgalaikis terapinis poveikis, tačiau taip pat ir didelis šio vaisto polinkis sukelti EPS (Joy ir kt., 2004) (*įrodymų lygis A*).

Mažos potencijos pirmos kartos antipsichotikai rečiau sukelia EPS. Jų vartojant yra didelė sedacijos, ortostatinės hipotenzijos, tachikardijos ir anticholinerginių bei antiadrenerginių poveikių išsivystymo rizika. Dėl sedacijos ir ortostatinės hipotenzijos rizikos dozė reikia didinti po truputį. Apžvelgus chlorpromazino, kaip mažos potencijos PKA atstovo, efektyvumą (palyginti su placebo), patvirtintas nedidelis chlorpromazino pranašumas, vertinant bendrą rezultatą, tačiau didesnis tokių šalutinių poveikių, kaip sedacija, dažnumas (Thornley ir kt., 2004) (*įrodymų lygis A*).

#### *Antrosios kartos antipsichotikai*

Nepaisant išpuodingo PKA efektyvumo gydant pozityvius simptomus, šie vaistai tik iš dalies veiksmingai gydo negatyvius simptomus, kognityvinių funkcijų ir bendro funkcionavimo sutrikimus, gerina pablogėjusią gyvenimo kokybę. Be šių trūkumų, PKA taip pat sukelia sunkių šalutinių poveikių, ypač EPS ir subjektyvią disforiją; dėl to sumažėja vaistų toleravimas ir daugėja pacientų, nesilaikančių paskirto medikamentų vartojimo režimo, dalis. Šios problemos paskatino AKA atsiradimą. Šių vaistų pagrindinė savybė – rečiau sukeliami EPS, ypač vėlyvoji diskinezija. Be to, AKA efektyviau veikė negatyvius, kognityvinius ir depresijos simptomus, t.y. pasižymėjo platesniu klinikinio veiksmingumo spektru (Möler, 2000a, b). Vartojant AKA gali atsirasti tokių problemų, kaip gliukozės pasisavinimo ir lipidų metabolizmo sutrikimas bei svorio padidėjimas. Šiuos reiškinius sukelia ir kai kurie įprastiniai antipsichotikai, tačiau AKA atveju jie gali būti dar stipresni. Rekomendacijų rengimo metu daugelyje Europos šalių, Australijos ir JAV rinkose buvo aprobuoti šie AKA: amisulpridas, aripiprazolis, klozapinas, olanzapinas, kvetiapienas, risperidonas, ziprazidonas ir zotepinas. AKA vartojimo formos yra skirtingos. Visi minėti vaistai gaminami geriamosiomis tablečių arba dražečių formomis. Amisulpridas ir risperidonas yra išleidžiami skystos geriamosios formos, olanzapinas ir risperidonas – greitai tirpstančių tablečių, olanzapinas ir ziprazidonas – trumpo veikimo injekcijų į raumenis pavidalu ir risperidonas – ilgo veikimo injekcijos į raumenis forma.

Atliekant AKA efektyvumo, palyginti su placebo, metaanalizę (nagrinėti du AIDA risperidono tyrimai, du AIDA olanzapino tyrimai ir keturi AIDA kvetiapieno tyrimai), efektyvaus besąlyginio atsako dydis buvo apie 0,67 ir didesnis kaip 0,82 tęstinio matavimo atveju AKA naudai; padaryta išvada, kad terapinėmis dozėmis skiriami AKA yra statistiškai patikimai veiksmingesni už placebo (Woods ir kt., 2001). Teigiamas atsakas į placebo nagrinėtų tyrimų metu svyravo nuo 8 iki 58 proc.; iš dalies tai galima paaiškinti atsako apibrėžimais, vartotais at-

liekant skirtingus tyrimus. Šios apžvalgos metu buvo padaryta išvada, kad ziprazidono (analizės metu dar nepasirodžiusio rinkoje vaisto) efektyvumas yra didesnis nei placebo ir yra panašus į kitų AKA.

*AKA ir PKA efektyvumo palyginimas.* Iki šiol vyksta ginčai, ar AKA, kaip vaistų grupė, yra pranašesni už PKA gydant schizofreniją. Naujausios metaanalizės pateikė esminių naujienų, gautų AIDA tyrimų metu (Sartorius ir kt., 2002). Atliekant sisteminę apžvalgą ir metaregresinę AIDA tyrimų analizę, buvo nustatytas didelis tyrimų, lyginančių PKA ir AKA efektyvumą, rezultatų heterogeniškumas. Šį heterogeniškumą iš dalies galima paaiškinti skirtingomis PKA dozėmis. Kai PKA dozė buvo apie 12 mg/p. (arba ekvivalentiška), atipiniai antipsichotikai nebuvo veiksmingesni ir geriau toleruojami, tačiau sukeldavo mažiau EPS (Geddes ir kt., 2000). AIDA tyrimų, lyginančių PKA ir AKA bei skirtingų AKA veiksmingumą, metaanalizės metu buvo nustatyta, kad klozapinas, amisulpridas, risperidonas ir olanzapinas buvo veiksmingesni už PKA, zotepinas buvo nedaug veiksmingesnis už PKA, o kitų AKA aiškaus pranašumo nenustatyta (Davis ir kt., 2003). Tarpusavyje lyginant amisulprido, risperidono ir olanzapino veiksmingumą, skirtumų nenustatyta. Taip pat nenustatyta, kad haloperidolio dozės (arba visų PKA, su kuriais buvo lyginamas AKA efektyvumas, haloperidolio ekvivalento dozės) turėjo įtakos metaanalizės rezultatams. Apžvelgus tyrimus, nagrinėjančius olanzapino, risperidono, kvetiapieno ir sertindolio efektyvumą bei toleravimą, buvo nustatytas medikamentų pranašumas, palyginti su placebo (Leucht ir kt., 1999). Kvetiapieno ir sertindolio efektyvumas buvo panašus į haloperidolio, o olanzapinas ir risperidonas buvo šiek tiek pranašesni gydant visus schizofrenijos simptomus. Be to, olanzapinas ir risperidonas kiek efektyviau veikė negatyvius simptomus. Visi PKA rečiau sukeldavo EPS (EPS dažnumas buvo nustatomas pagal antiparkinsoninių vaistų vartojimo poreikį), palyginti su haloperidoliu. Buvo atlikta visų AIDA tyrimų, kurių metu buvo lygintas AKA ir mažos potencijos PKA (vienodos arba mažesnės potencijos, palyginti su chlorpromazinu) metaanalizė. Jos metu nustatyta, kad AKA, kaip medikamentų grupė, buvo šiek tiek veiksmingesni už mažos potencijos PKA; rezultatas praktiškai nepriklausė nuo palyginamojo medikamento dozės (Leucht ir kt., 2003). Taip pat buvo nustatyta, kad mažos potencijos PKA, vartojami mažesnėmis nei 600 mg/p. chlorpromazino ekvivalento dozėmis, gali sukelti EPS ne dažniau kaip AKA.

Priimtinausias gydymo būdas – monoterapija antipsichotiku, vartojant mažiausią veiksmingą dozę. Optimalią dozę kiekvienam pacientui nustato gydantis gydytojas. Rekomenduojamos dažniausiai vartojamų antipsichotikų dozės ūminei fazei gydyti pateikiamos 3 lentelėje.

#### *Farmakokinetika ir farmakogenetika*

*Pirmosios kartos antipsichoziniai medikamentai* gali būti skiriami peroraline, intravenine, trumpai veikiančia intramuskuline ir ilgai veikiančia intramuskuline formomis. Trumpai veikiančios intramuskulinės formos preparatai didžiausią koncentraciją serume pasiekia per 30–60 min. nuo suleidimo, tuo tarpu peroralinės formos medikamentai – per 2–3 val. po išgėrimo (Dahl, 1990). Dėl to raminamasis pirmosios kartos antipsichotikų poveikis gali prasidėti greičiau tada, kai vaistas skiriamas parenterine forma. Tačiau šis ažitaciją slopinan-

## Gydymo rekomendacijos

3 lentelė. Rekomenduojamos kai kurių geriamųjų antipsichotikų dozės ūminei fazei gydyti

Antipsichotikas	Pradinė dozė (mg/p.)	DI <sup>1</sup>	Rekomenduojama dozė 1-ojo epizodo atveju	Rekomenduojama dozė pakartotinio epizodo atveju	Maksimali dozė (mg/p.) <sup>2</sup>
<i>AKA</i>					
Amisulpridas	200	(1)–2	100–300	400–800	1200
Aripiprazolis	(10)–15	1	15–(30)	15–30	30
Klozapinas <sup>3</sup>	25	2–(4)	100–250	200–450	900
Olanzapinas	5–10	1	5–15	5–20	20
Kvetiapinas	50	2	300–600	400–750	750
Risperidonas	2	1–2	1–4	3–6–(10)	16
Ziprazidonas	40	2	40–80	80–160	160
Zotepinas	25–40	2–(4)	50–150	100–250	450
<i>PKA</i>					
Chlorpromazinas	50–150	2–4	300–500	300–1000	1000
Flufenazinas	0,4–10	2–3	2,4–10	10–20	20–(40)
Flupentiksolis	2–10	1–3	2–10	10–20	60
Haloperidolis	1–10	(1)–2	1–4	3–15	100
Perazinas	50–150	1–2	100–300	200–600	1000
Perfenazinas	4–24	1–3	6–36	12–42	56
Pimozidas	1–4	2	1–4	2–12	16
Zuklopentiksolis	2–50	1–3	2–10	25–50	75

<sup>1</sup> DI (dozavimo intervalas): rekomenduojamas paros dozės paskirstymas (1 – 1 k./p., 2 – 2 k./p. ir t.t.).

<sup>2</sup> Maksimali dozė, patvirtinta daugelyje šalių. Klinikinėje praktikoje kai kurių PKA skiriama ir didesnėmis dozėmis.

<sup>3</sup> Pirmojo epizodo metu klozapino paprastai neskiriama.

tis poveikis skiriasi nuo antipsichozinio, kuris gali pasireikšti po kelių dienų ar savaitių. Skystos peroralinės vaistų formos paprastai absorbuojamos geriau ir greičiau nei tabletės ir dažnai didžiausia koncentracija serume susidaro per tą patį laiką, kaip ir intramuskulinės medikamentų formos. Fenotiazinai yra stiprūs P450 citochromo fermento CYP2D6 inhibitoriai ir dėl to gali pabloginti šios izoformos substratų eliminaciją. Zuklopentiksoli metabolizuoja CYP2D6, o haloperidolį – CYP2D6, CYP1A4 ir CYP3A4 fermentai (Spina ir kt., 2003).

*Antrosios kartos antipsichotikų* farmakokinetika panaši į PKA. AKA peroralinės formos yra greitai ir visiškai rezorbuojamos; jie neretai yra ekstensyviai metabolizuojami pirmos hepatinio metabolizmo fazės metu (Burns, 2001). Didžiausia koncentracija plazmoje susidaro po 1–10 val. Atipiniai preparatai yra labai lipofiliški, jų didelė dalis susijungta su baltymais, ir jie turi savybę kauptis smegenyse bei kituose audiniuose. AKA didžiąja dalimi yra metabolizuojami kepenyse, daugiausia – citochromo P450 fermentų. Tyrimų *in vitro* metu AKA terapinės dozės tik nedaug blokuo CYP izofermentus, todėl galima manyti, kad šie vaistai nedaro įtakos kartu skiriamų medikamentų pasišalinimui (Spina ir kt., 2003). Dėl didelių individualių biotransformacijos procesų skirtumų ir kai kurių sunkiai išmatuojamų metabolitų poveikio koreliacija tarp dozės, koncentracijos serume ir klinikinių poveikių dažniausiai yra maža (Burns, 2001).

Nustatytos vaistų tarpusavio sąveikos, kurios gali būti kliniškai reikšmingos pacientams, gydomiems PKA ir AKA (APA, 2004). Kartu su antipsichotikais skiriant vaistų, kurie blokuoja arba sąveikauja su citochromo P450 fermentais (pvz., heterocikliniai antidepresantai, kai kurie β blokatoriai, cimetidinas, kofeinas, eritromicinas, fluvoksaminas, fluoksetinas, paroksetinas, sertralinas), gali labai padidėti antipsichotiko koncentracija

plazmoje ir tokių šalutinių poveikių, kaip sedacija, hipotenzija ir EPS, tikimybė; CYP fermentų induktoriai (pvz., fenitoinas, nikotinas, rifampicinas) gali labai sumažinti antipsichotiko koncentraciją. Barbitūratai ir karbamazepinas, veikdami per CYP fermentus, sumažina antipsichotiko koncentraciją plazmoje ir kartu – jo terapinį poveikį. Metimas (arba pradėjimas) rūkyti ypač smarkiai veikia klozapino koncentraciją.

Daugiau informacijos apie AKA farmakokinetines savybes (Prior ir Bake, 2003; Raggi ir kt., 2004) pateikiama 4 lentelėje.

Svarbiausi *farmakogenetiniai* šios temos aspektai – skirtingi citochromo P450 fermentų genotipai, skirtingai veikiančys vaistų metabolizmą. Šiuo aspektu ypač išsiskiria fermentas CYP2D6 – nustatyta 70 ar net daugiau jo genetinių variantų, lemiančių sumažėjusį, normalų ar padidėjusį fermento veiklumą; dėl šių variacijų fermento veiklumas gali skirtis net iki 1000 kartų (Albers ir Ozdemir, 2004). CYP2D6 fermento iš viso nėra arba jo veiklumas labai nedidelis 5–8 proc. baltųjų ir 1–5 proc. afroamerikiečių bei azijiečių; tokie individai vadinami „blogais metabolizuojuojais“ (angl. *poor metabolisers*) (APA, 2004). Dėl šios priežasties gali pakilti vaistų, kuriuos metabolizuoja CYP2D6 (pvz., risperidono), koncentracija kraujyje ir pasireikšti šalutinių poveikių, netgi skiriant šių medikamentų terapinėmis dozėmis. Yra žinomas ir priešingas fenomenas – ypač greitai metabolizuotojai, turintys daug CYP2D6 geno kopijų. Tokiems žmonėms terapinis vaisto poveikis iki galo nepasireiškia, todėl jie dažnai įtariami gydytojų nurodymų nevykdymu arba priskiriami prie sergančiųjų rezistentiška ligos forma (Albers ir Ozdemir, 2004).

### Šalutiniai poveikiai

Skirtingų vaistų polinkį sukelti vienus ar kitus šalutinius poveikius dažnai galima nuspėti žinant receptorių, prie kurių jie jungiasi. Kai kurie šalutiniai poveikiai kyla dėl poveikio

4 lentelė. Kai kurių antipsichotikų farmakokinetinės savybės

Vaistas	Maksimali koncentracija plazmoje (val.)	Eliminacijos pusperiodis (val.)	CYP fermentai*
<i>PKA</i>			
Chlorpromazinas	2–4	30	1A2, 2D6, 3A4
Haloperidolis	3–6	14–20	2D6, 3A4
<i>AKA</i>			
Amisulpridas	1–3	12–20	?
Aripiprazolis	3–5	75–146 (94)	2D6, 3A4
Klozapinas	1,5–3,6	16–23	1A2, 3A4, (2C19, 2D6)
Olanzapinas	5–8	21–54	1A2, (2C19, 2D6)
Kvetiapinas	1,0–1,8	6,8	3A4
Risperidonas	0,8–1,4	3,6	2D6, (3A4)
Ziprazidonas	3,8–5,2	3,2–10	3A4, (1A2, 2D6)
Zotepinas	2,8–4,5	8–16 (12)	3A4, (1A2, 2D6)

\*Antrinės svarbos fermentai pateikiami skliausteliuose (Burns, 2001; papildyta).

centrinės nervų sistemos receptoriams (pvz., EPS, hiperprolaktinemija, sedacija), kiti – dėl poveikio receptoriams, esantiems už centrinės nervų sistemos ribų (pvz., vidurių užkietėjimas, hipotenzija), trečių patofiziologija nėra visiškai aiški (pvz., svorio padidėjimas, hiperglikemija). Tiek PKA, tiek AKA gali sukelti neurologinius šalutinius poveikius (ūminius ir lėtinius EPS, piktybinį neurolepsinį sindromą), sedaciją, šalutinius poveikius širdies ir kraujagyslių sistemai (hipotenziją, tachikardiją ir laidumo sutrikimus), anticholinerginius bei antiadrenerginus šalutinius poveikius, svorio padidėjimą, gliukozės bei lipidų metabolizmo sutrikimus ir seksualinės funkcijos sutrikimus. Visų šalutinių poveikių dažnumas ir stiprumas priklauso nuo vaisto klasės, specifinių atskiro vaisto savybių, neretai ir nuo dozės. 5 lentelėje pateikiama kai kurių svarbių šalutinių poveikių, kuriuos sukelia AKA ir haloperidolis, dažnumo apžvalga. 6 lentelėje pateikiamos šalutinių poveikių stebėsenos rekomendacijos.

#### Neurologiniai šalutiniai poveikiai

**Ekstrapiramidiniai šalutiniai poveikiai.** Juos galima suskirstyti į ūminius ir lėtinius. Ūminiai ekstrapiramidiniai šalutiniai poveikiai paprastai pasireiškia per pirmąsias antipsichotiko vartojimo dienas ar savaites. Jie priklauso nuo vaisto dozės ir išnyksta nutraukus medikamento vartojimą arba sumažinus jo dozę (Goetz ir Klawans, 1981). Ūminę distoniją paprastai sukelia stiprus PKA (nors yra duomenų ir apie AKA, pvz., risperidono (Rupniak ir kt., 1986), sukeliamą ūminę distoniją), ji dažniau pasireiškia jauniems vyriškos lyties pacientams. *Antipsichotikų sukeltas parkinsonizmas* pasireiškia 10–80 proc. pacientų (priklauso nuo populiacijos ir dozės), gydomų stipriais PKA (Bolini ir kt., 1994). *Akatizija* pasireiškia vidutiniškai 20–25 proc. PKA gydomų pacientų (Braude ir kt., 1983; Greb, 1995). *Vėlyvosios diskinezijos* (VD) simptomų gali išlikti ir nutraukus medikamento vartojimą; šis šalutinis poveikis išsivysto 4–8 proc. pacientų per gydymo tipiniais antipsichotikais metus (Glazer, 2000). Po 4 m. gydymo stipriais PKA vėlyvoji diskinezija išsivysto maždaug 20 proc. pacientų; šis dažnumas yra didesnis (iki 50 proc.) tarp senyvo amžiaus pacientų (Fenton, 2000; Glazer, 2000; Jeste, 2000). Šio šalutinio poveikio rizikos veiksniai yra amžius, moteriška lytis, vaistų sukelti parkinsonizmo simptomai, cukrinis diabetas, afektiniai sutrikimai, didesnė

antipsichotiko dozė ir ilgesnė gydymo trukmė (Morgenstern, 1993). Vartojami terapinėmis dozėmis AKA sukelia mažiau EPS negu PKA; vartojant AKA vėlyvosios diskinezijos išsivystymo rizika yra daug mažesnė negu vartojant PKA (Leucht ir kt., 1999; Correll ir kt., 2004). Tyrimai rodo, kad klozapino (ir galbūt kvetiapino) sukeliami EPS nepriklauso nuo šių vaistų dozės (Buchanan ir kt., 1995; Cheer ir Wagstaff, 2004).

**Piktybinis neurolepsinis sindromas.** Piktybiniam neurolepsiniam sindromui (PNS) būdingi šie simptomai: distonija, rigidiškumas, karščiavimas, autonominės nervų sistemos nestabilumo požymiai (pvz., tachikardija), delyras, mioglobulinurija, padidėjusi kreatininezės koncentracija, leukocitozė ir padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas. PNS dažnumas nėra aiškus. Greičiausiai jis pasireiškia mažiau nei 1 proc. PKA gydomų pacientų (Adityanjee ir kt., 1999) ir yra dar retesnis AKA gydomiems pacientams (Caroff ir kt., 2000). PNS rizikos veiksniai yra ūminis sujaudinimas, jaunas amžius, vyriška lytis, anksčiau nustatytas neurologinis sutrikimas, somatinė liga, dehidracija, greitas antipsichotiko dozės didinimas, stiprių vaistų ir intramuskulinių preparatų skyrimas (Pelonero ir kt., 1998).

**Traukuliai.** Traukuliai vidutiniškai pasireiškia 0,5–0,9 proc. antipsichotikais gydomų pacientų (Devinsky ir kt., 1991). Klozapinas siejamas su didžiausia šio šalutinio poveikio išsivystymo rizika, tiek vienkartinė (apie 3 proc.), tiek kumuliatyvia (apie 10 proc.) per 4 gydymo metus (Devinsky ir kt., 1991; Buchanan ir kt., 1995). Panašu, kad traukulių išsivystymo vartojant klozapino rizikos veiksniai yra medikamento dozė ir jos didinimas gydymo pradžioje (Devinsky ir kt., 1991). Literatūroje aprašomi ir nuo dozės priklausomi (atitinkamai 7–17 proc.) zotepino sukeltų traukulių atvejai (Hori ir kt., 1992).

**Kognityviniai šalutiniai poveikiai.** Antipsichoziniai medikamentai gali efektyviai pagerinti schizofrenija sergančiųjų kognityvines funkcijas, tačiau atminties ir kognityviniai sutrikimai yra galimi psichofarmakoterapijos šalutiniai poveikiai. Jie yra daugiausia susiję su anticholinerginiu antipsichotikų poveikiu ir su anticholinerginių preparatų (pvz., biperidono) vartojimu. Vaistų sukelti kognityviniai sutrikimai dažniau pasireiškia skiriamais tipiniais antipsichozinių medikamentų (Buchanan ir kt., 1994; Keefe ir kt., 1999; Purdon ir kt., 2000; Harvey ir Keefe, 2001; Bilder ir kt., 2002; Green ir kt., 2002; Velligan ir kt., 2002).

# Gydymo rekomendacijos

5 lentelė. Kai kurie šalutiniai dažniausiai vartojamų antipsichotikų poveikiai

Šalutinis poveikis	Antipsichoziniai medikamentai							
	Haloperidolis	Amisulpridas	Klozapinas	Olanzapinas	Risperidonas	Kvetiapinas	Ziprazidonas	Aripiprazolis
Akatizija/parkinsonizmas	+++	0 - +	0	0 - +	0 - ++	0 - +	0 - +	+
Vėlyvoji diskinezija	+++	(+)	0	(+)	(+)	?	?	?
Traukuliai	+	0	++	0	0	0	0	(+)
QT intervalo pailgėjimas	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	0 (?)
Gliukozės apykaitos sutrikimai	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	0
Lipidų apykaitos sutrikimai	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	0
Vidurių užkietėjimas	+	++	+++	++	++	+	0	0
Hipotenzija	++	0	(+)	(+)	++	++	+	+
Agranulocitozė	0	0	+	0	0	0	0	0
Svorio padidėjimas	+	+	+++	+++	++	++	0 - +	+
Prolaktino koncentracijos padidėjimas	+++	+++	0	(+)	++	(+)	(+)	0
Galaktorėja	++	++	0	0	++	0	0	0
Dismenorėja/amenorėja	++	++	0	0	++	(+)	0	0
Sedacija	+++	0 - (+)	+++	+ - ++	+	++	0 - (+)	0
Piktybinis neurolepsinis sindromas	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	?	(+)

*Pastaba:* informacija apie šalutinių poveikių sunkumą ir dažnumą gauta iš vaistų gamintojų kompanijų, JAV Maisto ir vaistų administracijos (angl. *FDA, Food and Drug Administration*), papildomos literatūros ir kitų rekomendacijų (*APA, 2004*).

0 – nėra rizikos; (+) – labai retai, gali nesiskirti nuo placebo; +- retai (mažiau nei 1 proc.); ++ – kartais (mažiau 10 proc.); +++ – dažnai (daugiau 10 proc.); ? – negalima pateikti informacijos, kadangi trūksta duomenų.

\*Svorio padidėjimas per 6–10 sav.: + – nedidelis (0–1,5 kg); ++ – vidutinis (1,5–3 kg); +++ – (daugiau nei 3 kg).

6 lentelė. Pacientų, gydomų antros kartos antipsichotikais, stebėjimo rekomendacijos\*

	Prieš pradedant gydyti	Po 4 sav.	Po 8 sav.	Po 12 sav.	Kas 4 mėn.	Kas 1 m.
Anamnezė/paveldimumas	X					
Svoris (KMI)	X	X	X	X	X	X
Juosmens apimtis	X					X
Arterinis kraujo spaudimas	X	X		X		X
Gliukozės koncentracija kraujo plazmoje (nevalgius)	X			X		X
Lipidų frakcijos (nevalgius)	X			X		X
Bendras kraujo tyrimas	X	X		X		X
EKG	X					

KMI – kūno masės indeksas; EKG – elektrokardiograma.

\*Atsižvelgiant į klinikinę būklę, gali būti reikalingi ir dažnesni įvertinimai.

*Pastaba:* duomenys paimti daugiausia iš Amerikos diabeto asociacijos ir Amerikos psichiatrų parengto leidinio „Diabetes Care“. – 2004, 27, p. 596–601.

**Sedacija.** Sedacija yra dažnai pasitaikantis PKA grupės ir keletu AKA vaistų sukiamas šalutinis poveikis. Jis gali būti susijęs su minėtų vaistų antagonistiniu poveikiu histaminerginiams, adrenergininiams ir dopaminerginiams receptoriams (Kinon ir Liberman, 1996). Sedaciją dažniau sukelia silpni tipiniai antipsichotikai ir klozapinas. Stipriausia sedacija būna pradinėse gydymo fazėse, kadangi, tęsiant gydymą, daugumai pacientų išsivysto tolerancija sedaciniam poveikiui.

*Nutukimas ir svorio padidėjimas*

Žmonės, sergantys schizofrenija, yra labiau linkę nutukti ar priaugti svorio negu bendra populiacija (Marden ir kt., 2004).

Padidėjęs svoris, veikdamas kartu su kitais rizikos veiksniais (pvz., rūkymu, mažu fiziniu aktyvumu, diabetu ir hiperlipidemija), padidina sergamumą ir mirštamumą nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų. Kartu su gyvenimo būdo veiksniais (nesubalansuota dieta, fizinio aktyvumo trūkumu), gydymas PKA ir AKA gali turėti įtakos svorio padidėjimui (Marder ir kt., 2004). Svorio padidėjimą gydant neuroleptikais sukelia daugelis priežasčių. Kaip rodo metaanalizės duomenys, labiausiai kūno svorį didina klozapinas ir olanzapinas, kiek mažiau – risperidonas, o ziprazidonas kūno svoriui įtakos beveik neturi (Allison ir kt., 1999). Šiam šalutiniam poveikiui turi būti skiriamas reikiamas

dėmesys, kadangi jis daro įtaką gydytojo nurodymų vykdymui, turi pasekmių fizinei sveikatai, mirtingumui ir gyvenimo kokybei (Allison ir kt., 2003). Dėl šių priežasčių gydytojai turėtų atkreipti pacientų ir jais besirūpinančių asmenų dėmesį į antsvorio įtaką sveikatai bei paskatinti pacientus patiems sekti savo svorį. Kūno masės indeksas (KMI) ir juosmens apimtis yra geri rizikos indikatoriai (Marder ir kt., 2004).

#### *Metaboliniai šalutiniai poveikiai*

*Cukrinis diabetas (CD).* Yra duomenų, kad schizofrenija yra nepriklausomas gliukozės tolerancijos sutrikimo išsivystymo rizikos veiksnys (tai savo ruožtu yra gerai žinomas 2 tipo CD išsivystymo rizikos veiksnys), neatsižvelgiant į tai, ar gydoma antipsichoziniais medikamentais (Bushe ir Holt, 2004; Ryan ir kt., 2003). Panašu, kad schizofrenijos ir CD tarpusavio sąveika yra daugiareikšmis fenomenas, nulemtas genetinių ir aplinkos veiksnių. CD išsivystymui turi reikšmės daugelis veiksnių; be endokrinių streso reguliavimo sistemų (pvz., pogumburio-hipofizės-antinksčių ašis), CD išsivystymui turi įtakos ir su gyvenimo būdu susiję rizikos veiksniai – nevisavertė mityba, nutukimas, nepakankamas fizinis aktyvumas (Dina, 2004; Marder ir kt., 2004). Farmakoepidemiologinių tyrimų rezultatai rodo, kad CD dažniau susergera asmenys, gydomi atipiniais antipsichotikais, negu tie, kurie antipsichotikų nevalo, arba tie, kurie yra gydomi PKA (Haddad, 2004). Tyrimai, kuriais siekta išsiaiškinti, ar skirtingų antipsichotikų ryšys su CD išsivystymu yra skirtingas, vienareikšmių rezultatų nedavė (Koro ir kt., 2002a; Wirshing ir kt., 2002; Bushe ir Leonard, 2004; Haddad, 2004). Nepaisant to, didžiausią CD riziką sukeliančiais preparatais yra laikomi klopazinas ir olanzapinas (Marder ir kt., 2004). Dėl to visiems pacientams, prieš pradėdant skirti naujo antipsichotiko, reikia išmatuoti gliukozės koncentraciją plazmoje (nevalgius). Kaip alternatyvų indikatorių galima vartoti ir gliukotą hemoglobiną (HbA<sub>1c</sub>) (Marder ir kt., 2004). Pacientams ir jų globėjams turi būti suteikta informacija apie CD simptomus. Būtina reguliariai tirti pacientus, ar neatsiranda CD simptomų, laikantis geros klinikinės praktikos standartų.

*Hiperlipidemija.* Retrospektyviųjų tyrimų ir farmakoepidemiologinių tyrimų metu nustatyta, kad, gydant pacientus tam tikrais antipsichotikais (olanzapinu ir klopazinu), lipidų koncentracija padidėja daug daugiau negu gydant kitais medikamentais (pvz., haloperidoliu, kvetiapinu, risperidonu) (Koro ir kt., 2002b; Wirshing ir kt., 2002). Hiperlipidemijos, kaip ir CD, išsivystymą nulemia daug veiksnių; hiperlipidemija yra susijusi su nutukimu ir gyvenimo būdo rizikos veiksniais, pvz., nevisaverte mityba ir fizinio aktyvumo stoka. Padidėjusios trigliceridų ir cholesterolio koncentracijos yra susijusios su padidėjusia koronarines širdies ligos (įskaitant išeminę širdies ligą ir miokardo infarktą) išsivystymo rizika. Dėl šios priežasties reikia sekti bendro cholesterolio, mažo ir didelio tankio cholesterolio (MTCh ir DTCh frakcijų) bei trigliceridų koncentracijas (Marder ir kt., 2004). Jeigu MTCh koncentracija yra didesnė nei 3,25 mmol/l, pacientas turi būti konsultuojamas gydytojo terapeuto, sprendžiant klausimą, ar reikia pradėti gydyti cholesterolio koncentraciją mažinančiu vaistu.

#### *Hiperprolaktinemija ir seksualinė disfunkcija*

Antipsichotikai, ypač PKA, amisulpridas ir risperidonas, blokuodami dopamino D<sub>2</sub> receptorius, gali sukelti hiperprolaktinemiją (Mota ir kt., 2003; Marder ir kt., 2004). Hiperprolak-

tinemija moterims gali sukelti galaktorėją, menstruacijų ciklo sutrikimus, seksualines disfunkcijas, o vyrams – galaktorėją ir ginekomastiją (Dickson ir Glazer, 1999). Prolaktino koncentracija plazmoje gali išlikti padidėjusi iki 2 sav. po to, kai nutraukiamas gydymas įprastiniais antipsichotikais peroraliai ir iki 6 mėn. – nutraukus gydymą depo preparatais (Cutler, 2003). AKA tyrimai parodė, kad laikinai padidėjusi prolaktino koncentracija paprastai normalizuojasi per kelias dienas (išskyrus amisulpridą ir risperidoną) (Marder ir kt., 2004). Vaistų poveikis dopaminerginei, adrenerginei, cholinerginei ir serotoninerginei sistemoms gali sukelti seksualinę disfunkciją; neretai yra sunku atskirti ligos ir vaistų sukeltus seksualinės funkcijos sutrikimus (Baldwin ir Birtwistle, 1997; Fortier ir kt., 2000). Yra duomenų, kad periferinių  $\alpha$  adrenerginų receptorių blokavimas gali sukelti priapizmą (Cutler, 2003). Tyrimų metu nustatyta, kad iš AKA grupės preparatų klopazinas, olanzapinas ir ziprazidonas tik nedaug ar vidutiniškai didina prolaktino koncentraciją (Cutler, 2003), o kvetiapinas prolaktinemijos iš viso nesukelia (Arvanitis ir kt., 1997). Nėra nustatyta aiškaus sąryšio tarp prolaktino koncentracijos padidėjimo ir seksualinės disfunkcijos (Aizenberg ir kt., 1995; Kleinberg ir kt., 1999). Tyrėjai iki šiol nesutaria, ar hiperprolaktinemija padidina krūties vėžio riziką, – tyrimų rezultatai iki šiol nedavė vienareikšmio atsakymo (Marder ir kt., 2004). Yra hipotezių, kad hiperprolaktinemija gali sukelti osteoporozę, slopindama lytinių steroidų gamybą.

#### *Šalutiniai poveikiai širdies ir kraujagyslių sistemai*

*Hipotenzija ir ortostatinė hipotenzija* yra susijusi su  $\alpha$  adrenerginiais antipsichozinių medikamentų poveikiu; dėl to šiuos poveikius ypač dažnai sukelia mažos potencijos tipiniai antipsichoziniai medikamentai ir kai kurie AKA, pvz., klopazinas (Buchanan ir kt., 1995; APA, 2004). Pacientai, kuriems pasireiškia sunki ortostatinė hipotenzija, turi būti įspėti nesistoti greitai ir be pagalbos, kadangi krisdami (ypač senyvo amžiaus) neretai susilaužo šlaunikaulį, patiria kitų traumų. Ortostatinės hipotenzijos komplikacijų riziką sumažina lėtas dozės titravimas (pradedant nuo mažos) ir ortostatinės hipotenzijos požymių stebėseną. *Tachikardija* ypač dažnai pasireiškia, jeigu pacientui buvo anksčiau diagnozuota širdies liga. Tachikardiją gali sukelti antipsichozinių medikamentų anticholinerginis poveikis, tačiau ji taip pat gali būti ir ortostatinės hipotenzijos pasekmė. Tachikardija, sukeliama anticholinerginio vaisto poveikio, kuri nėra susijusi su ortostatiniais kraujo spaudimo pokyčiais, gali pasireikšti iki 25 proc. klopazinu gydomų pacientų (APA, 2004). EKG atsispindintys kardiologiniai antipsichotikų šalutiniai poveikiai: QTc intervalo pailgėjimas, pakitę T danteliai, padidėję U danteliai ir paplatėjęs QRS kompleksas (Haddad ir Anderson, 2002). Sveikų žmonių vidutinė QTc intervalo trukmė yra apie 400 ms. *QTc intervalo pailgėjimas* (QTc trukmė daugiau nei 500 ms) yra susijęs su padidėjusia *torsades de pointes* rizika ir perėjimu į skilvelių virpėjimą (Glassman ir Bigger, 2001). Visi antipsichotikai (skirtingu dažnumu) gali sukelti nuo dozės priklausomus šalutinius poveikius širdžiai. Tarp PKA šiuo aspektu ypač išsiskiria fenotiazinų grupės tricikliniai neuroleptiniai preparatai (pvz., chlorpromazinas, prometazinas, perazinas ir ypač tiordiazinas) ir pimozidas. Intraveniniu būdu didelėmis dozėmis skiriamas haloperidolis yra susijęs su padidėjusia QTc pailgėjimo išsivystymo rizika (Al Khatib ir kt., 2003). Iš AKA QTc intervalą smarkiai pailginti gali sertindolis ir ziprazidonas (Glassman ir Bigger, 2001; Marder ir kt., 2004). Prieš prade-

dant gydyti tioridazinu, mezoridazinu ir pimozidu bei kiekvieną kartą, kada yra didinama šių antipsichotikų dozė, yra būtina EKG stebėseną. Tos pačios rekomendacijos taikomos ir ziprazidonui, jeigu nustatyti kardiologiniai rizikos veiksniai (žinoma širdies liga, įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, anksčiau buvę alpimo epizodai, staigios artimųjų mirtys jauname amžiuje). Esant šioms rizikos veiksniams, tioridazino, mezoridazido ir pimozido skirti negalima (Marder ir kt., 2004). Gydymas dviem antipsichotikais arba vienu antipsichotiku ir papildomu medikamentu gali padidinti šalutinių poveikių širdžiai (pvz., QTc intervalo pailgėjimo) išsivystymo riziką. Atskirų klinikinių atvejų analizė rodo, kad, vartojant klozapino, gali išsivystyti miokarditas; rizika svyruoja nuo 1 iš 500 iki 1 iš 10000 gydomų pacientų (Killian ir kt., 1999; Warner ir kt., 2000; La Grenade ir kt., 2001). Jeigu yra įtarimų, kad pacientas serga miokarditu, klozapino vartojimą būtina iš karto nutraukti ir pacientą skubiai nusiųsti pas specialistą (Marder ir kt., 2004).

### *Kiti šalutiniai poveikiai*

*Hematologiniai šalutiniai poveikiai*, tokie kaip leukopoezės inhibicija, gydant chlorpromazinu pasireiškia kaip gerybinė leukopenija (iki 10 proc.) ir kaip agranulocitozė (maždaug 0,3 proc. pacientų) (APA, 2004). Gydant klozapinu agranulocitozė (diagnozuojama, kai bendras neutrofilų skaičius yra mažesnis nei 500/mm<sup>3</sup>) išsivysto 0,05–2,0 proc. pacientų per vienerius gydymo metus (Buchanan ir kt., 1995). Kadangi agranulocitozės išsivystymo rizika yra didžiausia per pirmuosius 6 gydymo mėnesius, šiuo laikotarpiu yra būtina kartą per savaitę matuoti leukocitų ir neutrofilų skaičių. Panašu, kad po 18 sav. agranulocitozės rizika labai sumažėja (manoma, kad iki 3 iš 1000 pacientų), todėl tada kraujo tyrimų dažnumą galima sumažinti iki vieno karto per 2–4 sav. Bendras leukocitų skaičius gydant klozapinu turi išlikti didesnis nei 3000/mm<sup>3</sup>, o neutrofilų – daugiau nei 1500/mm<sup>3</sup>. Pradėjus palaikomąjį gydymą, pacientus reikia informuoti, kad, pajutę bet kokius infekcijos požymius (pvz., gerklės skausmą, karščiavimą, bendrą silpnumą ar mieguistumą), jie iš karto kreiptųsi į gydytoją.

*Alerginiai ir dermatologiniai šalutiniai poveikiai*, įskaitant ir fotosensibilizaciją, pasitaiko gana dažnai, tačiau dažniausiai – vartojant silpnų fenotiazinų grupės vaistų. Pacientams patartina per daug nebūti saulėkaitoje ir naudoti apsaugines kosmetikos priemones (APA, 2004). *Hepatinių šalutinių poveikių*, pvz., padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, gali atsirasti vartojant daugelį antipsichotikų, tačiau tokie poveikiai paprastai yra besimptomiai. Stiprus hepatotoksiškumas arba cholestazinė gelta pasitaiko ypač retai, dažniausiai vartojant silpnų fenotiazinų (APA, 2004). Kai kurių tyrimų metu nustatytas grįžtamas, paprastai nedidelis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas vartojant olanzapino (Beasley ir kt., 1996a). Gydant antipsichotikais gali pasireikšti ir *oftalmologinių šalutinių poveikių* dėl pigmento kaupimosi akies lęšiuje ir ragenoje, retinopatijos, ragenos edema, akomodacijos sutrikimų ir glaukoma. Norint išvengti pigmentinės retinopatijos, ragenos drumstumo ir kataraktos, pacientus, gydomus tioridazinu ir chlorpromazinu, turi reguliariai konsultuoti oftalmologas (maždaug kas dveji metai, kai bendra gydymo trukmė yra daugiau kaip 10 m.), o tioridazino dozė neturėtų būti didesnė nei 800 mg/p. (APA, 2004). Tyrimų su gyvūnais metu kai kuriems šunims, kuriems buvo duota kvetiapino, išsivystė katarakta; dėl šios priežasties kvetiapiną vartojančių pacientų reikėtų pasiteirauti apie tolumo

regėjimo kokybę bei matymo aiškumą ir kas vienerius ar dvejus metus nusiųsti nuodugniau ištirti regėjimą (Marder ir kt., 2004). *Šlapimo išskyrimo sistemos negalavimai* (pvz., nesugebėjimas pasišlapinti, šlapimo nelaikymas) dažniausiai kyla vartojant antipsichozinių medikamentų, pasižyminčių stipriu anticholinerginiu poveikiu, tokių kaip fenotiazinai, arba, atvirkščiai – vartojant cholinerginių poveikių sukeliančių vaistų. *Burnos bei akių junginės sausumas* ir *vidurių užkietėjimas* atsiranda dėl adrenerginės ir anticholinerginės stimuliacijos; šie šalutiniai poveikiai dažnai pasireiškia gydant PKA. *Seilėtekis* palyginti dažnai išsivysto gydant klozapinu. Labiausiai tikėtinos šio reiškinio priežastys – sumažėjęs seilių klirensas dėl susilpnėjusio tipo cholinerginiams M<sub>4</sub> receptoriams ar agonistinio poveikio α adrenerginiams receptoriams (Rabinowitz ir kt., 1996).

### *Papildomi vaistai*

*Benzodiazepinai*. Tyrimų metu nagrinėtas benzodiazepinų veiksmingumas gydant schizofreniją, tiek taikant monoterapiją benzodiazepiniais, tiek vartojant juos kartu su antipsichotikais kaip papildomus medikamentus (APA, 2004). Atlikus dvigubai aklų benzodiazepinų monoterapiją nagrinėjančių tyrimų apžvalgą, nustatyta, kad daugumos, bet ne visų, tyrimų metu benzodiazepinai veiksmingiau nei placebo mažino įtampą, ažitaciją, psichozės simptomus ir gerino bendrą funkcionavimą (Wolkowitz ir Pickar, 1991). Septynių iš 16 dvigubai aklų tyrimų metu, kai nagrinėtas benzodiazepinų, kaip papildomai kartu su antipsichotikais skiriamų vaistų, efektyvumas, buvo nustatyta, kad benzodiazepinai mažina nerimą, ažitaciją, psichozės simptomus ir gerina bendrą funkcionavimą; penkių tyrimų iš 13 metu benzodiazepinai mažino psichozės simptomus (Wolkowitz ir Pickar, 1991). Pastebėta, kad benzodiazepinai gali pagerinti antipsichotikų poveikį, tačiau šis efektas gali būti susijęs tik su ūmine ligos faze ir nėra ilgalaikis (Altamura ir kt., 1987; Csernansky ir kt., 1988). Daugiausia retrospektyviųjų ir atvirų tyrimų patvirtina, kad benzodiazepinai aktyviai slopina stiprią ažitaciją (Salzman ir kt., 1991; Wolkowitz ir Pickar, 1991) (*įrodymų lygis A*). Dažnai pasitaikantys benzodiazepinų sukelti šalutiniai poveikiai, tokie kaip sedacija, ataksija, kognityvinių funkcijų sutrikimas, kai kuriems pacientams gali sukelti elgesio sutrikimus.

*Nuotaikos stabilizatoriai ir vaistai nuo epilepsijos*. Nesenai atliktos metaanalizės metu buvo nagrinėtas ličio efektyvumas gydant schizofreniją. Be kitų tyrimų, buvo išanalizuota 20 AIDA tyrimų, kurių metu naudotas dvigubas atsako kriterijus (pvz., simptomų sumažėjimas mažiausiai 50 proc., palyginti su pradine būkle). Nustatyta, kad ličio monoterapija nėra efektyvesnė nei už placebo, nei už antipsichotikus; litis buvo šiek tiek veiksmingesnis už placebo kaip papildomas medikamentas, skiriamas kartu su antipsichotiku (papildomas medikamentas dažniausiai buvo skiriamas blogo atsako į monoterapiją antipsichotiku atvejais) (Leucht ir kt., 2004a). Tos pačios metaanalizės metu nustatyta, kad monoterapija ličiu yra mažiau veiksminga nei gydymas antipsichotikais, jeigu, atliekant analizę, nebuvo atsižvelgiama į schizoafektiniu sutrikimu sergančius pacientus. Apibendrinant galima teigti, kad litis, kaip papildomas medikamentas, yra veiksmingesnis už placebo, ypač jeigu pacientui pasireiškia nuotaikos sutrikimų (*įrodymų lygis A*) ir gydymui rezistentiškos schizofrenijos atveju (*įrodymų lygis B*). Skiriant ličio, reikia stebėti, ar nepasireiškia šalutinių po-

veikių, atsirandančių dėl medikamento poveikio (pvz., poliurija, tremoras) arba dėl ličio sąveikos su antipsichotikais (pvz., EPS, sumišimas, bendras būklės pablogėjimas, kiti piktybinio neurolepsinio sindromo požymiai). Kaip stebėsenos trumpalaikė priemonė tiriama ličio koncentracija kraujyje, ypač pradinėje gydymo keliais vaistais fazėje (APA, 2004).

Neseniai atliktos apžvalgos metu identifikuoti penki dvigubai akli kontroliuojami tyrimai, nagrinėjantys *valproinės rūgšties preparatų*, kaip papildomų, kartu su antipsichotikais skiriamų vaistų, efektyvumą gydant schizofreniją (Bassan ir kt., 2004). Vienas šių tyrimų buvo aklas (Hesslinger ir kt., 1999), kiti – dvigubai akli (Fisk ir Nork, 1987; Dose ir kt., 1998; Wassef ir kt., 2000; Casey ir kt., 2003a). Šios metaanalizės rezultatai neleidžia daryti vienareikšmių išvadų. Apibendrinant galima pasakyti, kad nėra tvirtų duomenų, jog gydymo antipsichotiku papildymas valproinės rūgšties preparatu veiksmingiau mažina kai kuriuos simptomus, pvz., priešiškimą (Citrome ir kt., 2004). Dėl šios priežasties valproinės rūgšties preparatai gali būti naudingi tam tikrų specifinių populiacijų, tačiau ne visiems schizofrenija sergantiems pacientams gydyti (*irodymų lygis C*).

Metaanalizės, į kurią įėjo ir 10 AIDA tyrimų, rezultatai rodo, kad karbamazepino monoterapija gydant schizofreniją nėra efektyvesnė už placebo (Leucht ir kt., 2004b). Gydymo antipsichotikais augmentacija karbamazepinu, palyginti su placebo, buvo veiksmingesnė už monoterapiją antipsichotikais, kai kaip kriterijus buvo pasirinktas bendras būklės pagerėjimas; kaip kriterijų pasirinkus psichikos būsenos pokyčius, skirtumo neliko (Leucht ir kt., 2004b). Yra negalutinių įrodymų, kad karbamazepinas gali veiksmingai veikti kai kuriuos simptomus, pvz., agresyvų elgesį ar afektingus simptomus (Luchins, 1987; Okuma ir kt., 1989), bet ne schizofreniją apskritai (*irodymų lygis C*).

Vieno atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu buvo tiriamas lamotrigino veiksmingumas gydant rezistentišką schizofreniją. Pridėjus prie klopazepino lamotrigino (200 mg/p.), statistiškai patikimai sumažėjo pozityvieji ir bendri psichopatologiniai simptomai (Tiihonen ir kt., 2003). Kito dvigubai aklo atsitiktinės atrankos kontroliuojamo tyrimo metu buvo nustatyta, kad, pridėjus lamotrigino (400 mg/p.) prie įprastinių antipsichotikų, risperidono, olanzapino ar klopazepino, tyrime iki galo dalyvavusiems pacientams statistiškai patikimai sumažėja pozityvieji ir bendri psichopatologiniai simptomai; tačiau, atsižvelgus ir į iš tyrimo iškritusių pacientų būklę, t.y. jų paskutinių stebėjimų rezultatus ekstrapoliuojant į tyrimo pabaigą (angl. „*primary last observation carried forward*“ *analysis*), efektyvumo skirtumo nebeliko (Kremer ir kt., 2004). Yra įrodymų, kad lamotriginas, vartojamas kaip papildomas vaistas (ypač kartu su klopazepinu), gali sumažinti schizofrenijos psichopatologiją (*irodymų lygis C*); derėtų neužmiršti galimai padidėjusios leukopenijos ir agranulocitozės išsivystymo rizikos (Kossen ir kt., 2001).

Atviro neatsitiktinių imčių tyrimo metu nebuvo nustatyta, kad topiramatas, kaip papildomas vaistas, būtų efektyvus gydant rezistentišką schizofreniją; tyrimo metu topiramatas derintas su klopazepinu, olanzapinu, risperidonu ir flupentiksoliu (Dursan ir Deakin, 2001).

*Antidepresantai.* Antidepresantų vartojimo gydant schizofreniją tyrimai dažniausiai nagrinėja šių vaistų veiksmingumą gydant kartu pasireiškiančią depresiją arba jų poveikį negaty-

viesiems simptomams (APA, 2004). Metaanalizės rezultatai rodo, kad, vartojant antidepresantų, gali sumažėti depresijos simptomai (palyginti su placebo); tuo tarpu psichozės simptomų ir šalutinių poveikių (ypač EPS) sumažėjimo nepastebėta (Whitehead ir kt., 2004), nors kai kurių pavienių tyrimų metu tokių poveikių ir užfiksuota. Ankstesnėje apžvalgoje (Levinson ir kt., 1999) nagrinėta, ar veiksmingai antidepresantai gydo schizoafektingą sutrikimą arba schizofreniją su nuotaiškos sutrikimais. Nustatė, kad tokiais atvejais antidepresantai yra veiksmingi, apžvalgos autoriai rekomendavo jų skirti esant indikacijoms. Yra ir antidepresantų efektyvumo gydant negatyvius schizofrenijos simptomus įrodymų (APA, 2004; Möller, 2004a) (*irodymų lygis B*). Didžioji dalis šių tyrimų nagrinėjo antidepresantų derinius su pirmos kartos antipsichotikais; derinių su antros eilės antipsichotikais poveikiai gali būti kitokie (APA, 2004). Dviejų nedidelės apimties atvirų tyrimų metu buvo nustatyta, kad klomipraminas (Berman ir kt., 1995) ir fluvoksaminas (Reznik ir Sirota, 2000) veiksmingai gydo obsesinius-kompulsinius simptomus sergant schizofrenija (*irodymų lygis D*). Kryžminio tyrimo metu buvo nustatyta, kad citalopramas veiksmingas linkusiesiems į agresiją pacientams: paskyrus šio antidepresanto, sumažėjo agresyvių epizodų dažnumas (Vartianen ir kt., 1995) (*irodymų lygis D*).

*Kiti papildomi vaistai.* Penkių AIDA tyrimų metaanalizė parodė, kad, prie standartinio schizofrenijai gydyti skirto vaisto pridėjus β blokatorių, gydymo veiksmingumas nepadidėja; tačiau kai kurių mažos apimties atvirų tyrimų ir atskirų atvejų rezultatų analizė rodo, kad tokia strategija kartais gali pagerinti rezistentiškų schizofrenijos formų gydymo rezultatus (Cheine ir kt., 2004).

Remiantis teorinėmis patofiziologijos prielaidomis ir eksperimentinių tyrimų rezultatais, kaip antipsichotikus papildantys medikamentai buvo tirti *glutamaterginiai preparatai, glicinas, d-cikloserinas ir d-serinas*; tyrimų rezultatai nevienareikšmiai (Tsai ir kt., 1998, 1999; Goff ir kt., 1999; Potkin ir kt., 1999; Evins ir kt., 2000; Javitt ir kt., 2001; Möller, 2003; APA, 2004). Tirdami klopazepino ir glutamaterginį junginių derinius, didesnio veiksmingumo nenustatyta; tai aiškinama tuo, kad abu šie preparatai panašiai veikia negatyvius simptomus.

Atvirų ir placebo kontroliuojamų dvigubai aklių tyrimų metu *baklofeno*, gama aminosviesto rūgšties (GASR) agonisto, veiksmingumas neįrodytas (nei taikant monoterapiją šiuo junginiu, nei vartojant jo kaip papildomo preparato kartu su įprastiniu antipsichotiku), nors pirmieji pranešimai apie atskirus atvejus teikė vilčių (Soares ir kt., 2004; Wassef ir kt., 2003b). Placebu kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas nustatė, kad, haloperidolį papildžius *piracetamu* (3200 mg/p.), gydymo veiksmingumas padidėja (Noorbala ir kt., 1999). Yra pranešimų apie pavienius atvejus (Risch ir kt., 2001) bei nekontroliuojamų tyrimų, kurių metu nustatytas teigiamas *acetilcholinesterazės inhibitorių* (pvz., donepezilio) poveikis įvairioms kognityvinėms funkcijoms (Buchanan ir kt., 2003), tačiau atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas su lėtine schizofrenija sergančiais pacientais šių rezultatų nepatvirtino (Friedman ir kt., 2002). Haloperidolį papildžius *estrogenu* (0,05 mg/p.), labai pagerėjo gydymo poveikis pozityviesiems ir bendriems psichopatologiniams simptomams moteriškos lyties lėtine schizofrenija sergančioms pacientėms (Kulkarni ir kt., 2001; Akhondzadeh ir kt., 2003). Tokio pagerėjimo nebuvo

gydymą haloperidoliu papildžius konjuguotu estrogenu (0,625 mg/p.) ūminės schizofrenijos atveju (Louza ir kt., 2004). Atlikti keturi atsitiktinių imčių placebo kontroliuojami tyrimai, kurių metu nagrinėtas gydymo papildymas pagrindinėmis *nesočiosiomis riebalų rūgštimis* (pvz., eikozapentaenoine rūgštimi), rezultatai prieštaringi (Emsley ir kt., 2003). Cochrane grupės atlikta apžvalga nenustatė akivaizdaus  $\omega$ -3 riebalų rūgščių terapinio poveikio (Joy ir kt., 2004), tačiau tolimesni tyrimai šia kryptimi yra tikslingi.

### *Elektrokonvulsinė terapija (EKT)*

Elektrokonvulsinė terapija (EKT) pradėta taikyti 1938 m. Šios gydymosi procedūros metu kintamo dažnumo elektros impulsais veikiant smegenis sukeliama traukuliai; srovė tiekama ant galvos odos pritvirtintais elektrodais. Procedūros metu dažnai vartojami trumpo veikimo anestetikai ir miorelaksuojamieji vaistai (Tharyan ir Adams, 2004). Klinikinėje praktikoje rekomenduojama tokia taktika: 25–30 sekundžių trukmės generalizuoti motoriniai traukuliai (stebint EEG ir motorinius traukulius nuo miorelaksantų izoliuotame dilbyje), impulsų intensyvumas maždaug 2,5 karto didesnis už traukulių slenksčių, 2–3 procedūros per savaitę, gydymo kursas – 12–20 procedūrų (Tharyan ir Adams, 2004). Prieš atliekant EKT būtina kruopščiai ištirti pacientą, siekiant išaiškinti galimus rizikos veiksnius. Reikia surinkti anamnezę, ištirti fizinę būseną, atlikti pagrindinius laboratorinius tyrimus, užrašyti EEG. Anesteziologo konsultacijos metu įvertinamas galimos rizikos laipsnis, jos pobūdis, gaunamas raštiškas paciento sutikimas. Absoliučių kontraindikacijų EKT nėra. Tam tikros būsenos yra santykinės kontraindikacijos atlikti šią procedūrą: neseniai įvykęs miokardo infarktas, aritmijos ar širdies stimulatorius, širdies nepakankamumas, sunki koronarinė širdies liga, pilvo ar smegenų kraujagyslės aneurizma ir intrakranijiniai dariniai. Esant šioms būsenoms būtinas ypatingas atsargumas ir gydytojo specialisto konsultacija (APA darbo grupė, 2001). Gaunant paciento sutikimą, jis turi būti informuotas apie pačią procedūrą, anesteziją, galimą EKT riziką ir naudą, alternatyvius gydymo būdus. Dviejų AIDA tyrimų metu buvo lyginama bitemporalinė ir unitemporalinė (kai elektrodas tvirtinamas prie nedominuojančio pusrutulio) elektrodų padėtis, taikant EKT schizofrenija sergantiems pacientams. Lyginant psichikos būsenas, bendrą pagerėjimą ir kognityvinį funkcionavimą, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šių metodikų nenustatyta (Tharyan ir Adams, 2004). Kai kurie tyrimai leidžia manyti, kad, gydant depresija sergančius pacientus, unilateralinė ir galbūt bifrontalinė elektrodų padėtis gali būti susijusi su mažesniu poveikiu kognityvinėms funkcijoms ir kad, esant unilateralinei elektrodų padėčiai, procedūros efektyvumas gali priklausyti nuo to, kiek daug impulso stiprumas viršija traukulių slenksčių. Dar nėra aišku, ar šie dėsningumai galioja gydant ir schizofrenija sergančius pacientus (APA, 2004). Vieno AIDA tyrimo metu buvo nagrinėtas trijų skirtingų impulso intensyvumų efektyvumas bitemporalinės procedūros EKT metu. Nustatyta, kad remisijos dažnumas ir poveikis kognityvinėms funkcijoms buvo panašus visose pacientų grupėse, tačiau pacientams, kurie gavo mažiausio intensyvumo impulsus, teko taikyti daugiau EKT procedūrų iki remisijos pasiekimo, palyginti su grupėmis, kur impulsai buvo 2 ir 4 kartus didesni už traukulių slenksčių (Chanpattana ir kt., 2001). Klinikinių atvejų (pateiktų daugiausia senesnėje literatūroje) analizė leidžia manyti, kad, norint pasiekti visą te-

rapinį poveikį, pacientams, sergantiems ūmine schizofrenijos forma, gydymą EKT gali tekti taikyti ilgiau nei pacientams, varginamiems nuotaikos sutrikimų (Kalinowsky, 1943). Vieno AIDA tyrimo metu nustatytas 20 procedūrų trukmės gydymo pranašumas, palyginti su 12 (Baker ir kt., 1960).

EKT efektyvumas gydant *ūminę schizofrenijos fazę* nagrinėtas apibendrinant atskirus atvejus bei atliekant nekontroliuojamus ir kontroliuojamus tyrimus, šia tema literatūroje pateikta daug apžvalgų ir ataskaitų (Hawkins ir kt., 1995; Fink ir Sackeim, 1996; Rey ir Walter, 1997; Walter ir kt., 1999; APA darbo grupė, 2001; Greenhalgh (Jungtinės Karalystės EKT darbo grupė) ir kt., 2002; Tharyan ir Adams, 2004). Viena iš šių apžvalgų išvadų: gydymas vien tik antipsichotikais paprastai duoda geresnį trumpalaikį poveikį negu gydymas vien tik EKT (*įrodymų lygis A*). Mažiausiai trys tyrimai rodo, kad EKT bendrą būseną pagerina daug geriau negu placebo (Tharyan ir Adams, 2004) (*įrodymų lygis A*). Nepaisant šių tyrimų rezultatų, nuomonės dėl EKT efektyvumo išsiskiria; kiti tyrinėtojai nenustatė, kad EKT daug labiau gerintų psichikos būseną, palyginti su placebo (APA, 2004). Daugumos (bet ne visų) tyrimų metu gydymas EKT ir pirmos kartos antipsichotikų (PKA) deriniais buvo veiksmingesnis nei gydymas vien tik EKT (APA, 2004).

EKT efektyvumo *paaugliams* gydyti apžvalgos metu nebuvo rasta nė vieno kontroliuojamo tyrimo. Nustatyta, kad EKT 63 proc. atvejų efektyviai veikia depresiją, 80 proc. – maniją, 42 proc. – schizofreniją ir 80 proc. – katatoniją. Nepamirštant sisteminių įrodymų šiuo klausimu trūkumo, apibendrinant galima teigti, kad EKT efektyvumas ir sukeliama šalutiniai poveikiai yra panašūs tiek paauglių, tiek suaugusiųjų populiacijoje (Rey ir Walter, 1997).

EKT sukeliama *šalutiniai poveikiai* širdžiai pasireiškia gana dažnai, tačiau paprastai yra švelnūs ir nesukelia rimtų pasekmių (APA darbo grupė, 2001). Retais atvejais gali sukelti rimtas aritmijas, išemiją ir infarktą, tačiau tokių kardiologinių komplikacijų pobūdis, sunkumas ir tikimybė paprastai yra susiję su anksčiau diagnozuotos širdies ligos pobūdžiu ir sunkumu (Rice ir kt., 1994). EKT procedūra ir prieš ją atliekama anestezija gana dažnai sukelia praeinančią potraukulinę sumišimo būseną, kartais pasireiškiančią kartu su potraukuline ažitacija. Taikant EKT gali pasireikšti ir kognityvinių šalutinių poveikių; jų trukmė ir stiprumas būna labai skirtingas (APA darbo grupė, 2001). Dažniausiai pasireiškia retrogradinis atminties sutrikimas, trunkantis nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių po gydymo pabaigos (APA, 2004). Retai pasireiškia didesnės apimtys ir trukmės kognityviniai sutrikimai, paveikiantys ir ankstesnę atmintį (Donahue, 2000). Padarius išsamią tyrimų apžvalgą, nerasta patikimų įrodymų, kad EKT sukelia struktūrinius smegenų pažeidimus (Devanand ir kt., 1994). Kartu su teigiamu poveikiu klinicinei būklei, EKT neretai pagerina koncentraciją bei dėmesį (o kartu – ir atmintį) (Prudic ir kt., 2000). Neretai po EKT procedūros pasitaikantys šalutiniai poveikiai – galvos ir raumenų skausmai, pykinimas ir/arba vėmimas. Jie praeina patys arba paskyrus analgetinių ar antiemetinių medikamentų (Datto, 2000).

Katatoninės schizofrenijos atveju EKT neretai yra pirmiausia pasirenkamas gydymo būdas.

Apibendrinimas: išskyrus katatoninės schizofrenijos atvejį, *elektrokonvulsinė terapija (EKT)* turėtų būti taikoma tik išimtiniais atvejais rezistentiška schizofrenijos forma sergantiems



pacientams, kadangi nėra patikimų šio metodo pranašumo, palyginti su farmakologiniu gydymu, įrodymų (*įrodymų lygis C*). Atliekant daugumą EKT tyrimų šis metodas nebuvo lyginamas su monoterapijos atipiniu antipsichotiku alternatyva. EKT taikymo galimybę derėtų apsvarstyti nustačius katatoniją (arba esant ryškiems afekciniams simptomams); įrodymai ir klinikinė patirtis, paremiantys EKT efektyvumą, tokiais atvejais yra menki (*įrodymų lygis C*), tačiau alternatyvių gydymo būdų nėra daug.

#### *Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija*

Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (kTMS) yra naujas somatinis gydymo būdas, šiuo metu dar nepatvirtintas neurologiniams ir psichikos sutrikimams gydyti, tačiau jau išbandytas daugelio tyrimų metu (Burt ir kt., 2002). Yra atlikti keli kontroliuojami tyrimai, siekiant išsiaiškinti, ar šiuo būdu galima palengvinti schizofrenija sergančių pacientų psichozės simptomus. Kartotinės TMS metu magnetinė indukcija neinvazyviai stimuliuoja žievės neuronus, taikant trumpą didelio intensyvumo magnetinį lauką. Šio metodo privalumai, palyginti su EKT: geresnė tolerancija, rečiau pasitaikantys šalutiniai poveikiai, nereikia anestezijos. Taikant kairės temporoparietalinės žievės stimuliaciją kTMS kaip gydymo antipsichotikais papildymą, pastebėtas geresnis poveikis klausos haliucinacijoms. Šie rezultatai gauti AIDA placebo kontroliuojamo tyrimo ir dviejų AIDA kryžminių tyrimų metu; visų trijų tyrimų imtys buvo mažos (Hoffman ir kt., 2000, 2003; Rollnik ir kt., 2000). Kitas mažos imties atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas nenustatė, kad kTMS efektyviai stimuliuotų dešiniąją dorsolateralinę prefrontalinę žievę (Klein ir kt., 1999). Norint įvertinti, ar kTMS efektyvi ir naudinga schizofrenija sergantiems pacientams gydyti, reikia papildomų tyrimų.

#### *Psichoterapija ir psichosocialinės intervencijos*

Kaip jau minėta, daugiausia dėmesio šiose rekomendacijose yra skiriama biologiniams (somatiniams) schizofrenijos gydymo metodams, todėl psichoterapinės intervencijos (ar taikomos vienos, ar derinant su farmakoterapija) čia bus aprašytos trumpai. Psichologinių schizofrenijos gydymo metodų tikslų yra daug: sumažinti paciento pažeidžiamumą ir žalingą aplinkos stresogeninių veiksnių įtaką, pagerinti gyvenimo kokybę, sumažinti ligos simptomus, skatinti ir tobulinti paciento bendravimo įgūdžius bei sugebėjimą gyventi sergant. Taikant psichoterapiją reikia nepamiršti biologinių schizofrenijos veiksnių. Psichoterapijos tikslas – leisti pacientui pačiam „susitvarkyti“ su savo liga ir jos pasekmėmis (sugebėjimas susitaikyti su atkryčiais, savęs priežiūra, problemų sprendimas). Psichoterapinės ir psichosocialinės intervencijos tampa vis svarbesnės schizofreniją gydant ilgą laiką. Pagrindinės metodikos yra patariamoji/palaikomoji psichoterapija, psichoedukacija ir šeimos konsultavimas bei kognityvinė elgesio terapija ūminės fazės gydymo metu. Dėl šios priežasties įrodymais pagrįstas rekomendacijų, metaanalizių ir sisteminių šios temos apžvalgų įvertinimas bus pateiktas ilgalaikio schizofrenijos gydymo rekomendacijų dalyje.

#### *Pirmasis schizofrenijos epizodas*

Pirmą kartą gyvenime pasireiškus schizofrenijai būdingiems simptomams, galimi keli sutrikimo variantai: tai gali būti pirmasis schizofrenijos epizodas arba schizofreniforminio sutrikimo pradžia, arba kitos ligos ar sutrikimo, galinčio pasi-

reikšti panašiais simptomais, epizodas. Dėl to, kaip jau minėta, būtinas kruopštus pirminis būsenos ištyrimas ir įvertinimas. Paciento stebėjimas, net ir trumpalaikis, gali suteikti diagnostiškai svarbios informacijos. Natūralistinių ir kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, kuriems psichozė pasireiškė pirmą kartą, pastebėtas geresnis atsakas į gydymą negu pacientams, kuriems pasireiškia kartotiniai psichozės epizodai; kita vertus, pirmą kartą susirgusiems pacientams dažniau pasireiškė ir šalutinių poveikių, ypač EPS (Lieberman ir kt., 1996). Sergamumas vėlyvąja diskinezija, vartojant mažas haloperidolio dozes, buvo mažiausiai toks pat didelis, kaip ir gydant standartinėmis kitų PKA dozėmis, o specifinių klinikinų požymių, leidžiančių išsiaiškinti, kuriems pacientams padidėjusi vėlyvosios diskinezijos išsivystymo rizika, nustatyta nebuvo (Oosthuisen ir kt., 2003). Vieno tyrimo metu buvo nustatyti tokie blogo atsako į gydymą prediktoriai: vyriška lytis, komplikuotas gimdymas, stipresnės haliucinacijos ir kliesdės, sutrikęs dėmesys ir gydymo antipsichotikais metu išsivystęs parkinsonizmas (Robinson ir kt., 1999). Kitų tyrimų metu depresijos simptomai gydymo pradžioje buvo mažesnio negatyviųjų simptomų skaičiaus ir geresnės baigties prediktoriai (Oosthuizen ir kt., 2002), o distonija buvo susijusi su jaunesniu amžiumi, sunkiais negatyviaisiais simptomais ir sunkesne ligos forma (Aguilar ir kt., 1994). Anksčiau pradėtas gydymas antipsichotikais (arba trumpesnė negydytos psichozės trukmė) siejosi su geresne pirmojo psichozės epizodo baigtimi, o blogas premorbidinis funkcionavimas gali reikšti tokį ligos potipį, kuris blogiau reaguos į terapiją antipsichotikais, neatsižvelgiant į tai, kada pradėta gydyti (Perkins ir kt., 2004). Kanabinooidai, kurių dažnai vartoja pirmą kartą schizofrenija susirgę žmonės, neretai sukelia diagnostinių sunkumų ir gali nulemti vėlesnę psichozės epizodo gydymo pradžią.

*Pirmosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.* 5 sav. trukmės AIDA tyrimo metu flupentiksolio (vidutinė dozė 20 mg/p.) ir pimozido (vidutinė dozė 18,8 mg/p.) teigiamas poveikis pozityviesiems simptomams buvo panašus, o poveikis negatyviesiems simptomams buvo skirtingas. Pimozidas labiau didino prolaktino koncentraciją (Škotijos schizofrenijos tyrimo grupė, 1987). Atsitiktinių imčių tyrimo metu buvo nustatyta, kad didesnės flufenazino dozės (20 mg/p.) labiau pagerindavo bendrą būklę, tačiau sukeldavo ir daugiau funkcionavimą ribojančių šalutinių poveikių nei mažesnės (5 ir 10 mg/p.) dozės (Van Putten ir kt., 1991). Apžvalgoje, kurios metu buvo siekiama įvertinti pirmojo schizofrenijos epizodo farmakoterapinio gydymo efektyvumą, buvo nustatyta, kad dozės didinimas (jeigu pradinė dozė nesukelia reikiamo poveikio) efektyviausias tada, kai pacientui skirta haloperidolio (būklė pagerėjo 72 proc. atvejų, kai 2–5 mg/p. pradinė dozė buvo padidinta iki 10–20 mg/p.) (Remington ir kt., 1998). Atviro nepalyginamojo 6 sav. trukmės tyrimo metu nustatyta, kad skiriamas flufenazino (20 ir 40 mg/p.) ir haloperidolio (20–40 mg/p.), 70 proc. pirmą schizofrenijos epizodą patiriančių pacientų būklė stabilizuojasi per 6 sav. (Remington ir kt., 1998). Vieno atsitiktinių imčių tyrimo metu nustatyta, kad didesnės haloperidolio dozės (iki 20 mg/p.) yra veiksmingesnės už mažesnes (5 ir 10 mg/p.), tačiau šis pranašumas yra trumpalaikis (mažiau nei 2 sav.), o vėliau baigtys pablogėja dėl EPS (Van Putten ir kt., 1990). Neseniai atliktas atviras (Oosthuizen ir kt., 2001) ir atsitiktinių imčių kontroliuojamas (Oosthuizen ir kt., 2004) tyrimas parodė, kad mažos haloperidolio dozės (2 mg/p. ar mažiau) yra mažiausiai

tokios pat veiksmingos ir geriau toleruojamos (retesni EPS) nei didesnės šio antipsichotiko dozės.

*Antrosios kartos antipsichotikų efektyvumas.* Tik kelių atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu buvo lygintas PKA ir AKA efektyvumas. Lyginant įvairias *risperidono* dozes su haloperidoliu (vidutinė dozė – 6 mg/p.), 6 sav. trukmės tyrimo metu buvo nustatyta, kad šie antipsichotikai panašiai veikia psichozės simptomus, o *risperidonas* sukelia mažiau EPS; paaiškėjo, kad jau mažos *risperidono* dozės (mažiau nei 6 mg/p.) gali efektyviai paveikti sutrikimo simptomus (Emsley ir kt., 1999). Kitas AIDA tyrimas lygino dviejų *risperidono* dozių (2 ir 4 mg/p.) efektyvumą. Paaiškėjo, kad didesnė dozė dažniau sukeldavo smulkių, subtilių judesių sutrikimus, o abiejų dozių terapinis poveikis psichozės simptomams buvo praktiškai vienodas (Merlo ir kt., 2002). Atviro tyrimo metu buvo nagrinėtas mažų *risperidono* dozių (mažiau nei 6 mg/p.) efektyvumas gydant pirmąjį psichozės epizodą patiriančius pacientus. Konstatuota, kad toks gydymas yra veiksmingas, gerai toleruojamas, o reikšmingas būklės pagerėjimas išlikdavo ilgiau kaip metus po gydymo (Huq ir kt., 2004). Šie rezultatai patvirtina kitų atvirų tyrimų metu padarytas išvadas (Kopala ir kt., 1997; Yap ir kt., 2001). Mažos apimties atsitiktinių imčių atviro tyrimo metu lygintas mažų *risperidono* dozių ir mažų *zukupentiksolio* dozių efektyvumas; nustatyta, kad abu vaistai vienodai veikia psichopatologiją ir kognityvines funkcijas (jei tyrimo rezultatai koreguojami atsižvelgiant į EPS pasireiškimą ir anticholinerginių preparatų vartojimą) (Fogelund ir kt., 2004). Mažos *zukupentiksolio* dozės daug dažniau sukeldavo EPS negu *risperidonas*. *Olanzapinas* (palyginti su haloperidoliu), skiriamas pirmą psichozės epizodą išgyvenantiems pacientams, efektyviau veikia bendrus ir pozityviuosius simptomus, sukelia geresnį klinikinį poveikį (Sanger ir kt., 1999); efektyviau veikia bendruosius ir negatyviuosius simptomus (Lieberman ir kt., 2003a) ir rečiau sukelia EPS (Sanger ir kt., 1999; Lieberman ir kt., 2003a). AIDA tyrimo, nagrinėjusio *olanzapino* ir mažų *haloperidolio* dozių poveikį neurokognityviniams procesams, metu buvo nustatyta, kad *olanzapinas* pagerino neurokognityvinę funkcionavimą, tačiau šis *olanzapino* poveikis buvo tik truputį didesnis už mažomis dozėmis skiriamo *haloperidolio* (Keefe ir kt., 2004). Perspektyvusis atviras neatsitiktinių imčių tyrimas nustatė, kad *olanzapinas* efektyviau už įprastinius antipsichotikus veikia pozityviuosius ir negatyviuosius simptomus, sukelia geresnį klinikinį atsaką, geriau veikia ažitaciją bei depresiją ir rečiau sukelia EPS (Bobes ir kt., 2003). Pirmąjį schizofrenijos epizodą gydant *klozapinu* buvo pastebėtas greitesnis būklės pagerėjimas ir remisija, geresnis šio vaisto poveikis bendrai klinikinei būklei ir retesnis EPS dažnumas, palyginti su *chlorpromazinu* (Lieberman ir kt., 2003b). Cochrane grupės parengtoje apžvalgoje, į kurią buvo įtraukti ir du AIDA tyrimai (Emsley ir kt., 1999; Sanger ir kt., 1999), padarytos tokios išvados: nėra duomenų, kad AKA būtų veiksmingesni už PKA gydant pirmąjį schizofrenijos epizodą; *risperidonas* ir *olanzapinas* sukelia mažiau EPS (mažiau skiriama anticholinerginių preparatų nei *haloperidolis*; *olanzapinas* labiau pagerino visus psichopatologijos simptomus (Rummel ir kt., 2003). Kitos apžvalgos autoriai padarė išvadą, kad AKA turėtų būti pasirinktas gydymo būdas pirmą schizofrenijos epizodą patiriantiems pacientams (Bradford ir kt., 2003).

AIDA tyrimo metu lygintas *olanzapino* (vidutinė dozė

15 mg/p.) ir *risperidono* (vidutinė dozė 4 mg/p.) efektyvumas. Abu medikamentai vienodai efektyviai veikė pozityviuosius bei negatyviuosius simptomus, nesiskyrė ir šių antipsichotikų sukeltamų šalutinių poveikių dažnumas bei intensyvumas (Van Bruggen ir kt., 2003).

*Apibendrinimas.* Yra įrodymų, remiančių šių medikamentų veiksmingumą gydant pirmąjį schizofrenijos epizodą: PKA (ypač *haloperidolio*, *flupentiksolio*, *pimozido* ir *chlorpromazino* (visų įrodymų lygis C)) ir AKA (ypač *klozapino* (įrodymų lygis C), *olanzapino* ir *risperidono* (abiejų įrodymų lygis B)).

*Bendros rekomendacijos.* Kai kuriose neseniai parengtose gydymo rekomendacijose rekomenduojama gydymą pradėti ambulatoriškai arba paciento namuose. Tokia aplinka gali padėti sumažinti traumą, sukrėtimą ir nerimą, kuri pacientui ir jo šeimai sukelia žinia apie psichikos sutrikimą; žmonės paprastai neturi patikimų žinių apie psichikos ligas, neretai yra nepagrįstai nusistatę prieš stacionarinį gydymą psichiatrijos ligoninėje (NICE, 2002; RANZCP (angl. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*), 2003). Kitose rekomendacijose svarstomi ir stacionarinio gydymo privalumai: galimybė atidžiau stebėti psichozės simptomus ir antipsichozinių medikamentų sukeltus šalutinius poveikius, pvz., ūminę distoniją, akatiziją arba piktybinį neurolepsinį sindromą (DGPPN, 1998; APA, 2004). Stacionarinis gydymas yra būtinas, jeigu yra didelė savęs žalojančio elgesio ar agresijos rizika, jeigu pacientas bendruomenėje negali gauti reikiamo palaikymo arba jeigu paciento liga yra per didelis krūvis jo šeimos nariams, net su gydytojų palaikymu. Stacionare aplinka turi būti kuo mažiau varžoma (RANZCP, 2003). Deja, aukščiau pateiktos rekomendacijos gali būti įgyvendintos tik idealiomis aplinkybėmis. Dažnai sunku įvertinti psichozinio bei galbūt agresyvaus paciento būklę, nustatyti diagnozę ir atlikti apžiūrą. Tačiau, kad ir koks ažitutas pacientas, *priėmimo* skyriaus personalas turi padaryti viską, kad įsitikintų, jog pacientas neserga kitu neatidėliotinos pagalbos reikalaujančiu sutrikimu (APA, 2004).

Anksčiau psichotropiniais medikamentais negydytiems pacientams antipsichotikų reikia pradėti skirti labai atsargiai. Labai svarbu yra profesionali slauga, saugi ir palaikanti aplinka. Laukiant, kol pradės veikti antipsichoziniai medikamentai, nerimui, nemigai ir elgesio sutrikimams koreguoti galima skirti benzodiazepinų, reguliarumą ir dozę koreguojant pagal aplinkybes (RANZCP, 2003).

*Antipsichozinių medikamentų pasirinkimas.* Remiantis aukščiau pateiktų tyrimų išvadomis, kaip pirmos eilės vaistai pirmą kartą diagnozavus schizofreniją rekomenduojami AKA (išskyrus *klozapiną*) dėl geresnės tolerancijos ir mažesnės EPS (ypač vėlyvosios diskinezijos) rizikos (NICE, 2002; RANZCP, 2003; APA, 2004). Ankstyvas *klozapino* skyrimas gali būti pateisintas tada, kai yra didelė ar nuolatinė savižudybės rizika (RANZCP, 2003), tačiau paprastai tai nėra pirmos eilės vaistas naujai diagnozuotai schizofrenijai gydyti. Laikui bėgant kai kuriems pacientams rizikos ir naudos santykis gali keistis, pavyzdžiui, imant didėti svoriui arba išsivysčius seksualinės funkcijos sutrikimams (šiuos šalutinius poveikius kartais sukelia AKA) (RANZCP, 2003).

*Dozavimas.* Gydant pirmą kartą diagnozuotą schizofreniją, tiek AKA, tiek PKA geriausia pradėti skirti nuo mažesnių standartinių dozių (DGPPN, 1998; NICE, 2002; RANZCP, 2003; APA, 2004). Remiantis aukščiau minėtų tyrimų rezultatais, to-

kios dozavimo rekomendacijos yra labiausiai pagrįstos skiriant haloperidolio ir risperidono (*įrodymų lygis B*); kitų antipsichotikų atveju tokio dozavimo efektyvumą remiantys įrodymai menki (*įrodymų lygis D*).

#### *Ligos paūmėjimas (atkryptis)*

Dažniausiai simptominių atkryčių sukelia antipsichozinių medikamentų neįvykimas, piktnaudžiavimas psichoaktyviomis medžiagomis ir stresiniai gyvenimo įvykiai, nors atkryptis gali įvykti ir kaip natūrali ligos eigos dalis, nepaisant tęsiamą gydymo. Jeigu pacientas nevykdo gydytojo nurodymų, rekomenduojama išsiaiškinti tokio elgesio priežastis ir atsižvelgti į jas koreguojant gydymo planą (DGPPN, 1998; APA, 2004).

*Pirmosios kartos antipsichotikų efektyvumas.* Apžvalgos metu buvo nustatyta, kad visi *PKA*, išskyrus mepaziną ir promaziną, yra efektyvesni už placebo gydant ūminę fazę. Šios grupės medikamentai skiriasi savo veiksminga doze, stiprumu ir šalutiniais poveikiais (Davis ir kt., 1993; Baldessarini ir kt., 1990; Kane ir Marder, 1993; Dixon ir kt., 1995). Nustatyta, kad *haloperidolis* yra veiksmingesnis už placebo gydant ūminius schizofrenijos epizodus, tačiau neretai sukelia EPS (Joy ir kt., 2004). Dviejų AIDA tyrimų metu *perazinas* buvo panašus efektyvumu į haloperidolį, tačiau sukeldavo mažiau EPS (Schmidt ir kt., 1982; Klimke ir kt., 1993). Dviejų AIDA tyrimų, lyginusių peraziną ir atipinius antipsichotikus, rezultatai prieštaringi. Vieno jų metu nustatyta, kad zotepinas efektyviau veikia psichopatologiją nei perazinas (Wetzel ir kt., 1991), tuo tarpu kito tyrimo metu nustatytas perazino pranašumas (Dieterle ir kt., 1991). Remiantis šiais ir dar vienu tyrimu, lyginančiu peraziną ir amisulpridą, galima teigti, kad perazinas sukelia neintensyvius EPS, o EPS išsivystymo rizika vartojant perazino yra panaši, kaip ir vartojant minėtų atipinių preparatų (Rüther ir Blanke, 1988).

*Antros kartos antipsichotikų efektyvumas.* Pacientams, atrinktiems į placebo kontroliuojamus *amisulprido* tyrimus, vyravo negatyvieji simptomai (Pailliere-Martinot ir kt., 1995). Lyginant amisulpridą su haloperidoliu, flufenazinu ar flupentiksoliu, nustatytas panašus ar didesnis atipinio medikamento poveikis bendrai simptomatikai (Pichot ir kt., 1998; Delcker ir kt., 1990; Möller ir kt., 1997; Puech ir kt., 1998; Wetzel ir kt., 1998; Collona ir kt., 2000), panašus poveikis pozityviesiems simptomams (Delcker ir kt., 1990; Möller ir kt., 1997; Puech ir kt., 1998; Wetzel ir kt., 1998; Carriere ir kt., 2000; Collona ir kt., 2000) ir efektyvesnis poveikis negatyviesiems simptomams (Möller ir kt., 1997; Puech ir kt., 1998; Collona ir kt., 2000). Mažos apimties 6 sav. trukmės AIDA tyrimo metu buvo lyginamas amisulprido (400–800 mg/p.) ir risperidono (4–8 mg/p.) poveikis pozityviesiems simptomams. Nustatyta, kad abu medikamentai panašūs tiek efektyvumu, tiek bendru toleravimu (Hwang ir kt., 2003). Kitos apžvalgos metu buvo nustatyta, kad amisulpridas (skiriant jo optimalia 400–800 mg/p. doze) yra mažiausiai toks pat efektyvus gydant schizofrenijos paūmėjimus, kaip haloperidolis ir flupentiksolis (Freeman, 1997). Apibendrinant galima teigti, kad amisulprido efektyvumą gydant ūminius schizofrenijos epizodus remia įtikinami įrodymai (*įrodymų lygis B*).

Penkių dvigubai aklų kontroliuojamų tyrimų metaanalizės metu buvo lyginamas *aripirazolio*, haloperidolio ir placebo veiksmingumas gydant ūminius schizofrenijos atkryčius; aripirazolis buvo saugesnis ir geriau toleruojamas (Marder, 2003). Palyginti su placebo, reikšmingai didesnis poveikis negatyvie-

siems simptomams buvo tik skiriant 15 mg/p. aripirazolio ir 10 mg/p. haloperidolio, bet ne 30 mg/p. aripirazolio (Kane ir kt., 2002), o atliekant kitą tyrimą negatyviųjų simptomų susilpnėjimas pastebėtas skiriant 20 ir 30 mg/p. aripirazolio bei 6 mg/p. risperidono (Potkin ir kt., 2003). Lyginant aripirazolį su haloperidoliu ar risperidonu, atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu nustatytas panašaus veiksmingumo visų medikamentų poveikis bendriems, pozityviesiems ir negatyviesiems simptomams (Kane ir kt., 2002; Potkin ir kt., 2003).

Dviejų mažos apimties AIDA tyrimų duomenimis, ūmine schizofrenija susirgusiems pacientams *klozapinas* efektyviau už placebo veikė psichopatologiją (Shopsin ir kt., 1979; Honigfeld ir kt., 1984). Europoje atlikto dvigubai aklo atsitiktinių imčių multicentrinio tyrimo metu nustatyta, kad klozapino veiksmingumas yra panašus į haloperidolio, chlorpromazino, trifluoperazino ir klopentiksolio (Fischer-Cornelissen ir Ferner, 1976). Kitų mažos apimties AIDA tyrimų rezultatai rodo, kad klozapinas bendrą būseną pagerina panašiai kaip chlorpromazinas (Chiu ir kt., 1976; Guirguis ir kt., 1977; Gelenberg ir Doller, 1979) arba net efektyviau už pastarąjį vaistą (Schopsin ir kt., 1979). Klozapinas buvo toks pat efektyvus, kaip haloperidolis (Klieser ir kt., 1994) arba risperidonas (Heinrich ir kt., 1994) gydant ūminius schizofrenijos epizodus. Taip pat nustatyta, kad klozapinas yra efektyvesnis už chlorpromaziną gydant pirmą kartą schizofrenija susirgusius pacientus (Lieberman ir kt., 2003). Apibendrinant galima pasakyti, kad klozapinas veiksmingai gydo ūminius schizofrenijos epizodus (*įrodymų lygis B*), tačiau dėl šalutinių poveikių (ypač hematologinių) nėra rekomenduojamas kaip pirmos eilės vaistas ūminei schizofrenijai gydyti.

Gydant ūmine schizofrenija sergančius pacientus, *olanzapinas*, skiriamas 5–20 mg/p. dozėmis, efektyviau už placebo veikė bendrą būseną ir pozityviusius simptomus (Beasley ir kt., 1996a,b; Hamilton ir kt., 1998). Nustatytas panašus arba efektyvesnis nei haloperidolio olanzapino poveikis bendrai būsenai, pozityviesiems ir negatyviesiems simptomams (Beasley ir kt., 1996b, 1997; Tollefson ir kt., 1997; Hamilton ir kt., 1998; Revicki ir kt., 1999; Ishigooka ir kt., 2001; Lieberman ir kt., 2003). Apibendrinant galima pasakyti, kad olanzapino efektyvumą gydant ūminius schizofrenijos epizodus remia įtikinami įrodymai (*įrodymų lygis A*).

Gydant ūminį schizofrenijos atkrytį, *kvetiapinas*, skiriamas 150–750 mg/p. dozėmis, efektyviau už placebo veikė bendrą būseną ir pozityviusius simptomus (Fabre ir kt., 1995; Borison ir kt., 1996; Arvanitis ir kt., 1997; Small ir kt., 1997). AIDA tyrimų metu buvo nustatytas panašus arba efektyvesnis nei haloperidolio ar chlorpromazino kvetiapino poveikis bendrai būsenai, pozityviesiems ir negatyviesiems simptomams gydant ūminę ligos formą sergančius pacientus (Arvanitis ir kt., 1997; Peuskens ir Link, 1997; Copolov ir kt., 2000). Taigi yra kvetiapino efektyvumo gydant ūminius schizofrenijos epizodus įrodymų (*įrodymų lygis A*).

Placebo kontroliuojamų tyrimų metu nustatytas risperidono, skiriamo 6–16 mg/p., poveikio efektyvumas bendrai būsenai ir pozityviesiems simptomams, gydant ūminę schizofreniją (Borison ir kt., 1992; Chouinard ir kt., 1993; Marder ir Meibach, 1994). Vieno trumpalaikio tyrimo metu nustatyta, kad tik 6 mg/p. risperidono dozė efektyviai veikia negatyviusius simptomus lėtine schizofrenija sergantiems pacientams (Chouinard

ir kt., 1993). Tiek skiriamas nekintamomis dozėmis, tiek lanksčiai dozuojamas risperidonas dažniausiai panašiai arba efektyviau nei haloperidolis (Claus ir kt., 1992; Ceskova ir Svestka, 1993; Chouinard ir kt., 1993; Min ir kt., 1993; Marder ir Meibach, 1994; Peuskens ir kt., 1995; Blin ir kt., 1996), perfenazinas (Hoyberg ir kt., 1993) ir flupentiksolis (Huttunen ir kt., 1995) veikia bendrą psichopatologiją ir pozityvius simptomus. Nustatyta, kad EPS dažnumas priklauso nuo vaisto dozės. Daugumos tyrimų metu risperidonas daug rečiau sukeldavo EPS negu tipiniai preparatai. Apibendrinant galima pasakyti, kad risperidono efektyvumą gydant ūminius schizofrenijos epizodus remia patikimi įrodymai (*irodymų lygis A*).

Dvigubai aklų atsitiktinių imčių tyrimų metu nustatyta, kad ziprazidonas, skiriamas 80–160 mg/p. dozėmis, efektyviau už placebą veikia bendrą būseną ir pozityvius simptomus ūmine sutrikimo forma sergantiems pacientams (Keck ir kt., 1998; Daniel ir kt., 1999). Vieno tyrimo metu nustatytas ir efektyvesnis ziprazidono poveikis negatyviajai simptomatikai (Daniel ir kt., 1999). AIDA tyrimuose ziprazidono ir haloperidolio poveikiai bendrai būsenai, pozityviesiems ir negatyviesiems simptomams (sergant ūmine sutrikimo forma) buvo panašūs (Goff ir kt., 1998; Hirsch ir kt., 2002). Apibendrinant galima sakyti, kad ziprazidono efektyvumą gydant ūminius schizofrenijos epizodus remia įtikinami įrodymai (*irodymų lygis A*).

Vieno AIDA tyrimo metu nustatyta, kad zotepinas, skiriamas 150–300 mg/p. dozėmis, efektyviau už placebą veikia bendrą būseną, pozityviają ir negatyviają psichopatologiją (Cooper ir kt., 2000a). Zotepinas bendrą būseną, pozityvius ir negatyvius simptomus veikia panašiai arba efektyviau nei haloperidolis (Fleischhacker ir kt., 1989; Barnas ir kt., 1992; Petit ir kt., 1996; Hwang ir kt., 2001), chlorpromazinas (Cooper ir kt., 2000a) ir perazinas (Dieterle ir kt., 1991; Wetzel ir kt., 1991). Apibendrinant galima pasakyti, kad zotepino efektyvumą gydant ūminę schizofreniją remia patikimi įrodymai (*irodymų lygis A*).

**Bendros rekomendacijos.** Pasikartojančios schizofrenijos gydymą rekomenduojama pradėti kiek įmanoma greičiau, jeigu tik tai nesukliudys atlikti tinkamą diagnostinį įvertinimą, kadangi psichozės paūmėjimas gali būti susijęs su emociniu stresu, traumuojamais paciento gyvenimo pokyčiais ir su didele pavojingo (sau, kitiems ar turtui) elgesio rizika (APA, 2004). Daugelyje rekomendacijų (DGPPN, 1998; NICE, 2002; RANZCP, 2003; APA, 2004) ūminio schizofrenijos epizodo gydymą rekomenduojama pradėti nuo monoterapijos antipsichotiku (*irodymų lygis D*).

**Antipsichozinio medikamento pasirinkimas.** Renkantis antipsichozinį vaistą, turėtų dalyvauti ir pacientas, ir gydančias gydytojas. Pacientui suprantama forma turi būti pateikta informacija apie galimus teigiamus ir neigiamus vaistų poveikius (NICE, 2002; RANZCP, 2003; APA, 2004). Tada, kai išsamus gydančio gydytojo ir paciento pokalbis neįmanomas (ypač ūminių schizofrenijos epizodų atveju), kaip pirmo pasirinkimo gydymo galimybę turėtų būti apsvaistoma AKA geriamosios formos dėl mažesnės EPS išsivystymo rizikos (NICE, 2002) ir dėl mažiausiai tokio paties efektyvaus poveikio, kaip ir PKA (RANZCP, 2003; APA, 2004). Antipsichozinio medikamento pasirinkimą dažnai nulemia ir kiti veiksniai: anksčiau paciento vartotų antipsichotikų efektyvumas, jų sukelti šalutiniai poveikiai, pacientui priimtinausias vaistų vartojimo būdas, gretuti-

nės būklės ir galima antipsichotikų sąveika su kitais paciento vartojamais medikamentais (DGPPN, 1998; APA, 2004). Visiems pacientams, gydomiems įprastiniais antipsichotikais, reikėtų apsvaistyti galimybę pakeisti gydymą koku nors AKA (išskyrus klozapiną (RANZCP, 2003; APA, 2004)), jeigu, nepaisant geros simptomų kontrolės, pacientas kenčia nuo šalutinių poveikių. Tipinių antipsichotikų keitimą atipiniais taip pat reikia apsvaistyti schizofrenijos atkryčių atvejais, jeigu akivaizdu, kad PKA nepavyksta patenkinamai kontroliuoti simptomų ar išvengti šalutinių poveikių. Nerekomenduojama įprastinėje klinikinėje praktikoje keisti įprastinio geriamojo antipsichotiko atipiniu, jeigu įprastiniais antipsichotikais pasiekta gera simptomų kontrolė ir nėra sunkių šalutinių poveikių (*irodymų lygis D*) (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004).

**Dozavimas.** Tyrimų, lyginančių skirtingų PKA dozių efektyvumą, apžvalgos metu nustatyta, kad dozės, atitinkančios 300 mg/p. CPZ (chlorpromazino) ekvivalentą, buvo nepakankamos optimaliam gydymui, o dozės, didesnės nei 940 mg/p. CPZ ekvivalento, nebuvo veiksmingesnės nei 540–940 mg/p. CPZ ekvivalentas (Davis ir kt., 1989) (*irodymų lygis A*). Kitos apžvalgos metu nustatyta, kad beveik dviejuose trečdaliuose tyrimų buvo užfiksuotas reikšmingas būklės pagerėjimas skiriant 300 mg/p. CPZ ekvivalento ar mažesnes dozes (palyginti su placebo); 500 mg/p. ir didesnės CPZ ekvivalento dozės buvo veiksmingesnės už placebą visų analizuotų tyrimų (Baldessarini ir kt., 1990) metu (*irodymų lygis A*). Atliekant tą pačią apžvalgą nustatyta, kad labiausiai nuo dozės, kada ji yra 2–10 mg/p., priklauso haloperidolio poveikis (Baldessarini ir kt., 1990). Lyginant didesnes nei 10–20 mg/p. haloperidolio dozes su mažesnėmis, nebuvo nustatyta reikšmingo terapinio poveikio padidėjimo (tyrimai atlikti su ūmine schizofrenijos forma sergančiais pacientais) (Kane ir Marder, 1993; Dixon ir kt., 1995). Neseniai atliktų AIDA tyrimų metu buvo nagrinėtas ryšys tarp PKA terapinio poveikio ir dozės. Patikimai nustatyta, kad vidutinės dozės (dažniausiai mažesnės nei 10 mg/p. haloperidolio ar ekvivalentas arba kai haloperidolio koncentracija plazmoje yra mažesnė nei 18 ng/ml) buvo tokios pat efektyvios ar efektyvesnės už didesnes dozes (Coryell ir kt., 1998; Stone ir kt., 1995; Volavka ir kt., 2000) (*irodymų lygis A*). Pastebėta, kad vidutinės PKA dozės teigiamai veikia kartu pasireiškiančią depresiją (Koreen ir kt., 1993; Volavka ir kt., 1996; Krakowski ir kt., 1997), o didesnės dozės yra susijusios su didesne EPS ir disforijos išsivystymo rizika (Bollini ir kt., 1994; Krakowski ir kt., 1997). Sisteminės 16 AIDA tyrimų apžvalgos metu buvo nagrinėtas 19 skirtingų haloperidolio dozių efektyvumas. Nustatyta, kad mažos haloperidolio dozės (nuo 3 iki 7,5 mg/p., palyginti su 7,5–15 mg/p. ir 15–35 mg/p. dozėmis) nebuvo mažiau veiksmingos nei didesnės dozės, tačiau sukeldavo mažiau kliniškai reikšmingų EPS (Wairach ir kt., 2004) (*irodymų lygis A*). Vėliau atliktos apžvalgos rezultatai rodo, kad praktiškai didžiausias terapinis poveikis pasiekiamas, kai haloperidolio dozė yra nuo 3 iki 10 mg/p., tačiau didesnės haloperidolio dozės nebuvo mažiau veiksmingos nei vidutinės (Davis ir Chen, 2004) (*irodymų lygis A*). Panašu, kad geriausia strategija – ne standartinių dozių skyrimas, o dozės koregavimas kiekvienu individualiu atveju (Klieser ir Lehman, 1987; Dixon ir kt., 1995).

Apibendrinant galima pasakyti, kad jau ilgą laiką daugumoje rekomendacijų (APA, 1997, 2004; DGPPN, 1998; Lehman ir kt., 1998; Working Group for the Canadian Psychiat-

ric Association, 1998; NICE, 2002) rekomendacijos ūminio epizodo simptomams gydyti išlieka tokios pačios: nuo 300 iki 1000 mg/p. CPZ ekvivalento (skiriant PKA) mažiausiai 6 sav., vartojant mažiausią efektyvią dozę. Optimalią dozę, įvertinęs paciento būseną, parenka gydantis gydytojas.

Atlikta apžvalga, kurioje apibendrinti atsitiktinių imčių placebo kontroliuojami tyrimai, analizuojantys dviejų ar daugiau antipsichotikų dozių poveikį, siekiant apskaičiuoti dozės-atsako kreivę (tiek kiekvieno PKA ir AKA atskirai, tiek ir medikamentų grupės, remiantis dozės ekvivalentu). Beveik maksimaliai veiksminga dozė – tai slenkstinė dozė, reikalinga, kad pasireikštų visi arba beveik visi kiekvieno vaisto klinikiniai poveikiai. Buvo nustatyta, kad beveik maksimaliai efektyvi risperidono dozė yra 4 mg/p., ziprazidono – 120 mg/p., aripiprazolio – 10 mg/p., klopazino – daugiau nei 400 mg/p. ir olanzapino – tikriausiai daugiau nei 16 mg/p. (Davis ir Chen, 2004). Iš tyrimų yra žinoma, kad įvairių šalių klinikinėje praktikoje dozės neretai koreguojamos nesilaikant pirmųjų tyrimų metu nustatytų ar gamintojų pateiktų rekomendacijų. Nuo 1997 m. iki 2001 m. Niujorko valstijos sveikatos apsaugos sistemoje vidutinė risperidono dozė, skiriama stacionaro pacientams gydyti, sumažėjo nuo 7,1 iki 4,9 mg/p. (Citrome ir kt., 2002). Be to, remiantis retrospektyvia apžvalga, buvo rekomenduotas lėtesnis risperidono dozės titravimas (0,5–2 mg/p.), siekiant užtikrinti gerą gydytojo nurodymų vykdymą (Luchins ir kt., 1998). Kita vertus, Niujorko valstijos sveikatos apsaugos sistemoje vidutinė olanzapino dozė, skiriama stacionaro pacientams gydyti, padidėjo; 2001 m. beveik 26 proc. olanzapinu gydomų pacientų gavo didesnes nei 20 mg/p. dozes (Citrome ir kt., 2002). Remiantis tyrimų duomenimis ir klinicine patirtimi, buvo pasiūlyta greitesnė už dabar stacionare naudojamą kvetiapino titravimo metodika ūmine schizofrenija sergantiems pacientams gydyti. Be to, dėl palankaus kvetiapino toleravimo profilio kai kurie pacientai gerai toleravo didesnes už rekomenduojamas (iki 1600 mg/p.) šio antipsichotiko dozes (Arango ir Bobes, 2004). Apžvalgos autoriai daro išvadą, kad šiuo metu trūksta duomenų, norint nustatyti tikslų ryšį tarp visų rinkoje esančių AKA dozės ir atsako bei rekomenduoti optimalią dozavimo strategiją (Kinon ir kt., 2004). Dozę galima titruoti kaip įmanoma greičiau (jeigu pacientas gerai toleruoja medikamentą) iki rekomenduojamos terapiškai optimalios, jei nepasireiškia varginančių šalutinių poveikių (APA, 2004). Daugumos apžvalgų (Davis ir kt., 1989; Baldessarini ir kt., 1990; Kane ir Marder, 1993; Dixon ir kt., 1995; Davis ir Chen, 2004; Kinon ir kt., 2004) ir rekomendacijų (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004) autoriai sutaria, kad didelių pradinių antipsichotikų dozių skyrimo strategija (vadinamoji „greita neuroleptizacija“) nėra pranašesnė už standartinę dozių didinimą ir gali būti susijusi su didesne EPS išsivystymo rizika (*irodymų lygis D*). Dėl šių priežasčių ši taktika neturėtų būti taikoma ūminiam schizofrenijos epizodui gydyti.

### Specifiniai gydymo planui darantys įtaką klinikos ypatumai

*Gydymas, vyraujant pozityviesiems simptomams*

Įprastinėje klinikinėje praktikoje ūminis schizofrenijos epizodas pasireiškia daugiausia pozityviaisiais simptomais. Ši tema jau buvo aptarta ankstesnėje rekomendacijų dalyje. Pasikartojančio epizodo gydymą rekomenduojama pradėti kaip įmanoma greičiau, jeigu tik tai netrukdo diagnostiniam įverti-

nimui, kadangi psichozinio sutrikimo paūmėjimas gali būti susijęs su emociniu stresu, dideliais paciento gyvenimo pokyčiais ir didele pavojingo elgesio (savo ir kitų asmenų atžvilgiu) rizika. Pirmojo epizodo atveju prieš pradėdant gydyti antipsichotikais gali būti naudingas trumpalaikis stebėjimas, skiriant nedideles benzodiazepinų dozes, – tai leidžia tiksliau diagnozuoti. Jeigu, nepaisant medikamentų skyrimo adekvačiomis dozėmis, išlieka psichozės simptomų, gydymas dažnai papildomas kitais psichoaktyviais vaistais. Jeigu pozityviųjų simptomų išlieka ilgą laiką nepaisant farmakoterapijos, reikia apsvarstyti rezistentiškumo gydymui galimybę (žr. *šių rekomendacijų dalį*).

Apibendrinant galima pasakyti, kad specifinių gydymo rekomendacijų pacientams, kurių sutrikimo klinikoje vyrauja pozityvieji simptomai, nėra. Rekomenduojama perskaityti šių rekomendacijų dalį, kur aptariamos ūminio atkryčio gydymo strategijos, arba dalį apie kitus specifinius, gydymo planui darančius įtaką schizofrenijos klinikos ypatumus.

### Ažitacijos gydymas

Schizofrenija sergančių pacientų elgesys dažnai yra ažiutotas, agresyvus ar su smurto elementais. Dažniausiai toks elgesys kyla dėl psichozės simptomų (pvz., persekavimo kludiesių, manijos, haliucinacijų), tačiau ažiutuotą ar agresyvų elgesį gali lemti ir kiti simptomai, tokie kaip baimingumas ir nerimas, esant susilpnėjusiems vidiniams kontrolės mechanizmomams (Angermeyer, 2000). Tarp veiksnių, galinčių paskatinti agresyvų elgesį, yra minimi paciento aplinkos ir gydymo institucijų ypatumai, pvz., per tankiai apgyvendintos palatos, privatumo trūkumas, ilgas laukimo laikas. Agresyvų elgesį ar smurtą hospitalizacijos metu prognozuoti yra sunku; vis dėlto yra nustatytas ryšys tarp priešiško ir mąstymo sutrikimų (Steinert, 2002). Gydytojas ir kiti personalo nariai, susidūrę su ūmine sutrikimo forma sergančiu agresyviu pacientu, turi kiek įmanoma greičiau struktūruoti paciento aplinką, sumažinti išorinių stimulų intensyvumą, pasistengti pacientą nuraminti žodžiais ir ramiai išspręsti situaciją (Osser ir Sigadel, 2001). Kiek leidžia aplinkybės, reikia stengtis naudoti geriamąsias, o ne parenterines vaistų formas. Turi būti skirta mažiausia veiksminga dozė, kurią, esant reikalui, galima po truputį didinti. Iškilus ūminei smurtinei situacijai, gali tekti taikyti sedaciją, o kaip paskutines priemones – ir fizinį suvaržymą bei izoliaciją. Vaistų skyrimas sutrikusiam elgesiui kontroliuoti (greita trankvilizacija) taip pat yra laikoma paskutine priemone, kada psichologiniais ir elgesio kontrolės būdais situacijos suvaldyti nepavyksta arba kada pastarieji metodai yra netinkami konkrečiomis aplinkybėmis. Tuo atveju medikamentų skyrimo tikslas yra ne psichikos sutrikimo gydymas, o paciento nuraminimas ir smurto bei su(si)žalojimo rizikos sumažinimas. Psichiatrai ir kitų specialybių gydymo komandos nariai, kurie savo praktikoje taiko greitą trankvilizaciją, turėtų būti specialiai išmokyti, kaip įvertinti psichikos sveikatos paslaugų vartotojų būseną ir kaip elgtis tokiomis aplinkybėmis. Jie turėtų žinoti apie galimą vaistų (benzodiazepinų ir antipsichotikų) sukeliama žalą sveikatai, mokėti naudoti ir prižiūrėti reanimacinę gaivinimo techniką ir žinoti apie flumazenilio (benzodiazepino antagonisto) skyrimo indikacijas bei poveikį (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004).

Dviejų AIDA tyrimų metu nustatyta, kad 5 mg *haloperidolio* ir 4 mg *lorazepamo* injekcija į raumenis sukelia geresnį ir greitesnį bendrą klinikinį atsaką nei vienas haloperidolis (Bienenek ir kt., 1998; Garza-Trevino ir kt., 1989). Lyginant mo-

noterapiją benzodiazepiniais su monoterapija antipsichotikais buvo nustatyta, kad lorazepamo (arba flunitrazepamo) ir haloperidolio injekcijų į raumenis poveikis yra panašus: abu vaistai vienodai efektyviai slopino ažitaciją ir sukėlė panašų klinikinį atsaką (Battaglia ir kt., 1997; Foster ir kt., 1997; Dorevitch ir kt., 1999). Vieno tyrimo metu 2 mg lorazepamo labiau pagerino bendrą būklę negu 5 mg haloperidolio (Foster ir kt., 1997). Atviro atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu buvo nustatyta, kad 15 mg *midazolamo* efektyviau slopino ažitaciją (ir tuo pačiu mažino agresiją) negu 5 mg *haloperidolio* ir 50 mg *prometazino* darinys (visi vaistai skirti injekuoti į raumenis) (TREC, 2003).

AKA pasižymi maža EPS išsivystymo rizika ir gali sukelti greitą trankvilizaciją. Tyrimo metu buvo lyginamas 10 mg *olanzapino* ir 7,5 mg haloperidolio (abu medikamentai skirti injekuoti į raumenis) veiksmingumas. Nustatyta, kad abu antipsichotikai panašiai sumažina ažitaciją praėjus 2 ir 24 val. po pirmos injekcijos (Wright, 2001). Olanzapino šalutinių poveikių profilis buvo pranašesnis, pvz., skiriant šio antipsichotiko mažiau reikėjo papildomai skirti benzodiazepinų, rečiau pasireiškėdavo distonija bei EPS, mažiau buvo skiriama anticholinerginių vaistų (Altamura ir kt., 2003). Injekuojant į raumenis olanzapino ir benzodiazepinų, egzistuoja staigios mirties rizika, dėl to šių medikamentų derinio reikia vengti. Atviro tyrimo rezultatai rodo, kad 20–80 mg *ziprazidono* ir 10–40 mg haloperidolio injekcijų į raumenis poveikis ūmine schizofrenijos forma sergančių pacientų ažitacijai yra panašus (Swift ir kt., 2003); kito atsitiktinių imčių tyrimo metu konstatuotas panašus 40 mg ziprazidono ir 10 mg haloperidolio intramuskulinių injekcijų efektyvumas (Brook ir kt., 2000). Be to, tiriant ryšį tarp dozės ir poveikio buvo nustatyta, kad intramuskulinė 20 mg ziprazidono injekcija veiksmingiau slopina ūminę ažitaciją negu intramuskulinė 2 mg to paties antipsichotiko injekcija (Daniel ir kt., 2001). Greitą sedaciją taip pat galima sukelti skiriant silpnų antipsichotikų (pvz., levomepromazino, chlorprotikseno) arba zyklopentiksolio (DGPPN, 1998), tačiau naujausiose rekomendacijose (APA, 2004) tokia strategija neberekomenduojama.

Jeigu įmanomas gydymas geriamosiomis vaistų formomis, 2 mg risperidono ir 2 mg lorazepamo darinys *per os* duoda panašų rezultatą, kaip ir 5 mg haloperidolio ir 2 mg lorazepamo į raumenis (Currier ir Simpson, 2001).

**Rekomendacijos.** Nustatyta, kad lorazepamas ir įprastiniai antipsichotikai panašiai slopina ūminę agresiją ir psichomotorinę ažitaciją (*irodymų lygis C*). Kadangi lorazepamas sukelia mažiau šalutinių poveikių ir jie paprastai būna lengvesni, tais atvejais, kada dar nėra aišku, ar pacientui bus skirta antipsichozinių medikamentų, ar taikomi nemedikamentiniai gydymo būdai (arba dar neapsispręsta – kokių būtent antipsichotikų bus skirta), rekomenduojama ažitaciją pradėti gydyti nuo 2–4 mg lorazepamo. Diazepamo ir kitų benzodiazepinų (išskyrus lorazepamą) ar silpnų/mažos potencijos neuroleptikų vartoti nerekomenduojama arba dėl mažesnio veiksmingumo, arba dėl blogesnio toleravimo. Jei akivaizdu, kad paciento agresyvų elgesį lemia psichozės simptomai, kartu su lorazepamu galima skirti neuroleptiko (*irodymų lygis C*). Dėl geresnio toleravimo tokiais atvejais pirmenybė skirtina atipiniams medikamentams, tokiems kaip olanzapinas ar ziprazidonas (geriausia – parenterinėmis formomis), o ne tipiniams neuroleptikams (*irodymų lygis C*). Dėl staigios mirties grėsmės skiriant kartu olanzapino ir

benzodiazepinų injekciją į raumenis, tokio vaistų derinio reikia vengti. Panašus atsargumas rekomenduojamas ir dėl klozapino derinio su benzodiazepiniais (Rupprecht ir kt., 2004). Gydytojais taip pat turi žinoti, ar pacientas neserga širdies liga, ypač skirdami ziprazidono injekcijas į raumenis.

Jeigu aplinkybės reikalauja ypač greitos sedacijos, galima parenteriniu būdu skirti haloperidolio ir lorazepamo. Jeigu gydymas nepakankamai efektyviai veikia tokius simptomus, kaip sujaudinimas/įtampa ar nerimas, galima apsvarstyti galimybę gydymą papildyti karbamazepinu, valproinės rūgšties preparatu arba ličiu (*irodymų lygis D*). Tokios priemonės, kaip fizinis suvaržymas ir izoliacija, turėtų būti taikomos tik išimtiniais atvejais. Tokių priemonių taikymas turi būti rūpestingai fiksuojamas dokumentuose ir paaiškinamas pacientams. Pacientas turi turėti galimybę pareikšti savo nuomonę ir aptarti tai, ką patiria. Gydytojas turi įvertinti fiziškai suvaržyto ar izoliuoto paciento būseną taip dažnai, kaip reikia, kad galėtų įvertinti paciento psichikos ir somatinės būklės pokyčius. Tokių pacientų lankymo dažnumas taip pat turi atitikti vietinių teisės aktų numatytus reikalavimus.

### *Gydymas, vyraujant negatyviems simptomams*

Negatyvius schizofrenijos simptomus galima skirstyti į pirminius negatyvius (esminius, „šerdinius“ schizofrenijos požymius) ir antrinius negatyvius, kurie gali: (1) būti pozityviųjų simptomų pasekmė (pvz., socialinis uždarumas dėl paranoidinių minčių); (2) kilti dėl EPS (pvz., neuroleptikų sukelta akinezija); (3) pasireikšti kaip depresijos simptomai (pvz., popsichozinė arba farmakogeninė depresija); (4) kilti dėl aplinkos veiksnių įtakos (pvz., socialinių stimulų stoka, nulemta hospitalizmo) (Carpenter ir kt., 1985).

Dėl farmakokinetinių savybių (ypač didelio polinkio blokuoti 5-HT<sub>2A</sub> receptorius) AKA laikomi tinkamesniais vaistais negatyviems simptomams gydyti negu PKA (Möller, 2003). Deja, dauguma šios srities tyrimų buvo atlikta su ligos paūmėjimą išgyvenančiais pacientais arba su pacientais, kuriems reikėsi tiek pozityvieji, tiek negatyvieji simptomai. Dėl šių priežasčių negatyviųjų simptomų sumažėjimą galima interpretuoti kaip antrinių (bet ne pirminių) negatyviųjų simptomų sumažėjimą. Tyrimų rezultatų interpretaciją pasunkina ir depresijos simptomų bei šalutinių medikamentų poveikių (EPS) tarpusavio panašumas. Be to, analizuojant tyrimus retrospektyviai, daugumos PKA dozės buvo įvertintos kaip per didelės ir dažnai sukeliančios EPS. Netgi naudojant sudėtingesnius statistinius metodus, interpretuoti duomenis reikia atsargiai (Möller ir kt., 1995). Kita vertus, dėl tokių neišvengiamų analizės sunkumų atipinių antipsichotikų efektyvumas gydant negatyvius simptomus gali būti įvertintas nepakankamai (Möller, 2003).

**Pirmosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.** Dauguma tyrimų rodo, kad PKA mažina negatyvius simptomus, tačiau tyrimų metu didžiausias dėmesys skiriamas pozityviems simptomams (Dixon ir kt., 1995). Yra įrodymų, kad PKA negatyvius simptomus veikia efektyviau už placebo (Davis ir kt., 1989). Tačiau net tada, kai negatyvieji simptomai vertinami skalėmis, pirminiai ir antriniai negatyvieji simptomai nėra diferencijuojami. Palyginamųjų tyrimų su AKA (žr. žemiau) metu nustatyta, kad mažesnės PKA dozės negatyvius simptomus veikia geriau. Šiuo metu nėra atlikta tyrimų su pacientais, kuriems vyrauja negatyvioji simptomatika.

**Antrosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.** Trumpalai-

kių AIDA tyrimų metu nustatyta, kad *amisulpridas*, skiriamas iki 800 mg/p. dozėmis, negatyviuosius simptomus veikia efektyviau nei haloperidolis (20 mg/p.) (Möller ir kt., 1997) ir panašiai kaip risperidonas (8 mg/p.) (Peuskens ir kt., 1999). Vienerių metų trukmės dvigubai aklo atsitiktinių imčių palaikomojo gydymo tyrimo (taikant lanksčias dozes) metu buvo nustatyta, kad amisulpridas efektyviau už haloperidolį veikia negatyviąją simptomatiką (Colonna ir kt., 1997). Kitame atsitiktinių imčių dvigubai aklame ilgalaikiame tyrime dalyvavo pacientai, kuriems vyravo negatyvioji simptomatika. Lygintas šešių skirtingų amisulprido ir haloperidolio dozių poveikis negatyviuosius simptomams. Po vienerių metų nustatytas statistiškai nereikšmingas amisulprido pranašumas (Speller ir kt., 1997). Dviejų AIDA tyrimų metu buvo nustatyta, kad amisulpridas negatyviuosius simptomus veikia efektyviau už placebo (6 sav. trukmės tyrimas, vartojant 100–300 mg/p. amisulprido (Boyer ir kt., 1995) ir 6 mėn. trukmės tyrimas, vartojant 100 mg/p. amisulprido (Loo ir kt., 1997)). Dar dviejų AIDA tyrimų metu nustatytas amisulprido pranašumas, palyginti su placebo, gydant grupę pacientų, varginamų daugiausia negatyviųjų simptomų (Palliere-Martinot ir kt., 1995; Danion ir kt., 1999). Ūmine ligos forma sergančių pacientų tyrimų metaanalizių metu (Leucht ir kt., 1999, 2002; Leucht, 2004) nustatytas amisulprido, olanzapino ir risperidono pranašumas, palyginti su PKA, gydant negatyviuosius simptomus. Trijų mažos apimties AIDA tyrimų metu (Pichot ir Boyer, 1989; Saletu ir kt., 1994; Speller ir kt., 1997) buvo lygintas amisulprido ir PKA poveikis negatyviuosius simptomams; nustatytas nedidelis, statistiškai nereikšmingas amisulprido pranašumas. Nepaisant šių prieštaringų duomenų, amisulpridas yra vienintelis PKA, kurio efektyvumas negatyviuosius simptomams taip plačiai iširtas, be to, placebo kontroliuojamų tyrimų duomenys rodo, kad, skiriamas 50–300 mg/p. doze, amisulpridas veiksmingai gydo negatyviuosius simptomus (Leucht, 2004) (*irodymų lygis A*).

4 sav. trukmės AIDA tyrimo metu buvo lygintas *aripirazolio* ir haloperidolio poveikis negatyviuosius simptomams; nustatyta, kad efektyviai negatyviuosius simptomus veikia 15 mg/p. aripirazolio, bet ne 10 mg/p. haloperidolio ar 30 mg/p. aripirazolio (Kane ir kt., 2002). Kito trumpalaikio AIDA tyrimo metu buvo nustatyta, kad aripirazolio (20 ir 30 mg/p.) poveikis negatyviuosius simptomams yra panašus į risperidono (6 mg/p.) (Potkin ir kt., 2003). 6 mėn. trukmės placebo kontroliuojamo AIDA tyrimo metu nustatytas efektyvesnis aripirazolio poveikis negatyviuosius simptomams (Pigott ir kt., 2003). 52 sav. trukmės AIDA tyrimo metu buvo lygintas 30 mg/p. aripirazolio ir 10 mg/p. haloperidolio poveikis negatyviuosius simptomams; apibendrinus duomenis, nustatytas aripirazolio pranašumas (Kasper ir kt., 2003). Apibendrinant galima teigti, kad yra patikimų įrodymų, jog aripirazolis efektyviai veikia negatyviuosius simptomus (*irodymų lygis A*), tačiau trūksta aiškių duomenų apie aripirazolio efektyvumą gydant pacientus, kuriems vyrauja negatyvieji simptomai.

Atvirų nepalyginamųjų tyrimų metu buvo nustatyta, kad *klozapinas* veiksmingas rezistentiškoms schizofrenijos formoms sergantiems pacientams gydyti, kai klinikoje vyrauja daugiausia negatyvioji simptomatika (Meltzer ir kt., 1989; Meltzer, 1992; Lindenmayer ir kt., 1994). Klozapinas pasirodė veiksmingesnis tokiems pacientams gydyti ir dvigubai aklo tyrimo metu lyginant jį su chlorpromazinu (Kane ir kt., 1988). Kito

mažos apimties AIDA tyrimo metu klozapino ir haloperidolio poveikis negatyviuosius simptomams buvo vienodas (Breier ir kt., 1994). Atliekant vieną AIDA tyrimą, buvo lyginamas įvairiomis dozėmis skiriamų klozapino ir haloperidolio poveikis negatyviuosius simptomams. Nustatyta, kad klozapinas (500 mg/p.) buvo veiksmingesnis už haloperidolį (20 mg/p.) gydant pacientus, kurių būklė tik iš dalies pagerėjo ankstesnio gydymo metu, tačiau klinikinis klozapino pranašumas buvo nedidelis (Volavka ir kt., 2002). Vienos metaanalizės metu buvo nustatytas nedidelis statistiškai reikšmingas klozapino pranašumas, palyginti su PKA, gydant negatyviuosius simptomus (Wahlbeck ir kt., 2004). Kitos metaanalizės rezultatai rodo, kad klozapinas efektyviau už PKA veikia negatyviuosius simptomus gydymui rezistentiškų schizofrenijos formų atveju (Chakos ir kt., 2001). Apibendrinant galima teigti, kad yra patikimų įrodymų, jog klozapinas efektyviai veikia negatyviuosius simptomus (*irodymų lygis A*), tačiau trūksta duomenų apie klozapino efektyvumą gydant pacientus, kuriems vyrauja negatyvieji simptomai.

AIDA tyrimų metu konstatuotas efektyvesnis *olanzapino* poveikis negatyviuosius simptomams (palyginti su placebo ir haloperidoliu) gydant ūmine schizofrenijos forma sergančius pacientus (Beasley ir kt., 1996a,b, 1997; Tollefson ir kt., 1997). Tačiau pratęsus tyrimą ilgiau nei 24 sav., statistiškai reikšmingo skirtumo tarp olanzapino ir haloperidolio poveikio negatyviuosius simptomams neliko (Hamilton ir kt., 1998). Šių tyrimų analizė rodo, kad negatyviųjų simptomų pokyčių negalima paaiškinti kitais veiksniais (pozityviaisiais simptomais, depresija, EPS) (Tollefson ir kt., 1997). Vieno trumpalaikio AIDA tyrimo metu buvo nustatytas efektyvesnis olanzapino (vidutinė dozė 17,2 mg/p.) poveikis negatyviuosius simptomams, palyginti su risperidonu (vidutinė dozė 7,2 mg/p.) (Tran ir kt., 1997), tačiau kito AIDA tyrimo metu (lyginta vidutinė 12,4 mg/p. olanzapino ir vidutinė 4,8 mg/p. risperidono dozės) šio pranašumo nenustatyta. Galimos tokių rezultatų priežastys – mažesnė risperidono dozė (ir atitinkamai mažesnis EPS dažnumas), vartota atliekant antrąjį tyrimą (Conley ir Mahmoud, 2001). Apibendrinant galima teigti, kad yra įrodymų, jog olanzapinas efektyviai veikia negatyviuosius simptomus (*irodymų lygis A*), tačiau trūksta duomenų apie olanzapino efektyvumą gydant pacientus, kuriems vyrauja negatyvieji simptomai.

Vieno AIDA tyrimo metu (tirti ūmine ligos forma sergantys pacientai) *kvetiapinas* efektyviau už placebo veikė negatyviuosius simptomus tik skiriamas didesnėmis dozėmis (750 mg/p.) (Small ir kt., 1997). Kito tyrimo metu nustatyta, kad gydant negatyviuosius simptomus kvetiapis efektyvesnis už placebo skiriamas įvairiomis dozėmis (75–750 mg/p.). Veiksmingiausias skiriant 300 mg/p. (Arvanitis ir kt., 1997). Kvetiapis ir haloperidolio (12 mg/p.) poveikis negatyviuosius simptomams buvo panašus (Arvanitis ir kt., 1997), o, palyginti su chlorpromazinu (750 mg/p.), nustatytas nedidelis kvetiapis pranašumas (Peuskens ir Link, 1997). Apibendrinant galima teigti, kad kvetiapis negatyviąją simptomatiką veikia panašiai (bet ne efektyviau) kaip ir PKA (Cheer ir Wagstaff, 2004) (*irodymų lygis A*).

*Risperidono* poveikis negatyviuosius simptomams buvo daug geresnis už haloperidolio tik skiriant jį 6 mg/p. doze (Peuskens ir kt., 1995). Pakartotinė šio tyrimo duomenų analizė, naudojant papildomas analizės metodikas, patvirtino tiesioginį risperidono poveikį negatyviuosius simptomams (Möller, 2003). Gydant

dalinai rezistentiška schizofrenijos forma sergančius pacientus, risperidono poveikis negatyviajai simptomatikai buvo geresnis už klozapino ir perfenazino (Möller, 2003). AIDA tyrimų metu lyginant risperidono ir olanzapino poveikį negatyviesiems simptomams nustatyta, kad risperidono poveikis negatyviajai simptomatikai buvo panašus arba mažiau veiksmingas nei olanzapino (Tran ir kt., 1997; Conley ir Mahmoud, 2001). Palaikomojo gydymo metu risperidonas negatyviają simptomatiką veikė efektyviau už haloperidolį (Cernansky ir kt., 2002). Bendra šešių AIDA tyrimų, lyginusių risperidono ir PKA poveikį negatyviesiems simptomams, rezultatų metaanalizė įrodė statistiškai reikšmingą risperidono pranašumą (Carman ir kt., 1995). Apibendrinant galima teigti, kad yra įrodymų, jog risperidonas efektyviai veikia negatyviusius simptomus (*irodymų lygis A*), tačiau trūksta duomenų apie risperidono efektyvumą gydant pacientus, kuriems vyrauja negatyvieji simptomai.

Vieno trumpalaikio atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo metu buvo nustatytas efektyvesnis už placebo ziprazidono poveikis negatyviesiems simptomams (Daniel ir kt., 1999), tačiau kito panašaus tyrimo metu statistiškai reikšmingo ziprazidono pranašumo nenustatyta (Keck ir kt., 1998). Abu tyrimai atlikti su ūmine ligos forma sergančiais pacientais. Vieno tęstinio, ilgiau nei 1 m. trukusio AIDA tyrimo metu (dalyvavo ir lėtinėmis schizofrenijos formomis sergantys pacientai) buvo nustatytas statistiškai reikšmingai efektyvesnis ziprazidono (40, 80 ir 160 mg/p.) poveikis negatyviajai simptomatikai, palyginti su placebo (Arato ir kt., 2002). Apibendrinant galima teigti, kad yra įrodymų, jog ziprazidonas efektyviai veikia negatyviusius simptomus (*irodymų lygis A*). Yra ir riboto patikimumo duomenų apie ziprazidono efektyvumą gydant pacientus, kuriems vyrauja negatyvioji simptomatika (*irodymų lygis C*).

Vieno atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu lyginant zotepino ir PKA poveikis negatyviesiems simptomams; zotepino pranašumo nenustatyta (Möller, 2003), tačiau ankstesnių AIDA tyrimų metu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas zotepino pranašumas, palyginti su haloperidoliu (Petit ir kt., 1996) ir chlorpromazinu (Cooper ir kt., 2000a). Placebu kontroliuojamo tyrimo su pacientais, kuriems buvo vyraujanti negatyvioji simptomatika, metu nenustatyta didesnio zotepino efektyvumo (Möller ir kt., 2004). Atliekant 26 sav. trukmės atkryčio prevencijos AIDA tyrimą nebuvo nustatyta, kad zotepinas efektyviau nei placebo veikė negatyviusius simptomus (Cooper ir kt., 2000b). Apibendrinant galima teigti, kad yra įrodymų, jog zotepinas efektyviai veikia negatyviusius simptomus (*irodymų lygis A*). Duomenų apie zotepino efektyvumą gydant pacientus, kuriems vyrauja negatyvieji simptomai, nėra.

*Antidepresantų veiksmingumas.* Nepaisant efektyvaus atipinių antipsichotikų poveikio negatyviajai simptomatikai, šiems simptomams gydyti kaip papildomi medikamentai vartojami ir antidepresantai (APA, 2004). Tokios taktikos reikšmė ir efektyvumas lieka neaiškūs, kadangi atliktų tyrimų (dauguma – su selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI)) rezultatai prieštaringi, o metodologija stokoja aukštų standartų (Möller, 2004a). Kai kurie anksčiau atlikti atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai parodė, kad gydymą ilgai veikiančiais PKA papildžius, pvz., imipraminu, galima pasiekti geresnį poveikį negatyviesiems simptomams gydant stabilios būsenos ambulatorinius pacientus (Siris ir kt., 1991), tačiau, papildžius ūminio schizofrenijos atkryčio gydymą dezipraminu ar amitrip-

tilinu, pablogėdavo atsakas į gydymą antipsichotikais, o teigiamo poveikio sergantiesiems depresija nebūdavo (Kramer ir kt., 1989). Dvigubai aklo kryžminio tyrimo metu negauta duomenų ir apie maprotilino efektyvumą (Waerhrens ir Gerlach, 1980).

Buvo išanalizuotas šešių SSRI grupės antidepresantų poveikis negatyviajai simptomatikai kontroliuojant placebo. Vieno tyrimo metu buvo nustatytas nedidelis poveikis negatyviajai simptomatikai, skiriamą gydymą ilgai veikiančių antipsichotikų injekcijomis papildžius 20 mg/p. fluoksetino (Goff ir kt., 1995). Kito tyrimo metu užfiksuotas statistiškai reikšmingas negatyviosios simptomatikos sumažėjimas skyrus fluoksetino (Spina ir kt., 1994). Kitų keturių tyrimų metu gydymą olanzapinu papildžius fluoksetinu (Buchanan ir kt., 1996) arba gydymą pirmos kartos antipsichotiku papildžius fluoksetinu (Arango ir kt., 2000), citalopramu (Salokangas ir kt., 1996) ar sertralinu (Lee ir kt., 1998), nebuvo nustatyta SSRI grupės antidepresantų pranašumo, palyginti su placebo. Keturių kontroliuojamų tyrimų metu buvo nustatytas terapinio poveikio pagerėjimas, gydymą papildžius 100 mg/p. fluoksamino (Silver ir Nassar, 1992; Silver ir Shmugliakov, 1998; Silver ir kt., 2000, 2003), o gydymo antipsichotiku papildymas maprotilinu terapinio poveikio negatyviajai simptomatikai neturėjo (Silver ir Shmugliakov, 1998). Dvigubai aklo tyrimo metu buvo nustatytas didesnis mirtazapino poveikis negatyviajai simptomatikai (po 6 sav. gydymo), palyginti su placebo (Berk ir kt., 2001). Priešingai, AIDA tyrimo metu reboksetinas nebuvo veiksmingesnis už placebo (Shutz ir Berk, 2001). Nenustatyta ir papildomai skirto selegilino pranašumo, palyginti su placebo (Jungemann ir kt., 1999). Taigi duomenys, remiantys efektyvų antidepresantų poveikį negatyviesiems simptomams, yra riboti (*irodymų lygis C*), ypač atsižvelgiant į tai, kad kai kuriais atvejais sunku atskirti negatyviusius simptomus nuo depresijos simptomų. Kadangi dauguma tyrimų nagrinėjo antidepresantų derinius su pirmosios kartos antipsichotikais, yra galimybė, kad antidepresantų deriniai su antrosios kartos antipsichotikais sukeltų kitokią poveikį, nors tai ir mažai tikėtina (APA, 2004). Ūminio schizofrenijos atkryčio gydymo papildymas antidepresantais (bent jau tricikliais antidepresantais (TCA)) gali pabloginti psichozės simptomus.

*Kitų medikamentų efektyvumas.* Ankstesni tyrimai rodė, kad augmentacija ličių efektyviai veikia negatyviają simptomatiką (Small ir kt., 1975; Growe ir kt., 1979), tačiau vėlesni tyrimai ir metaanalizės šių išvadų nepatvirtino (Leucht ir kt., 2004). Kai kurių tyrimų metu nustatytas efektyvus glutamaterginių preparatų, pvz., d-cikloserino (Möller, 2003; APA, 2004) ir d-serino bei PKA ar risperidono derinio, poveikis negatyviesiems simptomams (Tsai ir kt., 1998). Taip pat nėra patikimų duomenų apie gydymo augmentacijos estrogenais arba kognityvines funkcijas gerinančiais preparatais efektyvumą, nors bandomųjų tyrimų metu rezultatai buvo daug žadantys (Möller, 2003). Daugiau apie kitus gydymo būdus skaitykite kitame skyriuje (žr. „Gydymui rezistentiška schizofrenija“).

*Rekomendacijos.* Negatyviesiems simptomams gydyti pirmos eilės vaistai turėtų būti antrosios kartos antipsichotikai (*irodymų lygis A*). Iš atipinių antipsichotikų efektyviausias atrodė esąs amisulpridas, be to, tai vienintelis neuroleptikas, kurio poveikis šiai specifine šizofrenija sergančių pacientų populiacijai buvo iširtas kelių tyrimų metu (*irodymų lygis A*). Yra duomenų, kad, gydant rezistentiška šizofrenijos forma sergančius pacientus, efektyviai negatyviusius simptomus vei-



kia klopazinas (*įrodymų lygis B*). Esant nepakankamai geram atsakui, gali padėti gydymo papildymas SSRI grupės antidepresantais (*įrodymų lygis B*) ir galbūt mirtazapinu (*įrodymų lygis C*). Skiriant vaistų, visada reikia atsižvelgti į galimą SSRI grupės antidepresantų ir kitų medikamentų tarpusavio sąveiką. Gydymo papildymai glutamaterginiais preparatais ar estrogenų vertintini kaip eksperimentinės galimybės.

#### *Kognityvinių sutrikimų gydymas*

Neurokognityvinis deficitas – svarbus, o galbūt ir pagrindinis schizofrenijos sukeliamas defektas. Kognityvinio funkcionavimo lygis koreliuoja su bendromis ir specifinėmis schizofrenijos funkcinėmis baigtimis (Green, 1996). Yra įrodymų, kad AKA kognityvines funkcijas gerina efektyviau nei PKA, tačiau nemažoje tyrimų dalyje buvo naudota netinkama kognityvinių funkcijų įvertinimo metodika (Harvey ir Keefe, 2001).

#### *Pirmosios ir antrosios kartos antipsichotikų efektyvumas.*

Daugumos tyrimų ir apžvalgų metu nustatyta, kad PKA neturi teigiamo poveikio kognityvinėms funkcijoms arba tas poveikis yra minimalus (Cassens ir kt., 1990; Sharma, 1999); be to, šios grupės vaistai, skiriami didelėmis dozėmis, kartu su EPS ir su papildomai skiriamais anticholinerginiais medikamentais gali pabloginti kognityvines funkcijas. 20 tyrimų metaanalizė (11 tyrimų, kurių metu buvo keisti medikamentai, keturi palyginamieji atsitiktinių imčių atviri tyrimai ir penki AIDA tyrimai) rodo, kad pagrindines kognityvines funkcijas AKA gerina efektyviau už PKA (Harvey ir Keefe, 2001) (*įrodymų lygis A*). Šiuos duomenis kai kurioms kognityvinėms funkcijoms patvirtina ir AIDA tyrimas, kurio metu buvo lyginamas olanzapino, risperidono, klopazino ir haloperidolio poveikis pacientams, kuriems gydymas įprastiniais antipsichotikais būseną pagerino tik iš dalies (Bilder ir kt., 2002). Sisteminė tyrimų apžvalga parodė, kad AKA (klopazinas, risperidonas, olanzapinas, kvetiapienas ir zotepinas) efektyviau už PKA gerina pacientų kognityvines funkcijas, nors kai kurių tyrimų rezultatai buvo prieštaringi, o metodologija – ne be trūkumų (Weiss ir kt., 2002). Kito AIDA tyrimo metu buvo nustatyta, kad ūmine schizofrenijos forma sergantiems pacientams olanzapinas ar ziprazidonas kognityvines funkcijas gerina efektyviau, palyginti su tų pacientų anksčiau vartotais vaistais (dažniausiai – haloperidoliu ar risperidonu) (Harvey ir kt., 2004).

Kai kurių tyrimų rezultatai prieštarauja aukščiau pateiktiems duomenims. Pvz., 2 m. trukmės AIDA tyrimo metu nustatyta, kad risperidonas (6 mg/p.) ir mažos dozės (5 mg/p.) haloperidolio vienodai efektyviai gerina neurokognityvinį deficitą (Green ir kt., 2002). Atliekant kitą AIDA tyrimą buvo nustatyta, kad pirmąjį psichozės epizodą patiriantiems pacientams neurokognityvinį deficitą olanzapinas (vidutinė dozė – 9,6 mg/p.) gerina tik nedaug veiksmingiau už nedidelėmis dozėmis skiriamą haloperidolį (vidutinė dozė – 4,6 mg/p.) (Keefe ir kt., 2004).

*Rekomendacijos.* Schizofrenija sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia kognityvinis deficitas, AKA neurokognityvines funkcijas pagerina bent jau truputį efektyviau nei PKA (*įrodymų lygis A*), nors kai kurių tyrimų rezultatai yra prieštaringi. Prieš PKA keičiant AKA (norint pagerinti neurokognityvinius procesus) reikia atsižvelgti į tokius veiksnius, kaip papildomai skiriami vaistai ir PKA dozės.

#### *Gydymas, vyraujant katatonijos simptomams*

Ryškus katatonijos simptomai nustatomi maždaug 10 proc.

į psichiatrijos ligonines hospitalizuojamų pacientų (Blummer, 1997). Katatoninis schizofrenijos tipas nustatomas maždaug 5 proc. pirmą kartą šiuo sutrikimu susirgusių pacientų (Jablensky ir kt., 1992), tačiau piktybinės katatonijos formos labai retos. Kai kuriais atvejais neįmanoma atskirti katatonijos nuo piktybinio neurolepsinio sindromo; ši būklė kartais vadinama „katatonine dilema“ (Lausberg ir Hellweg, 1998).

*Pirmosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.* Antipsichotikai, ypač PKA, nėra veiksmingi katatonijai gydyti (Zemlan ir kt., 1986; Hawkins ir kt., 1995) (*įrodymų lygis C*). Be to, pacientams, kuriems yra katatonijos simptomų arba kuriems buvo anksčiau pasireiškusi katatonija, ypač padidėja piktybinio neurolepsinio sindromo (PNS) išsivystymo tikimybė (Lausberg ir Hellweg, 1998). Dėl šios priežasties antipsichotikai, pasižymintys stipriu D<sub>2</sub> receptorių blokuojančiu poveikiu, gali būti netinkami katatonijai gydyti ar net pabloginti jos simptomus (Blumer ir kt., 1997).

*Antrosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.* Kai kurie pranešimai apie atskirus klinikinius atvejus rodo, kad AKA gali geriau nei PKA veikti katatonijos simptomus; literatūroje minimi šie AKA: amisulpridas (French ir Eastwood, 2003), klopazinas (pvz., Lausberg ir Hellweg, 1998; Gaszner ir Makkos, 2004), olanzapinas (Martenyi ir kt., 2001), risperidonas (Poyurosky ir kt., 1997; Kopala ir Caudle, 1998; Hesslinger ir kt., 2001; Valevski ir kt., 2001) ir zotepinas (Harada ir kt., 1991) (*įrodymų lygis D*).

*Kiti medikamentai.* Tyrimų metu nustatyta, kad benzodiazepinai veiksmingai gydo ūmines katatonines būsenas (Rosebush ir kt., 1990; Ungvari ir kt., 1994; Bush ir kt., 1996; Lee ir kt., 2000); benzodiazepinai taip pat buvo veiksmingi kaip priedas prie antipsichotikų gydant lėtinę katatoniją (Ungvari ir kt., 1999) (*įrodymų lygis C*).

Yra duomenų, kad pacientų, kuriems yra sunkių katatonijos simptomų, būseną ypač pagerėja po EKT procedūrų; tačiau šie duomenys gauti daugiausia iš pranešimų apie atskirus atvejus, atvejų analizių ir atvirų perspektyviųjų tyrimų (Bush ir kt., 1996; Petrides ir kt., 1997; Suzuki ir kt., 2003); įrodymų patikimumą menkina ir tai, kad daliai tyrimuose dalyvavusių pacientų buvo nustatytos afektinių sutrikimų diagnozės (*įrodymų lygis C*). Apžvelgus pranešimus apie atskirus atvejus ir atvejų analizes paaiškėjo, kad EKT buvo tokia pati veiksminga, kaip ir lorazepamas (pagerėjimas 85 ir 79 proc.); lorazepamas dažniausiai lemdavo gerą baigtį piktybinės katatonijos atvejais (Hawkins ir kt., 1995). Minėtų tyrimų duomenys patvirtina vyraujančią gydytojų nuomonę, kad EKT pagerina katatonine schizofrenija sergančių pacientų būklę, jeigu pirmos eilės gydymas lorazepamu nedavė pakankamo atsako (*įrodymų lygis D*) (APA, 2004).

*Rekomendacijos.* Benzodiazepinai, pvz., lorazepamas, yra saugi ir veiksminga pirmiausia pasirenkama katatonijos gydymo priemonė (*įrodymų lygis C*). EKT taikytina tais atvejais, kada reikia greito poveikio (pvz., esant piktybinei katatonijai) arba kai pradinis gydymas lorazepamu neduoda reikiamo rezultato (*įrodymų lygis C*). Skiriant antipsichotikų pirmenybę turėtų būti teikiama AKA (pvz., klopazinui) dėl mažesnės piktybinio neurolepsinio sindromo išsivystymo rizikos ir dėl galimo didesnio veiksmingumo (*įrodymų lygis D*).

#### **Gydymui rezistentiška schizofrenija**

Atsižvelgiant į gydymui rezistentiškos schizofrenijos (GRS) apibrėžimą, maždaug 10–30 proc. pacientų antipsichotikai vi-

siškai nepagerina būsenos arba pagerėjimas yra nedidelis; dar 30 proc. pacientų pasireiškia dalinis atsakas į gydymą, t.y. jų psichikos būseną pagerėja, tačiau išlieka įvairaus intensyvumo (nuo mažo iki didelio) rezidualinių kliesių arba haliucinacijų (Brenner ir kt., 1990; Essock ir kt., 1996a). Net išnykus pozityviems simptomams, dažnai išlieka rezidualinių simptomų, pvz., negatyviųjų simptomų ir kognityvinių funkcijų sutrikimų. Rezistentiškumas gydymui dažnai yra ilgų hospitalizacijų priežastis. Tiesa, ilga hospitalizacija gali būti susijusi ir su lengvais psichozės simptomais, todėl ligoninėje praleisto laiko trukmė nėra patikimas blogo atsako į gydymą antipsichotikais indikatorius. Remiantis labiausiai paplitusiais GRS kriterijais nustatyta, kad tokia schizofrenijos forma nustatoma 55–65 proc. atvejų po gydymo AKA; šis skaičius tikriausiai būtų dar didesnis, jei į kriterijų sąrašą būtų įtraukti tokie reiškiniai, kaip kognityvinis deficitas ir bloga gyvenimo kokybė (Helgason 1990; Hegarty ir kt., 1994). Dalinės ar visiškos gydymo nesėkmės priežastys gali būti įvairios. Pacientas gali negauti optimalios antipsichotikų dozės (dėl per mažos paskirtos dozės, dėl visiško ar dalinio gydytojo nurodymų nevykdymo arba dalinio ar visiško antipsichotiko neefektyvumo) (APA, 2004). Piktnaudžiavimas psichoaktyviomis medžiagomis taip pat gali sukelti arba daryti įtaką gydymo rezistentiškumui. GRS taip pat siejama su neurobiologiniais veiksniais (smegenų struktūros anomalijos), ją gali sukelti ir nepalanki aplinka (pvz., blogas socialinis klimatas šeimoje, didelis emocingumas). Kompleksinio GRS įvertinimo metu turi būti išnagrinėti šie veiksniai: išliekantys pozityvieji ir negatyvieji simptomai, kognityvinių funkcijų sutrikimai, neadekvatus, keistas elgesys, pasikartojantys afekciniai simptomai ir suicidinės tendencijos, profesinio ir socialinio funkcionavimo sunkumai ir bloga gyvenimo kokybė. Įtarus GRS, reikia aiškiai apibrėžti simptomus, kuriuos norima paveikti. Naujausiose gydymo rekomendacijose rezistentiškumo kriterijai buvo pakeisti. Dabar rezistentiškumas gydymui konstatuojamas tada, kai gydomi simptomai nepagerėja arba pagerėja nepakankamai po mažiausiai 6–8 sav. trukusio gydymo mažiausiai dviem antipsichotikais, iš kurių vienas yra atipinis, vaistų skiriant rekomenduojamomis dozėmis (NICE, 2002; APA, 2004). Būtina užtikrinti, kad pacientas vykdytų gydytojo nurodymus, esant reikalui, būtų tikrinama vaisto koncentracija.

*Pirmosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.* PKA efektyvumą GRS gydyti remia tik pavieniai įrodymai. Atlikus daugiau nei 100 tyrimų, kurių metu tarpusavyje lyginti du ar daugiau PKA, paaiškėjo, kad tik vieno tyrimo metu vienas PKA buvo efektyvesnis už kitą (Janicak ir kt., 1993). Taigi visi PKA laikomi vienodai veiksmingais (Conley ir Buchanan, 1997). Daugumos kontroliuojamų PKA tyrimų metu nustatyta, kad 1–2 kartus keičiant vieną PKA kitu (nesant pageidaujamo atsako), geras poveikis rezistentiškos schizofrenijos atveju pasireiškia mažiau nei 5 proc. (Kane ir kt., 1993) arba 3–7 proc. (Kinon ir kt., 1993) atvejų. Vaistai dažniausiai buvo keičiami siekiant sumažinti šalutinių poveikių dažnumą, pakeisti dozavimo strategiją arba medikamento skyrimo formą (Conley ir Buchanan, 1997). Remiantis neurobiocheminėmis prielaidomis, faktų, kad 400 mg CPZ ekvivalento blokuoja 80–90 proc. D<sub>2</sub> receptorių (Farde ir kt., 1992), ir klinikinėmis ūminių būsenų gydymo tyrimų (Baldessarini ir kt., 1988; Bollini ir kt., 1994; Dixon ir kt., 1995) išvadomis, daroma prielaida, kad didesnės PKA dozės neduoda terapinio poveikio gydant GRS,

bet dažniau sukelia EPS ir kitus funkcionavimą bloginančius šalutinius poveikius (Kane, 1994; Möller, 1996).

*Antrosios kartos antipsichotikų efektyvumas.* Atlikus 12 atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, kurių metu lygintas AKA ir PKA efektyvumas bei toleravimas gydant GRS, metaanalizė, paaiškėjo, kad: (1) klozapinas efektyviau už PKA veikė bendrą ligos psichopatologiją, buvo veiksmingesnis vertinant pagal atsaką į gydymą, rečiau sukeldavo EPS, jo skyrus pacientai labiau laikydavosi gydytojo nurodymų; (2) olanzapinas buvo veiksmingesnis už PKA vertinant pagal atsaką į gydymą kriterijus, jo skyrus pacientai labiau laikydavosi gydytojo nurodymų (Chakos ir kt., 2001).

Yra dvi metaanalizės, kurių metu įrodytas klozapino efektyvumas gydant GRS: Cochrane kriterijus atitinkanti metaanalizė (Wahlbeck ir kt., 1999) ir metaanalizė, kurios metu įvertinti visi 10 žinomų atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, lyginusių klozapino ir kitų antipsichozinių preparatų efektyvumą (NICE, 2002). Šioje apžvalgoje šešių 6–52 sav. trukusių AIDA tyrimų metu buvo nustatytas didesnis klozapino efektyvumas (vidutinė dozė 176–600 mg/p.) gydant GRS, palyginti su chlorpromazinu (vidutinė dozė apie 1200 mg/p.) ir haloperidoliu (dozės nuo 16–28 mg/p.). Nustatyta, kad klozapinas efektyviau gerino bendrą būseną, jo vartojantiems pacientams buvo dažniau nustatomas teigiamas atsakas į gydymą (Kane ir kt., 1988, 2001; Kumra ir kt., 1996; Hong ir kt., 1997; Buchanan ir kt., 1998; Rosenheck, 1997). Kito ilgalaikio (2 m. trukmės) atviro atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu buvo nustatytas klozapino (vidutinė dozė 496 mg/p.) pranašumas, palyginti su įprastiniais PKA (vidutinė dozė 1386 mg/p. CPZ ekvivalento), bendrai pacientų būsenai gerinti (Essock ir kt., 1996b). Kitoje GRS gydymo klozapinu efektyvumo apžvalgoje buvo išanalizuota 18 perspektyviųjų kontroliuojamų tyrimų (15 iš jų – dvigubai akli), 23 perspektyviu stebėjimu paremti tyrimai ir devyni retrospektyvieji stebėjimu paremti tyrimai. Nustatyta, kad perspektyviųjų, planuotų tyrimų metu atsakas į gydymą pasireiškė 36 proc. pacientų, o, atlikus retrospektyvias analizės, atsakas nustatytas iki 54 proc. pacientų; iškritusių pacientų dalis atitinkamai buvo 33 proc. ir 20 proc. (Brambilla ir kt., 2002). Remiantis apžvalgos rezultatais padaryta išvada, kad klozapinas yra veiksmingas ir iš esmės gerai toleruojamas vaistas GRS gydyti. Vėlesnių tyrimų metu buvo nustatyta, kad klozapino vartojantys pacientai nuosekliau vykdo gydytojo nurodymus, pagerėja jų gyvenimo kokybė, jie dažniau dalyvauja psichosocialinės terapijos seansuose (Lieberman ir kt., 1994; Alvarez ir kt., 1997; Ciapparelli ir kt., 2003). Vartojant klozapino, būseną pagerėja po 4–8 sav. (Conley ir kt., 1997; Rosenheck ir kt., 1999). Kitų tyrimų metu gera būseną vis dar buvo praėjus 6–12 mėn. po gydymo pradžios (Spina ir kt., 2000). Apibendrinant galima teigti, kad yra geri tyrimais paremti įrodymai, remiantys klozapino efektyvumą GRS sergantiems pacientams gydyti (*irodymų lygis B*).

8 sav. trukmės atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas lygino risperidono (6 mg/p.) ir haloperidolio (15 mg/p.) poveikį. Efektyvesnis risperidono (vertinta pagal bendrą būsenos pagerėjimą) poveikis buvo tik pirmas 4 tyrimo savaites (Wirshing ir kt., 1999). Atsako į risperidoną prediktoriais buvo psichikos būsenoje vyraujantys pozityvieji simptomai ir EPS simptomai tyrimo pradžioje. 12 sav. trukmės tyrimo metu buvo nustatytas risperidono (6 mg/p.) pranašumas, palyginti su haloperidoliu (20 mg/p.), gydant ūminės būsenos GRS sergančius pacientus

ir vertinant poveikį negatyviesiems ir bendriems simptomams (Zhang ir kt., 2001). Risperidonas geriau už haloperidolį pagerino GRS sergančių pacientų verbalinę atmintį (Green ir kt., 1997) ir emocijų suvokimą (veidų atpažinimą) (Kee ir kt., 1998). 14 sav. trukmės AIDA tyrimo metu buvo nagrinėjamas risperidono (vidutinė dozė 11,6 mg/p.), klozapino (vidutinė dozė 527 mg/p.), olanzapino (vidutinė dozė 30,4 mg/p.) ir haloperidolio (vidutinė dozė 25,7 mg/p.) efektyvumas. Nustatyta, kad 3 AKA preparatai efektyviau gerino bendrą būseną (vertinamą pagal bendrą Pozityviųjų ir negatyviųjų simptomų skalės balų skaičių (angl. *Positive and Negative Symptom Scale*, PANSS), tačiau, koregavus rezultatus atsižvelgiant į EPS sumažėjimą, statistiškai reikšmingas efektyvumas nustatytas tik klozapino ir olanzapino atvejais (Volavka ir kt., 2002). Vieno atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu buvo nustatytas vienodai efektyvus risperidono (3–10 mg/p.) ir klozapino (150–400 mg/p.) poveikis psichozės simptomams ir toks pat EPS pasireiškimo dažnumas (Bondolfi ir kt., 1998). Kitų dviejų atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu buvo nustatytas efektyvesnis klozapino poveikis bendrai psichopatologijai, pozityviesiems ir depresijos simptomams (vidutinės dozės: 5,9 mg/p. risperidono ir 404 mg/p. klozapino) (Breier ir kt., 1999) bei klozapino pranašumas, palyginti su risperidonu, gerinant bendrą pacientų būklę ir pozityviuosius simptomus (vidutinės dozės: 9,0 mg/p. risperidono ir 642 mg/p. klozapino) (Azorin ir kt., 2001). Atvirų perspektyviųjų kryžminių tyrimų metu nustatyta, kad, keičiant risperidoną ir klozapiną kitu vaistu (dėl nepakankamo terapinio poveikio), būseną pagerėja 40–80 proc. risperidonu ir tik 0–15 proc. klozapinu gydytų pacientų (Cavallaro ir kt., 1995; Still ir kt., 1996); panašūs duomenys gauti ir kitų tyrimų metu (Daniel ir kt., 1996; Konrad ir kt., 2000). Taigi, sprendžiant iš atsako dažnumo, nustatyto atliekant šiuos tyrimus, gali būti naudinga risperidoną keisti klozapinu. Kitų atvirų palyginamųjų tyrimų rezultatai taip pat patvirtina klozapino pranašumą (pvz., Flynn ir kt., 1998; Lindenmayer ir kt., 1998; Wahlbeck ir kt., 2002). Apibendrinant galima teigti, jog yra įrodymų, kad GRS gydyti risperidonas yra veiksmingesnis už haloperidolį, tačiau klozapinas gali būti dar pranašesnis (*įrodymų lygis B*).

Metaanalizės metu buvo identifikuoti du atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, lyginantys olanzapino ir PKA efektyvumą gydant GRS. Gydant olanzapinu atsako tikimybė buvo 1,7 karto didesnė (Chakos ir kt., 2001). Pacientams, gydomiems olanzapinu, daug rečiau pasireiškėdavo EPS. 8 sav. trukmės atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu buvo nustatytas tik nedidelis olanzapino (25 mg/p.) pranašumas, palyginti su chlorpromazinu (1200 mg/p.) (atsakas gautas atitinkamai 7 proc. ir 0 proc. pacientų) (Conley ir kt., 1998). Pakartotinė atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo, nagrinėjančio GRS (apibrėžiama, kaip nesėkmingas atsakas į gydymą vienu PKA), analizė parodė, kad atsakas dažniau pasireiškėdavo gydant olanzapinu (vidutinė dozė – 11,1 mg/p.) negu haloperidoliu (vidutinė dozė – 10,0 mg/p.) (atitinkamai 47 proc. ir 35 proc.) (Breier ir Hamilton, 1999). Šiame tyrime olanzapinas efektyviau veikė bendruosius, pozityviuosius, negatyviuosius ir depresijos simptomus. Kaip minėta anksčiau, olanzapinas efektyviausiai veikė bendrą psichopatologiją bei negatyviuosius simptomus, nesukeldamas varginančių EPS (Volavka ir kt., 2002), tačiau klinikinis visų šiame AIDA tyrime tirtų atipinių antipsichotikų (klozapino, olanzapino, risperidono) poveikis tik nedaug skyrėsi nuo

haloperidolio. Kito atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu nustatyta, kad klozapinas (vidutinė dozė 304 mg/p.) bendrą būseną veikia panašiai, kaip ir olanzapinas (vidutinė dozė 20,5 mg/p.), o olanzapinas sukelia mažiau šalutinių poveikių (Tollefson ir kt., 2001). Perspektyviųjų tyrimų metu nustatyta, kad, keičiant klozapiną olanzapinu (5–25 mg/p.), teigiamas atsakas pastebėtas daugiau nei 40 proc. pacientų (Henderson ir kt., 1998; Dossenbach ir kt., 2000), o vieno tyrimo metu didžiausias pozityviosios simptomatikos pagerėjimas pastebėtas pirmomis 3–6 sav. (Dossenbach ir kt., 2000). Kitų natūralistinių tyrimų, atliktų keičiant vaistus (daugiausia – su risperidonu), rezultatai yra panašūs (Lindenmayer ir kt., 2001, 2002; Rodriguez-Perez ir kt., 2002; Chiu ir kt., 2003; Karagianis ir kt., 2003). Apibendrinant galima teigti, kad yra duomenų, jog GRS gydyti olanzapinas yra pranašesnis už haloperidolį ar chlorpromaziną; kai kurie tyrimai taip pat rodo, kad olanzapino efektyvumas gydant GRS yra panašus į klozapino (*įrodymų lygis B*).

12 sav. trukmės atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu buvo lygintas kvetiapino (600 mg/p.) ir haloperidolio (20 mg/p.) efektyvumas pacientams, kuriems flufenazinas (20 mg/p.) buvo efektyvus tik iš dalies; kvetiapinas buvo veiksmingesnis (atsakas pastebėtas atitinkamai 52 proc. ir 38 proc. pacientų) (Emsley ir kt., 2000). Kvetiapinu (vidutinė dozė 505 mg/p.) keičiant haloperidolį, olanzapiną ar risperidoną, būsenos pagerėjimas pastebėtas 69 proc. pacientų (De Nayer ir kt., 2003).

AIDA tyrimo metu nustatyta, kad aripiprazolio (vidutinė dozė 28,8 mg/p.) ir perfenazino (vidutinė dozė 39,1 mg/p.) veiksmingumas gydant GRS buvo panašus (šiuo tyrime GRS buvo konstatuojama po nesėkmingo gydymo PKA ir risperidonu ar olanzapinu) (Ebrecht ir kt., 2004). Abu antipsichotikai labai pagerino bendrą psichikos būseną. Atviro tyrimo metu stabilios būsenos lėtine schizofrenija sergantiems pacientams pakeitus gydymą aripiprazoliu (30 mg/p.), pagerėjo bendra būklė, pozityvieji ir negatyvieji simptomai (Casey ir kt., 2003).

Stabilios būsenos ambulatoriniams pacientams gydymą įprastiniais antipsichotikais, olanzapinu ir risperidonu pakeitus ziprazidonu (vidutinė dozė – 91 mg/p.), buvo konstatuota geras vaisto toleravimas ir simptomatikos mažėjimo dinamika (Weiden ir kt., 2003).

6 sav. trukmės kontroliuojamo AIDA tyrimo metu buvo nustatyta, kad zotepinas (150–450 mg/p.) ir klozapinas (150–450 mg/p.) panašiai veikia pozityviuosius ir negatyviuosius simptomus bei kai kurias kognityvines funkcijas (Meyer-Lindberg ir kt., 1997). Dviejų atvirų tyrimų metu buvo nustatytas mažiausiai vidutinis bendros būsenos pagerėjimas pacientams, 1 m. vartojusiems zotepino (50–500 mg/p.), o per pirmąsias 12 sav. atsakas (vertintas pagal Trumpą psichiatrinio įvertinimo skalę (angl. *Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS), kai skalės bendro rezultato sumažėjimas buvo mažiausiai 20 proc.) konstatuotas beveik 80 proc. pacientų (Harada ir kt., 1992).

Apibendrinant galima teigti, kad įrodymai, patvirtinantys aripiprazolio, kvetiapino, ziprazidono ir zotepino efektyvumą GRS gydyti, yra labai riboti (*įrodymų lygis D*).

*Bendros rekomendacijos.* Pirmas dalykas, kurį reikia padaryti susidūrus su gydymui rezistentiška schizofrenija, – nustatyti, ar antipsichozinių vaistų buvo skirta adekvačiomis dozėmis, pakankamai ilgą laiką ir ar buvo laikomasi gydytojo rekomendacijų. Reikia apsvarstyti ir kitas galimas nepakankamo atsako priežastis: gretutinius psichikos ir elgesio sutrikimus vartojant

psichoaktyviausias medžiagas, gydymo rekomendacijų nesilaikymą, kitų medikamentų vartojimą, galimas farmakokinetines ir farmakodinamines vaistų tarpusavio sąveikas, somatinę ligą bei blogas socialines sąlygas ir silpną aplinkinių palaikymą (DGPPN, 1998; NICE, 2002; McGorry ir kt., 2003; APA, 2004). Gali padėti ir dozės koregavimas pagal paciento svorį, ypač skiriant AKA (mažomis dozėmis) (Kane ir kt., 2003a). Tas faktas, kad tarp gydymo pradžios ir visiško klinikinio atsako praeina šiek tiek laiko, taip pat pasunkina gydymo veiksmingumo įvertinimą; kai kuriems simptomams pagerėti kartais reikia iki 6 mėn. Jeigu pacientui pasireiškia dalinis atsakas, ekspertai rekomenduoja gydymą pirmu keistu antipsichotiku pratęsti 4–10 sav., o antru – maždaug 5–11 sav. (Kane ir kt., 2003a). Reikia aiškiai nusistatyti simptomus, kuriuos norima paveikti gydymo metu. Jeigu „taikinio“ simptomų nepavyksta paveikti įprastiniais antipsichotikais, reikia skirti AKA; remiantis turimais įrodymais, kaip pirmos eilės vaistus verta apsvaistyti olanzapiną ar risperidoną (NICE, 2002) (*įrodymų lygis B*). Pacientams, kurių ligos rezistentiškumas yra aiškiai nustatytas (tarp kriterijų turi būti mažiausiai vienas adekvatus bandymas gydyti AKA), rekomenduojama skirti klozapino, kaip efektyviausio tokiems atvejais vaisto (*įrodymų lygis B*) (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004). Susidūrus su gydymo nurodymų nevykdančiais pacientais, rekomenduojamos specialios priemonės terapiniam bendradarbiavimui gerinti, tarp jų – psichoterapinės ir psichosocialinės intervencijos, pvz., bendradarbiavimo terapija, psichoedukacija ir šeimos konsultavimas. Jei terapinis bendradarbiavimas yra blogas, galima apsvaistyti neuroleptikų depo formų skyrimą, tačiau galima pabandyti ir klozapiną, kadangi šis vaistas dažnai sumažina psichopatologiją, o kraujo stebėsenos būtinybė dažnai pagerina ir gydytojo nurodymų vykdymą (McGorry ir kt., 2003). Paskyrus klozapino, pacientui turi būti pasiūlyta ir kognityvinė elgesio terapija, siekiant pagerinti socialinį funkcionavimą, gyvenimo kokybę ir susilpninti pozityvius bei negatyvius simptomus (žr. skyrių „*Psichoterapija*“) (*įrodymų lygis C*). Kai, išbandžius visas antipsichotikų (išskyrus klozapiną) monoterapijos galimybes, nepasiekiamas patenkinamo rezultato, didelio pasirinkimo, ko būtų galima skirti nuo intensyvių ir sunkių rezidualinių simptomų kenčiantiems pacientams, nėra. Dėl šios priežasties yra siūlomos įvairios augmentacijos ir politerapijos strategijos. Įrodymai, patvirtinantys jų efektyvumą, yra menki, arba tokių įrodymų nėra visai. Augmentacijos ir kelių antipsichotikų derinimo strategijos bus pateiktos ir aptartos vėliau. Prieš keičiant vieną antipsichotiką kitu, ekspertai rekomenduoja padidinti „seno“ antipsichotiko dozę, nebent dėl šalutinių poveikių vaistus tektų keisti anksčiau (Kane ir kt., 2003).

### *Vaistų keitimo strategijos*

Yra trys pagrindinės vieno vaisto keitimo kitu strategijos: kryžminis titravimas (angl. *cross-titration*) (po truputį mažinama vieno antipsichotiko dozė ir tuo pat metu po truputį didinama kito), „perdengimas“ ir mažinimas (angl. *overlap and taper*) (nekeičiant pirmo antipsichotiko dozės, antrojo dozė po truputį padidinama iki terapiskai optimalios, o tada po truputį nutraukiamas pirmasis) ir staigus antipsichotikų pakeitimas. Kai kurių tyrimų metu buvo lyginamos šios strategijos, ypač du pirmieji būdai; nustatyta, kad metodikos yra vienodai veiksmingos ir vienodai gerai toleruojamos (Kane ir kt., 2003a). Dauguma rekomendacijų siūlo kryžminį titravimą, iš-

skyrus tada, kai antipsichotikas yra keičiamas klozapinu (APA, 2004). Šiuo atveju, prieš pradėdant gydyti klozapinu, senojo antipsichotiko vartojimą reikia po truputį nutraukti (dėl hematologinių šalutinių poveikių grėsmės). Tačiau kai kurie ekspertai siūlo, keičiant iki tol vartotą vaistą klozapinu, naudoti kryžminį titravimą, matyt, atsižvelgdami į palyginti lėto klozapino titravimo būtinybę (Kane ir kt., 2003a).

### *Antipsichotiko keitimas klozapinu*

Kaip minėta aukščiau, daugelio tyrimų rezultatai rodo, kad klozapinas geriau už tipinius antipsichotikus tinka rezistentiškai schizofrenijai gydyti (*įrodymų lygis B*). Šiuo atveju neįmanoma pateikti bendrų dozavimo rekomendacijų; nors tyrimų metu vartotos 400–500 mg/p. klozapino dozės, kai kurių pacientų būklė pagerėdavo jau nuo 100–200 mg/p., kitiems būklės pagerėjimas būdavo pasiekiamas tik skyrus 900 mg/p. dozes. Remiantis vyraujančia klinicine praktika galima rekomenduoti iš pradžių dozę didinti iki 400 mg/p. Jeigu per 4–6 sav. nesulaukiama atsako, o vaisto koncentracija kraujyje pakankama, kitas žingsnis turėtų būti dozės didinimas iki 900 mg/p., atidžiai stebint pacientą, ar neatsiranda šalutinių poveikių (*įrodymų lygis D*). Jei ir tada nėra adekvataus atsako, svarstytinis augmentacijos ir antipsichotikų derinimo strategijos (*įrodymų lygis D*).

### *Keitimas kitais AKA*

Kaip minėta aukščiau, keletu tyrimų duomenys rodo, kad AKA (išskyrus klozapiną), ypač risperidonas ir olanzapinas, yra efektyvesni už tipinius neuroleptinius preparatus GRS gydyti (*įrodymų lygis B*). Kai kurie vaistų keitimo tyrimų rezultatai rodo, kad, keičiant klozapiną kitais AKA, pvz., olanzapinu (neadekvataus atsako atveju), galima gauti gerų rezultatų (*įrodymų lygis D*). Skubiai reikalingi tolimesni tyrimai, siekiant sukurti įrodymais pagrįstas vaistų keitimo strategijas, ypač – klozapino keitimo kitais vaistais.

### *Antipsichotikų derinimas*

Klinikinėje praktikoje dviejų ir daugiau antipsichotikų deriniai vartojami dažnai (pvz., jų skiriama daugiau nei 50 proc. stacionarų pacientų), tačiau tokių derinių veiksmingumą nagrinėjančių atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų yra mažai (Freudenreich ir Goff, 2002). GRS atveju kaip protinga alternatyva buvo minimas gydymo *klozapinu* papildymas kitu antipsichotiku. Klozapino ir chlorpromazino derinys nebuvo veiksmingas (Potter ir kt., 1989). Prie klozapino pridėjus amisulprido, buvo pasiektas 20 proc. didesnis bendrų BPRS skalės rezultatų sumažėjimas, palyginti su placebo (Shiloh ir kt., 1997). Neseniai atlikto kontroliuojamo AIDA tyrimo rezultatai rodo, kad prie klozapino (vidutinė dozė 400 mg/p.) pridėjus risperidono (iki 6 mg/p.), gaunamas daug geresnis poveikis pozityviajai, negatyviajai ir bendrajai psichopatologijai (Josiassen ir kt., 2005). Šie rezultatai patvirtina ankstesnių atvirų tyrimų ir atvejų analizė rezultatus. Kito atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu nustatytas daug mažiau efektyvus poveikis pozityviesiems simptomams, papildžius gydymą risperidonu (palyginti su placebo) (Yagcioglu ir kt., 2005). Atvirų tyrimų metu paaiškėjo, kad *pimozido* (vidutinė dozė 4 mg/p.) ir klozapino derinys efektyviai veikia pozityvius simptomus, tačiau tokiu atveju padidėja šalutinių poveikių dažnumas arba pasikeičia tokių reiškinų pobūdis (Freudenreich ir Goff, 2002; Miller ir Craig, 2002). Buvo diskutuojama, ar geresnį atsaką gali lemti padidėjusi klozapino koncentracija serume (pvz., de-

rinant klozapiną su risperidonu) (Tyson ir kt., 1995). Padidėjusi klozapino koncentracija nebuvo pastebėta kito ilgiau nei 4 sav. trukusio tyrimo metu (Henderson ir Goff, 1996). Stiprus ligos simptomų mažėjimas pastebėtas ir esant nekintamai klozapino koncentracijai. Vėliau atliktos atvejų analizės pateikė klozapino ir risperidono derinio efektyvumo įrodymų (McCarthy ir Terkelsen, 1995; Morea ir kt., 1999; Raskin ir kt., 2000; Taylor ir kt., 2001). Atvejų analizių ir atvirų tyrimų metu gauta įrodymų apie šių vaistų derinių veiksmingumą: klozapino su *olanzapinu* (Gupta ir kt., 1998); klozapino su *amisulpridu* (Al-louche ir kt., 1994) ir klozapino su *ziprazidonu* (Kaye, 2003).

Vienos atvejų analizės metu nustatyta, kad *olanzapino* derinys su sulpiridu efektyviai veikia pozityviusius ir negatyviusius simptomus (Raskin ir kt., 2000). Kito 8 sav. mažos apimties atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu monoterapiją olanzapinu papildžius sulpiridu (600 mg/p.), poveikio pozityviesiems ir negatyviesiems simptomams nepastebėta, tačiau toks vaistų derinys sumažino depresijos simptomus (Kotler ir kt., 2004). Nedidelės apimties atvejų analizės metu buvo nustatytas olanzapino ir risperidono derinio efektyvumas (Lerner ir kt., 2000).

**Rekomendacijos.** Apibendrinant galima teigti, kad antipsichotikų derinių efektyvumą GRS gydyti patvirtina labai nepatikimi įrodymai. Remiantis atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų duomenimis, kaip galbūt veiksmingiausius galima nurodyti klozapino ir risperidono bei klozapino ir sulpirido derinius (*įrodymų lygis C*). Klinikinėje praktikoje gali būti naudinga vartoti praeityje efektyviausiai veikusį vaistų derinį (*įrodymų lygis D*). Remiantis teorinėmis farmakodinamikos prielaidomis, galima bandyti derinti skirtingus receptorių veikiančius antipsichotikus (pvz., klozapiną ir amisulpridą) (*įrodymų lygis D*). Pagaliau derinant antipsichotikus svarbu atsižvelgti į galimus šalutinius poveikius, galbūt derinant preparatus su mažiausia tarpusavio sąveikos galimybe.

#### *Augmentacijos strategijos*

Augmentacijos strategijos GRS gydyti turi būti parenkamos atsižvelgiant į pasirinktus „taikinio“ simptomus. Pagal tai, kokie rezidualiniai simptomai dominuoja (pvz., agresyvus elgesys, nerimas, pozityvieji, negatyvieji, kognityviniai ar afektiniai simptomai), augmentacijai yra vartojamas litis, vaistai nuo epilepsijos, benzodiazepinai,  $\beta$  blokatoriai, o kai kuriais išimtiniais atvejais taikomi ir daugiau ar mažiau eksperimentiniai metodai (*N*-metil-d-aspartato (NMDA) receptorių agonistai (pvz., d-serinas, glicinas, d-cikloserinas) arba cholinerginiai agonistai) (APA, 2004).

Siekiant išvengti šalutinių poveikių ir galimos vaistų tarpusavio sąveikos, taikant augmentacijos strategijas, būtina dažnai iš naujo įvertinti gydymo veiksmingumą, o neveiksmingų papildomų medikamentų vartojimą – nutraukti. Šiuo metu didžioji dauguma augmentacijos strategijų nėra išanalizuotos atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu, dėl to rekomendacijos remiasi iš esmės tik klinicine patirtimi (Freudenreich ir Goff, 2002).

**Nuotaikos stabilizatoriai ir vaistai nuo epilepsijos.** Schizofrenijos gydymo ličiu veiksmingumą vertinančioje metaanalizėje buvo išanalizuota 20 atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų. Vienuolika iš šių tyrimų nagrinėjo ličio efektyvumą, kai šio preparato būdavo pridedama prie anksčiau skirto antipsichozinio vaisto (Leucht ir kt., 2004). Apibendrinus visus

rezultatus paaiškėjo, kad vaistų derinys buvo veiksmingesnis už monoterapiją, tačiau toks rezultatas gautas ne visų tyrimų metu; be to, jeigu analizuojant rezultatus nebuvo atsižvelgiama į pacientus, kuriems pasireiškė afektinių simptomų, vaistų derinio efektyvumo pranašumas išnykdavo. Nedidelės apimties atvejų analizės metu buvo nustatytas ličio augmentacijos efektyvumas gydant GRS (Simhandl ir kt., 1996).

Kaip minėta, atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu gydymą haloperidoliu, olanzapinu ir risperidonu papildžius *valproatu*, pastebėtas kintamas, skirtingus simptomus veikiantis poveikis, pvz., negatyviusius simptomus ir bendrą būseną (Wassef ir kt., 2000), priešišumą (Dose ir kt., 1998; Citrome ir kt., 2004). Vieno tyrimo metu nustatyta greitesnė medikamentų veikimo pradžia (Casey ir kt., 2003a), o kito – nenustatyta nė vieno teigiamo *valproatų* poveikio (Hesslinger, 1999). Nedidelės apimties atvejų analizės metu buvo nustatytas *valproatų* efektyvumas GRS gydyti (Moringo ir kt., 1989).

Gydymo papildymas *karbamazepinu* gali sukelti įvairius poveikius. Derinant jį su haloperidoliu, pastebėtas būklės pablogėjimas, greičiausiai dėl farmakokinetinių priežasčių (dėl haloperidolio koncentracijos plazmoje sumažėjimo) (Hesslinger, 1999). Metaanalizės metu nustatyta, kad nėra tyrimų rezultatų, įrodančių *karbamazepino* ir antipsichotikų derinio veiksmingumą schizofrenijai gydyti (Leucht ir kt., 2002). Apibendrinus aštuonių placebo kontroliuojamų tyrimų duomenis, paaiškėjo, kad reikšmingai būklė pagerėjo tik aktyvų preparatą gaunančių pacientų grupėje, o pagal atsako į gydymą kriterijų (BPRS skalės rezultato sumažėjimas daugiau nei 50 proc.) skiriant *karbamazepino* pranašumo nenustatyta. Pacientams, kuriems taikoma augmentacija *karbamazepinu*, rečiau pasireiškia EPS, šis vaistas yra toleruojamas taip pat gerai, kaip ir placebo. Nedidelės apimties atvejų analizės metu buvo nustatytas augmentacijos *karbamazepinu* efektyvumas gydant GRS (Simhandl ir kt., 1996).

Nustatyta, kad *lamotrigino* derinys su klozapinu susilpnina psichozės simptomus (Dursun ir kt., 1999; Dursun ir Deakin, 2001; Saba ir kt., 2002). Tiriant *lamotrigino* derinius su risperidonu ir haloperidoliu, atvejų analizių metu gauti prieštaringi rezultatai (Dursun ir Deakin, 2001; Kolivakis ir kt., 2004). Reikšmingo pagerėjimo nepastebėta *lamotriginu* papildžius gydymą olanzapinu ar flupentiksoliu (Dursun ir Deakin, 2001). Dviejų placebo kontroliuojamų atsitiktinių imčių tyrimų metu pastebėta, kad *lamotrigino* (200 mg/p.) papildomai skiriant kartu su klozapinu (Tiihonen ir kt., 2003) arba *lamotrigino* (400 mg/p.) papildomai skiriant kartu su PKA, risperidonu, olanzapinu ar klozapinu (Kremer ir kt., 2004) pastebėtas nedidelis poveikis pozityviajai psichopatologijai ir bendrai sergančiųjų GRS būsenai. Abiejų tyrimų metu *lamotriginas* buvo gerai toleruojamas.

Atliekant atvirą neatsitiktinių imčių tyrimą nenustatyta, kad *topiramatas* būtų efektyvus terapijai rezistentiškai schizofrenijai gydyti, papildžius šiuo preparatu gydymą klozapinu, olanzapinu, risperidonu ar flupentiksoliu (Dursun ir Deakin, 2001).

**Antidepresantai.** Ketinant gydymą papildyti antidepresantais, būtina atsižvelgti į galimą psichozės simptomų paūmėjimą dėl padidėjusio adrenerginio ir dopaminerginio aktyvumo (Siris ir kt., 2000). Antidepresantai gydo ne tik depresijos simptomus (žr. *aukščiau*); jų galima vartoti ir gydant rezidualinius negatyviusius simptomus. Pažymėtina, kad neseniai atliktos

apžvalgos metu nustatyta, jog fluoksetinas ir fluvoksaminas efektyviai veikia negatyviusius simptomus, neatsižvelgiant į tai, ar pacientams pasireiškia depresijos simptomų, ar ne (Silver, 2003). Neseniai atlikto 8 sav. trukusio dvigubai aklo placebo kontroliuojamo tyrimo metu gydymą klopazinu papildžius 30 mg/p. mirtazapino, pastebėtas reikšmingas negatyviosios ir bendros psichopatologijos sumažėjimas (Zoccali ir kt., 2004). Gydymas vyraujant negatyviesiems simptomams ir šio gydymo veiksmingumas plačiau aptariamas kitoje šių rekomendacijų dalyje. Kiti tyrimai daugiausia nagrinėjo popsichozinę depresiją, todėl iš gautų rezultatų neįmanoma ekstrapoliuoti rekomendacijų GRS gydyti.

**Benzodiazepinai.** Kaip rodo tyrimai, antipsichotikų ir benzodiazepinų derinys GRS gydyti nėra pranašesnis už monoterapiją antipsichotikais. Dviejų kontroliuojamų AIDA tyrimų metu nustatytas efektyvesnis tokio derinio poveikis bendrai psichopatologijai (Lingjaerde ir kt., 1979; Wolkowitz ir kt., 1992), tačiau kiti tyrimai tokio pranašumo nenustatė (Holden ir kt., 1968; Hanlon ir kt., 1970; Ruskin ir kt., 1979; Pato ir kt., 1989). Benzodiazepinai oksazepamas ir klonazepamas pasirodė efektyvūs ūminei katatonijai gydyti. Placebu kontroliuojamo atsitiktinių imčių tyrimo metu nenustatyta lorazepamo pranašumo gydant lėtine katatonija sergančius pacientus (Ungvari ir kt., 1999). Derinant vaistus lorazepamas turi keletą pranašumų: šis benzodiazepinas yra gerai absorbuojamas iš virškinamojo trakto ir pasižymi silpnesniu miorelaksuojamuoju poveikiu negu kiti šios grupės vaistai (APA, 2004).

**β blokatoriai.** Atliekant sisteminę apžvalgą ir metaanalizę nustatyta, kad nėra aiškių įrodymų, remiančių β blokatorių, kaip papildomų vaistų schizofrenijai ir GRS gydyti, vartojimą (Cheine ir kt., 2004). 3 sav. trukusio, placebo kontroliuojamo atsitiktinių imčių tyrimo metu buvo nustatytas tik nedidelis, statistiškai nereikšmingas derinio su nadololiu (80–120 mg/p.) pranašumas (Allan ir kt., 1996). 16 sav. trukmės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo metu nenustatyta augmentacijos propranololiu (iki 1920 mg/p.) pranašumo (Myers ir kt., 1981). Kiti atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai nustatė, kad schizofrenijai gydyti neveiksminga augmentacija šiais β blokatoriais: oksprenololiu (160–640 mg/p.) (Karniol ir Portela, 1982), propranololiu, skiriamu 80–640 mg/p. doze (Pugh ir kt., 1983) arba vidutine 450 mg/p. doze (Yorkston ir kt., 1997); pastarasis tyrimas truko 12 sav.

**Rekomendacijos.** Apibendrinant galima teigti, kad yra labai nedaug įrodymų, patvirtinančių augmentacijos nuotaikos stabilizatoriais ar vaistais nuo epilepsijos efektyvumą GRS sergantiems pacientams gydyti. Dėl to valproinės rūgšties, karbamazepino ar lamotrigino reikėtų skirti tik tada, kai jau išnaudotos kitos gydymo galimybės. Kai kurie tyrimai rodo, kad gydymo papildymas lamotriginu (ypač derinant su klopazinu) gali sumažinti schizofrenijos psichopatologiją (*irodymų lygis C*). Jeigu simptomatikoje vyrauja agresija ir priešiškus, galima bandyti skirti valproatą (*irodymų lygis C*), o litis gali būti veiksmingas vyraujant depresijos simptomams (*irodymų lygis D*). Karbamazepino neturėtų būti skiriama kartu su klopazinu dėl galimo šalutinių hematologinių poveikių išsivystymo rizikos padidėjimo. Psichikos būsenoje vyraujant sujaudiniui, nerimui ir katatonijos simptomams, efektyvus gali būti gydymo papildymas benzodiazepiniais (*irodymų lygis C*). Antidepressantais galima bandyti gydyti pacientus, kurių psichikos

būsenoje vyrauja negatyvieji (*irodymų lygis C*) arba depresijos simptomai (*irodymų lygis B*).

### *GRS gydymas elektrokonvulsine terapija (EKT)*

Kai kurių pranešimų ir atvejų analizė duomenimis, EKT gali pagerinti *gydymui rezistentiška schizofrenija (GRS)* sergančių pacientų atsaką į gydymą PKA (König ir Glatter-Götz, 1990; Sajatovic ir Meltzer, 1993; Chanpattana ir kt., 1999). Yra duomenų, kad EKT ir AKA derinys yra veiksmingesnis už vieną farmakoterapiją (Kupchik ir kt., 2000; Hirose ir kt., 2001). Dėl šių priežasčių galima rekomenduoti neuroleptikų ir EKT derinį (APA, 2004) (*irodymų lygis C*). Apžvelgus atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus (AIKT) paaiškėjo, kad tik vieno tyrimo metu buvo taikomi griežti GRS apibrėžimo kriterijai. Atliekant šį tyrimą, dviem pacientų grupėms, gydomoms antipsichotikais, gydymas buvo papildytas arba EKT, arba placebo. Tyrimo metu nenustatyta statistiškai reikšmingo EKT pranašumo (Thayran ir Adams, 2004). Tuo tarpu kito AIKT metu nustatyta, kad GRS sergantiems pacientams tęsiant gydymą EKT, remisija buvo konstatuota daugiau kaip 50 proc. pacientų (Chanpattana ir kt., 1999). Yra pavienių duomenų, kad afektiniai simptomai ar schizofrenijos diagnozė yra geresnio atsako į gydymą EKT prediktoriai (Folstein ir kt., 1973; Dodwell ir Goldberg, 1989) (*irodymų lygis D*). Kai kurie tyrimai teigia, kad geresnis EKT poveikis pasireiškia jaunesnio amžiaus pacientams (Chanpattana ir kt., 1999), vyraujant pozityviesiems simptomams (Landmark ir kt., 1987), esant trumpesnei visos ligos arba jos epizodo trukmei (atsakas pastebėtas 50–70 proc. pacientų, kurių ligos trukmė buvo trumpesnė nei 1 m., bet tik mažiau nei 20 proc. pacientų, kurie nuolat sirgo ilgiau nei 3 m.) (Kalinowsky ir Worthing, 1943; Chanpattana ir kt., 1999; Thayran ir Adams, 2004), arba pacientams, kuriems premorbidiniu laikotarpiu buvo mažiau paranoidinių ir schizoidinių asmenybės bruožų (Dodwell ir Goldberg, 1989) (*irodymų lygis D*). Tyrimai rodo, kad taikant EKT schizofrenijai gydyti, farmakoterapiją būtina tęsti tiek skiriant EKT procedūras, tiek po jų (APA, 2004) (*irodymų lygis D*). Vienos atvejų analizės metu nustatyta, kad pacientams, kuriems gydymas tradiciniais medikamentais arba vienu klopazinu buvo neveiksmingas, klopaziną papildžius EKT, 67 proc. konstatuotas atsakas ir geras toleravimas (Kupchik ir kt., 2000) (*irodymų lygis D*).

Apibendrinant galima teigti, kad EKT efektyvumą GRS gydyti remia tik pavieniai įrodymai. Dėl šios priežasties EKT gali būti skiriama pacientams, kuriems gydymas klopazinu neveiksmingas, arba kai gydymas šiuo antipsichotiku nerekomenduotinas, pvz., dėl šalutinių poveikių (APA, 2004) (*irodymų lygis C*). Šiuo metu turimi įrodymai leidžia manyti, kad terapija antipsichotikais turi būti tęsiama tiek gydymo EKT metu, tiek po jo (APA, 2004) (*irodymų lygis C*). Po sėkmingo GRS gydymo EKT, reikia apsvarstyti palaikomosios EKT galimybę (APA, 2004) (*irodymų lygis C*).

### *Medikamentinio gydymo derinimas su psichoterapija*

Vienoje apžvalgoje teigiama, kad kognityvinės elgesio terapijos (KET) technikomis galima veiksmingai mažinti pozityviusius simptomus, taigi – taikyti šį psichoterapijos tipą schizofrenijai gydyti (Cormac ir kt., 2004). Be to, KET gali veiksmingai mažinti kognityvinį deficitą (Bark ir kt., 2003). Psichikos būsenoje vyraujant nuolatiniais pozityviesiems simptomams ar luošinančiai negatyviajai simptomatikai, KET

gali duoti geresnius rezultatus už įprastinę priežiūrą arba palai-  
komąsias konsultacijas (Lewis ir kt., 2002). Kito AIKT metu  
buvo įrodyta, kad KET metodikos (individuali arba grupinė  
psichoterapija), taikomos kartu su šeimos konsultavimo ele-  
mentais, veiksmingai mažina kliesdesius ir haliucinacijas (Dru-  
ry ir kt., 2000). Šiuo metu yra atliekami keli AIKT, tiriantys  
KET efektyvumą gydant ūminę schizofreniją (Wiedemann ir  
Klingberg, 2003). KET efektyviau už įprastinę priežiūrą už-  
tikrino gydytojo nurodymų vykdymą (Kemp ir kt., 1998).  
Metaanalizės metu buvo konstatuota, kad kelių AIKT metu  
buvo įrodytas efektyvesnis šeimos konsultacijų poveikis simp-  
tomams, palyginti su standartine priežiūra (Falloon, 2003).  
Apibendrinant galima teigti, kad šeimos terapija ir ypač KET  
gali naudingai papildyti antipsichotikų farmakoterapiją gydant  
GRS sergančius pacientus (*irodymų lygis B*).

### Gydymas ypatingomis aplinkybėmis

#### *Gretutiniai psichikos ir elgesio sutrikimai*

**Suicidinis elgesys.** Manoma, kad 10 proc. schizofrenija ser-  
gančių žmonių nusižudo, o suicidinių mėginimų dažnis šioje  
populiacijoje yra dar 2–5 kartus didesnis (Siris, 2001). Kohor-  
tiniai tyrimai rodo, kad maždaug 10 proc. pirmą kartą schizo-  
frenija susirgusių žmonių bando nusižudyti 1 m. laikotarpiu, o  
didžiausi mėginimo nusižudyti rizikos veiksniai yra anksčiau  
buvusios haliucinacijos ir suicidinės tendencijos (Nordentoft ir  
kt., 2002). Savižudybių paplitimas tarp schizofrenija sergančių  
žmonių demografiškai yra susijęs su tokiais veiksniais, kaip  
jaunas amžius, neseniai prasidėjusi liga, vyriška lytis, aukšta  
šeimos padėtis visuomenėje, aukštas intelektas, dideli lūkes-  
čiai, gyvenimas ne santuokoje, socialinės paramos trūkumas,  
sąmoningas savo ligos simptomų suvokimas, taip pat tai, kad  
pacientas neseniai išrašytas iš ligoninės. Su suicidiniu elgesiu  
taip pat susiję maža savivertė, stigma, nesena netektis arba stres-  
sas, beviltiškumas, izoliacija, gydytojo nurodymų nevykdymas  
ir piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis (Siris,  
2001). Svarbiausiais klinikiniais savižudybės sergant schizofre-  
nija veiksniais laikomi depresijos simptomai ir depresinis sin-  
dromas, nors įtakos gali turėti ir sunkūs psichoziniai bei panikos  
simptomai (Siris, 2001). Schizofrenija sergančių žmonių suici-  
diniai mėginimai dažniau būna mirtini. Tai rodo, kad sergantieji  
šia liga naudoja labiau smurtinius savižudybės būdus (Beau-  
trais, 2001). Manoma, kad suicidinį elgesį lemia įvairūs gene-  
tiniai ir neurobiologiniai veiksniai, galbūt nepriklausomi nuo  
schizofrenijos genetinių determinančių (Meltzer ir kt., 2000).  
Savižudybė yra svarbiausias schizofrenija sergančių pacientų  
ankstyvos mirties veiksnys (Meltzer, 2002). Suicidines mintis  
ir suicidinius grasinimus reikia vertinti paciento ligos istorijos  
kontekste, atsižvelgiant (jei tokius duomenis gauti įmanoma) į  
paciento, jo giminių ir dabartinio gydytojo pateiktą informaciją  
(APA, 1997). Linkusius į suicidinį elgesį pacientus reikia ypač  
atidžiai stebėti jų asmeninių krizių, svarbių aplinkos pokyčių,  
intensyvaus streso ar depresijos metu. Ambulatorinių konsulta-  
cijų dažnumas padidėjusios rizikos laikotarpiu turi būti padidin-  
tas (taip pat iš karto po išrašymo iš ligoninės) (APA, 1997).

Kai kurių atvirų ir atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyri-  
mų metu lyginant AKA ir PKA, buvo pastebėtas suicido riziką  
mažinantis vaistų poveikis, tačiau tokį antipsichotikų poveikį  
konstatavo ne visi tyrimai (Keck ir kt., 2000; Tondo ir kt., 2001;  
Barak ir kt., 2004). Šiuo metu laikomasi nuomonės, kad tipiniai  
ir atipiniai APV pasižymi tokia pačia savižudybės prevencijos

poveikiu (*irodymų lygis C*). Atsitiktinių imčių kontroliuojamų  
ir atvirų tyrimų metu nustatyta, kad, esant padidėjusiai savi-  
žudybės rizikai, klozapinas efektyviau už kitus neuroleptikus  
veikia suicidinių elgesį (Meltzer ir Okayli, 1995; Meltzer ir kt.,  
2003; Wagstaff ir Perry, 2003) (*irodymų lygis B*).

**Rekomendacijos.** Nustačius didelę savižudybės riziką, rei-  
kia apsvaistyti hospitalizacijos galimybę ir imtis atsargumo  
priemonių. Svarbu yra suintensyvinti somatinę psichozės bei  
depresijos gydymą ir bandyti atvirai, empatiškai, išreiškiant  
palaikymą, kartu su pacientu išsiaiškinti suicidinio elgesio  
priežastis (APA, 2004). Jeigu didelė savižudybės rizika išlieka  
ilgą laiką, reikia apsvaistyti gydymo klozapinu galimybę (*iro-  
dymų lygis B*).

#### *Depresija ir nerimas*

Įvairiais tyrimais nustatyta, kad nuo 7 iki 75 proc. schizo-  
frenija sergančių pacientų pasireiškia ir depresijos simptomų  
(Siris, 2002). Depresijos simptomų gali pasireikšti visose schi-  
zofrenijos fazėse: prodromo, pirmo epizodo metu, ankstyvuojau  
ir vėlyvuojau remisijos laikotarpiu. Depresijos simptomai daž-  
nai papildo rezidualinius schizofrenijos simptomus. Depresi-  
jos simptomus reikia skirti nuo antipsichozinių medikamentų  
sukeliamų šalutinių poveikių (pvz., vaistų sukelta disforija,  
akinezija, akatizija) ir nuo pirminių negatyviųjų schizofrenijos  
simptomų (APA, 2004). Jeigu įtariama medikamentų sukelta  
disforija, gali padėti antipsichotiko dozės sumažinimas arba  
vaisto pakeitimas kitu, rečiau sukeliančiu EPS (APA, 2004).  
Yra teigiama, kad kai kurie PKA (pvz., tioridazinas) (Dufrense  
ir kt., 1993) ir AKA efektyviai veikia schizofrenija sergančių pa-  
cientų depresinę simptomatiką. Šiuo aspektu AKA yra laikomi  
pranašesniais už PKA, nors tyrimų metu gauti įrodymai yra ri-  
boti (Tollefson ir kt., 1998; Peukens ir kt., 2000; Möller, 2005a)  
(*taip pat žr. skyrių „AKA efektyvumas“*). Ūminių būsenų metu  
pasireiškiantys depresijos simptomai gydant antipsichotikais  
gali redukuotis kartu su psichozės simptomais (Möller, 2005b).  
Kadangi antidepresantai gali pabloginti ūminės schizofrenijos  
fazės psichozinę simptomatiką, laikoma, kad geriausiai jie yra  
pritaikomi kaip papildoma gydymo priemonė stabilios schi-  
zofrenijos fazės metu (Mulholland ir Cooper, 2000). Gydymo  
antipsichotiku papildymas antidepresantu indikuotinas tada,  
kai simptomai atitinka didžiosios depresijos sindromo kriteri-  
jus arba kada jie yra stiprūs, sukelia didelį stresą (pvz., kartu  
būna suicidinių minčių) arba blogina paciento funkcionavimą  
(DGPPN, 1998; APA, 2004). Tricikliai antidepresantai (TCA)  
pirmiausia buvo išbandyti popsichozinei depresijai gydyti (Si-  
ris, 2000) (*irodymų lygis B*). Kiti antidepresantai, pvz., SSRI  
grupės preparatai ir selektyvieji serotonino ir noradrenalino  
reabsorbcijos inhibitoriai taip pat efektyviai veikia depresijos  
simptomus sergant schizofrenija (Siris, 2000) (*irodymų lygis  
B*). Tiesa, vieno AIKT metu nenustatytas reikšmingas sertralino  
pranašumas, palyginti su placebo, ir buvo užfiksuotas dide-  
lis atsako į placebo dažnumas (Addington ir kt., 2002). Mažos  
apimties AIKT metu buvo nustatyta, kad sertralino ir imipra-  
mino efektyvumas gydant popsichozinę depresiją yra panašus,  
tačiau skirtingai sertralino atsakas pasireiškia greičiau (Kirli ir  
Caliskan, 1998). Šiuo metu atlikta labai nedaug tyrimų, nagri-  
nėjančių antidepresantų poveikį pacientams, gydomiems AKA,  
todėl įvertinti antidepresantų efektyvumą tokiomis aplinkybė-  
mimis sunku. Antidepresantai yra vartojami tokiomis pačiomis  
dozėmis, kaip ir didžiąjai depresijai gydyti (APA, 2004). Gali

pasireikšti antidepresantų ir kai kurių antipsichotikų tarpusavio sąveika; pavyzdžiui, SSRI preparatai (tokie kaip fluoksetinas, paroksetinas ir fluvoksaminas) yra citochromo P450 fermentų inhibitoriai, todėl jų vartojant padidėja antipsichotikų koncentracija plazmoje. Savo ruožtu antipsichotikai gali padidinti kai kurių antidepresantų koncentraciją kraujyje.

### *Agresyvus elgesys*

Stebėjimu parentų ir retrospektyviųjų kohortinių tyrimų metu nustatyta, kad smurtas tarp schizofrenija sergančių pacientų yra beveik 4 kartus dažnesnis nei tarp schizofrenija nesergančių žmonių (Angermeyer, 2000). Metaanalizės metu buvo nustatyti šie bendruomenėje gyvenančių schizofrenija sergančių pacientų smurto rizikos veiksniai: jaunesnis amžius, dažnesnės hospitalizacijos, gretutinis asocialaus tipo asmenybės sutrikimas ir ankstesnis dalyvavimas nusikalstamoje veikloje (Bonta ir kt., 1998). Kiti smurto, sergant schizofrenija, prediktoriai: anksčiau buvę laisvės atėmimo epizodai, piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis, haliucinacijos, kliesdėsiai arba neadekvatus elgesys, neurologiniai sutrikimai, taip pat vyriška lytis, prastas pragyvenimo lygis, išsilavinimo stoka ir gyvenimas ne santuokoje (APA, 1997). Smurtą dažnai patiria paciento artimieji, pvz., tėvai (Angermeyer, 2000). Smurto rizikos veiksnių ir minčių apie smurtą identifikavimas yra įprastinio psichikos būsenos įvertinimo dalis. Nustatęs, kad pacientas gali kelti rimtą grėsmę aplinkiniams, psichiatras turi imtis veiksmų (atsižvelgdamas į galiojančius įstatymus), kad apsaugotų aplinkinius nuo tikėtinos žalos (APA, 1997). Veiksmingas agresijos ir smurto valdymas neretai gali būti pasiektas naudojant elgesio terapijos, elgesio ribų nustatymo ir žodinio nuraminimo metodikas (APA, 2004). Pagrindinėmis agresyvaus elgesio valdymo priemonėmis išlieka APV. Tyrimų metu yra nustatytas ir dalinis kai kurių kitų medikamentų efektyvumas: vaistų nuo epilepsijos (Citrome ir kt., 2004), ličio ir didelėmis dozėmis skiriamų  $\beta$  blokatorių (pvz., propranololio, pondololio) (Caspri ir kt., 2001) (*irodymų lygis C*) (APA, 2004). Nustatytas ir kai kurių AKA poveikis priešišukumui bei agresyviai elgesiui, pvz., risperidono (Chengappa ir kt., 2000; Aleman ir Kahn, 2001) ir ypač klopazino (Chengappa ir kt., 2002) (*irodymų lygis C*). Ūminio smurto pasireiškimo valdymas bei gydymas buvo aptartas anksčiau (žr. *skyrių „Ažitacijos gydymas“*).

### *Psichikos ir elgesio sutrikimai vartojant psichoaktyviasias medžiagas*

Tarp schizofrenija sergančių žmonių piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis yra labai paplitęs ir yra tapęs dažniausiai nustatomu gretutiniu sutrikimu (Cuffel ir kt., 1993). Manoma, kad šioje populiacijoje per gyvenimą piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis kriterijus atitinka nuo 15 iki 65 proc. pacientų (Kovanaszay ir kt., 1997; Regier ir kt., 1990; Wobrock ir kt., 2004). Paplitimas priklauso nuo kriterijų, tiriamos populiacijos (stacionare ar ambulatoriškai gydomi pacientai) ir įvairių socialinių bei kultūrinių veiksnių. Naujausių tyrimų metu nustatyta, kad tarp schizofrenija sergančių žmonių piktnaudžiavimas ar priklausomybė nuo psichoaktyvių medžiagų yra atitinkamai apie 27 proc. (6 mėn. laikotarpis) ir apie 60 proc. (per visą gyvenimą). Piktnaudžiavimo kitomis nei alkoholis psichoaktyviosiomis medžiagomis paplitimas buvo 16 proc. visoje populiacijoje, tuo tarpu kanabinoidais piktnaudžiavo 60 proc. schizofrenija sergančiųjų jaunesnių nei 36 m.

amžiaus vyrų (Duke ir kt., 2001). Gretutinis piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis yra susijęs su dažnesnėmis ir ilgesnėmis hospitalizacijomis bei kitomis negatyviomis pasekmėmis: dažnesniais atkryčiais (netgi ir tarp pirmą kartą susirgusių pacientų), dažniau pasitaikančiu gydytojų nurodymų nevykdymu, padidėjusiu EPS dažniu (tiek apskritai, tiek gydymo antipsichotikais metu), bedarbyste, būsto neturėjimu, smurtu, įkalinimu, savižudybe ir ŽIV infekcija (Mueser ir kt., 1990; Olivera ir kt., 1990; Soyka ir kt., 1993; Linszen ir kt., 1994; Blanchard ir kt., 2000; Mueser ir kt., 2000; Goldham ir kt., 2002; Hunt ir kt., 2002; Lacro ir kt., 2002). Be legalių psichoaktyvių medžiagų (alkoholio ir tabako), kanabinoidai yra labiausiai paplitusi nelegali psichoaktyvioji medžiaga tarp sergančiųjų schizofrenija. Manoma, kad kanabinoidai gali būti svarbus schizofrenijos išsivystymo rizikos veiksnys (Bersani ir kt., 2002; Caspari ir Wobrock, 2004). Piktnaudžiavimas ar priklausomybė nuo psichoaktyvių medžiagų dažnai nenustatoma įvertinant būseną, ypač jei toks pacientas apžiūrimas ūminio psichozės epizodo metu. Kadangi pačių pacientų pateikiama informacija dažnai yra nepatikima, būtina naudotis kitais informacijos šaltiniais, laboratoriniais tyrimais (kepenų fermentai) ir narkotinių medžiagų kraujyje bei šlapime patikros testais. Psichoaktyviosios medžiagos gali įvairiai modifikuoti schizofrenijos simptomus. Vartojamos medžiagos gali suintensyvinti tokius schizofrenijos požymius, kaip haliucinacijos, paranoiiniai simptomai ar nerimas (Dixon ir kt., 1991). Antipsichotikai ne visada panaikina šiuos psichomimetinius poveikius (Gawin, 1986). Kai kuriais atvejais atskirti schizofreniją nuo narkotinių medžiagų sukeltos psichozės gali būti ypač sunku.

Gydant tokius pacientus būtina sukurti metodiką, kurioje būtų atsižvelgiama tiek į schizofreniją, tiek ir į piktnaudžiavimą (Ridgely ir Jerrel, 1996; Drake ir Mueser, 2000; Wobrock ir kt., 2004). Daugelyje programų ši integracija įgyvendinama pasitelkiant abiejų sutrikimų gydymo praktiką turinčius specialistus (tarpdisciplininis požiūris). Šio gydymo būdo bruožai: pozityvus požiūris, atvejų vadyba, šeimų konsultavimas, būsto suradimas, rehabilitacija ir farmakoterapija. Šioje metodikoje taip pat naudojama pakopinė motyvacijos strategija (pacientams, kurie nepripažįsta piktnaudžiavimo gydymo būtinybės ir elgesio terapijos intervencijos, siekiantiems blaivybės arba besistengiantiems ją išlaikyti). Tyrimai rodo, kad kompleksinės gydymo programos, kuriose akcentuojamas motyvavimas, psichoedukacija ir kognityvinės-elgesio terapijos metodikos bei siekiama išvengti tiesioginės konfrontacijos, gali efektyviai mažinti piktnaudžiaujančių psichoaktyviosiomis medžiagomis pacientų skaičių bei psichozinių dekomensacijų dažnumą ir intensyvumą (Hellerstein ir kt., 1995; Addington ir El-Guebaly, 1998; Drake ir Mueser, 2000; Barrowclough ir kt., 2001; Clark, 2001; Baker ir kt., 2002).

Šiuo metu trūksta perspektyviųjų atsitiktinių imčių schizofrenija sergančių ir psichoaktyviosiomis medžiagomis piktnaudžiaujančių pacientų tyrimų. Dauguma gydymo antipsichotikais rekomendacijų pateiktos remiantis tais tyrimais, iš kurių piktnaudžiaujantys pacientai būdavo išbraukiami. Remiantis seniau atliktų apžvalgų rezultatais, kaip pirmo pasirinkimo vaistai buvo rekomenduojami haloperidolis (5–10 mg/p., maksimali dozė – 20 mg/p.) arba flupentiksolis (5–20 mg/p.) (Soyka, 1996; Wilkins, 1997). Antipsichotikų, pasižyminčių stipriu anticholinerginiu poveikiu, reikia vengti, kadangi taip galima



sustiprinti anticholinerginį pačių psichoaktyvių medžiagų poveikį. Psichoaktyvių medžiagų sukelti pozityvieji simptomai paprastai greitai išnyksta nutraukus medžiagos vartojimą; taigi schizofrenija sergantiems ir psichoaktyviomis medžiagomis piktnaudžiaujantiems pacientams nereikia skirti didesnių antipsichotikų dozių negu nepiktnaudžiaujantiems (Richard ir kt., 1985; Siris, 1990; Wilkins, 1997). Jeigu schizofrenija sergantis pacientas vartoja kokainą, prieš pradėdamas gydyti antipsichotikais reikia turėti omenyje, kad šie vaistai gali sustiprinti kokaino sukeltą hipertermiją (Kosten ir Kleber, 1988). Ilgesnė kai kurių psichoaktyvių medžiagų absorbcija (pvz., kanabinoidų – iš riebalinio audinio) gali pailginti kai kurių psichomimetinių simptomų trukmę bei narkotiko ir vaisto tarpusavio sąveiką, ypač gydymo pradžioje. Pvz., yra duomenų, kad alkoholis gali sumažinti kai kurių antipsichotikų (pvz., flufenazino) koncentraciją serume (Soni ir kt., 1991).

Atviri tyrimai ir atvejų analizės rodo, kad PKA, ypač *flupentiksolis*, gali būti veiksmingi vaistai kartu pasireiškiančiam piktnaudžiavimui gydyti. Schizofrenija sergantiems ir alkoholiu piktnaudžiaujantiems pacientams skyrus flufenazino dekanato (10–60 mg i/r., kas 2 sav.), labai sumažėjo suvartoto alkoholio kiekis ir potraukis jam, o psichopatologijos lygis praktiškai nepakito (Soyka ir Sand, 1995; Soyka ir kt., 2003). Kito tyrimo metu nustatyta, kad flufenazino dekanatas, skirtas schizofrenija sergantiems ir psichoaktyviosiomis medžiagomis (alkoholiu, kokainu, marihuana, benzodiazepiniais ir amfetaminu) piktnaudžiaujantiems pacientams, ne tik pagerina psichikos būseną, bet ir nulemia tai, kad vartojamas mažesnis medžiagos kiekis (Schilkrut ir kt., 1998; Levin ir kt., 1998). Tuo tarpu skyrus flupentiksolio dekanato nesergantiems schizofrenija alkoholikams, atkryčių dažnis padidėjo (palyginti su placebo) (Wiesbeck ir kt., 2001). Kryžminio tyrimo metu nustatyta, kad AKA efektyviau už įprastinius antipsichotikus mažina suvartojamo alkoholio kiekį, o abiejų vaistų grupių poveikis psichopatologijai ir sukeliama EPS dažnumas buvo vienodas (Scheller-Gilkey ir kt., 2003).

Iš AKA grupės preparatų daugiausia įrodymų turima apie schizofrenija sergančių ir psichoaktyviomis medžiagomis piktnaudžiaujančių pacientų gydymą *klozapinu*. Pranešimuose apie atskirus atvejus, atvejų analizėse, retrospektyviosiose gydymui rezistentiška schizofrenija sergančių pacientų analizėse ir kryžminiuose tyrimuose nurodoma, kad gydymas klozapinu sumažina suvartojamų psichoaktyvių medžiagų kiekį (ypač alkoholio ir kokaino). Sumažėjęs suvartojamos psichoaktyvios medžiagos kiekis koreliavo su schizofrenijos simptomų (ypač negatyviųjų) sumažėjimu daugumos atvejų analizių (Albanese ir kt., 1994; Yovell ir Opler, 1994; Marcus ir Snyder, 1995; Tsuang ir kt., 1999) ir retrospektyvių bei kryžminių tyrimų (Lee ir kt., 1998; Drake ir Muser, 2000; Zimmet ir kt., 2000), tačiau ne visų retrospektyviųjų analizių metu (Buckley ir kt., 1994a,b). Šiuo metu nėra atliktų kontroliuojamų palaikomojo gydymo ir atkryčio prevencijos tyrimų su schizofrenija sergančių ir psichoaktyviomis medžiagomis piktnaudžiaujančių pacientų populiacija. Atliekant perspektyvų tyrimą buvo nustatyta, kad, gydant gydymui rezistentiška schizofrenija sergančius pacientus, klozapinas buvo vienodai efektyvus tiek pacientams, piktnaudžiaujantiems psichoaktyviosiomis medžiagomis, tiek ir nepiktnaudžiaujantiems (Kelly ir kt., 2003). Klozapinas, skiriamas nuo kokaino priklausomiems pacientams, gali padidinti

kokaino koncentraciją plazmoje ir sukelti šalutinių poveikių širdies ir kraujagyslių sistemai. Dėl šios priežasties būtina atidžiai stebėti paciento būseną titruojant dozę (Farren ir kt., 2000). Išliekant psichozės simptomams arba išsivysčius klasiškinėms antipsichotikų sukeltiems šalutiniams poveikiams, rekomenduojama skirti klozapino (50–600 mg/p.) (Soyka, 1996; Wilkins, 1997). Be to, keletu retrospektyviųjų kryžminių ir perspektyviųjų tyrimų metu buvo nustatyta, kad, pakeitus haloperidolį klozapinu, dalis pacientų meta rūkyti (McEvoy ir kt., 1995; Procyshyn ir kt., 2001, 2002). Atvejų analizės ir mažos apimties atviras perspektyvusis tyrimas rodo, kad *risperidonas* efektyviau už tipinius antipsichotikus (haloperidolį, flufenaziną, chlorpromaziną) sumažina suvartojamos psichoaktyvios medžiagos kiekį, potraukį jai, simptomų sunkumą ir atkryčių dažnumą (Gupta ir Basu, 2001; Smelson ir kt., 2002). Mažos apimties bandomojo tyrimo metu pastebėta, kad *olanzapinas*, palyginti su haloperidoliu, labiau mažina suvartojamo kokaino kiekį, efektyviau gerina psichikos būseną ir sukelia mažiau šalutinių poveikių (Tsuang ir kt., 2002). Atviri perspektyvieji tyrimai rodo, kad, pakeitus tipinius antipsichotikus olanzapinu, sumažėja piktnaudžiaujančių psichoaktyviosiomis medžiagomis pacientų skaičius ir sušvelnėja schizofrenijos simptomai (Noordsay ir O'Keefe, 1999; Littrell ir kt., 2001). Iš šalutinių poveikių pažymėtinas didelis svorio padidėjimas. Vieno atviro perspektyviojo tyrimo rezultatai rodo, kad olanzapinas (10–25 mg/p.) yra vienodai efektyvus GRS gydyti, neatsižvelgiant į tai, ar kartu pasireiškia piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis, ar ne (Conley ir kt., 1998). Atviro perspektyviojo tyrimo duomenys ir pranešimai apie atvejus rodo, kad *kvetiapinas*, skirtas schizofrenija sergantiems ir piktnaudžiaujantiems psichoaktyviosiomis medžiagomis pacientams, gali efektyviai sumažinti potraukį vartoti alkoholį bei kokainą, sumažinti atkryčių dažnį ir susilpninti simptomatiką (Brown ir kt., 2002; Weisman, 2003). Retrospektyviojo tyrimo metu buvo analizuotas *klozapino* ir *risperidono* efektyvumas gydant schizofrenija sergančius ir alkoholiu bei kanabinoidais piktnaudžiaujančius pacientus. Paaiškėjo, kad tarp vartojusiųjų klozapino buvo daugiau nustojusiųjų piktnaudžiauti (Green ir kt., 2003).

Kadangi schizofrenija sergantiems ir psichoaktyviomis medžiagomis piktnaudžiaujantiems pacientams dažnai pasireiškia ir depresijos simptomų, keletu tyrimų metu buvo nagrinėtas triciklių *antidepresantų* (TCA) efektyvumas tokiais atvejais. Be antidepresinio poveikio, pastebėtas ir suvartojamo psichoaktyvios medžiagos kiekio bei potraukio ją vartoti sumažėjimas (tirti schizofrenija sergantys ir kokainu piktnaudžiaujantys asmenys). Toks efektas buvo pastebėtas atviro (Ziedonis ir kt., 1992) ir placebo kontroliuojamo dezipramino (Wilkins ir kt., 1997) bei imipramino (Siris ir kt., 1993) tyrimų metu; visais trimis atvejais antidepresantu buvo papildomas anksčiau skirtas gydymas neuroleptiku. Kadangi TCA gali sukelti šalutinius anticholinerginius poveikius, prieš pradėdamas gydyti šios grupės antidepresantais rekomenduojama atlikti visišką detoksikaciją. Kiti galimi TCA sukeliama šalutiniai poveikiai: padidėjęs hipertenzinės krizės pavojus (vartojant psichoaktyviasias medžiagas su adrenergine stimuliacija) ir psichozės simptomų paūmėjimas (Siris, 1990).

Šiuo metu nėra tyrimų, nagrinėjančių *potraukį mažinančių preparatų* (pvz., akamprosato (NMDA receptorių modulatoriaus) arba naltreksono (opioidų receptorių antagonistu)

efektyvumą schizofrenija sergantiems ir priklausomiems nuo psichoaktyvių medžiagų pacientams gydyti. Tyrimų santraukose pateikiami duomenys apie galimą naltreksono veiksmingumą (Sernyak ir kt., 1998; Maxwell ir Shinderman, 2000). Nepaisant įrodymų stokos, šių vaistų galima skirti schizofrenija sergantiems ir nuo alkoholio priklausomiems pacientams, kadangi jie yra puikiai toleruojami (Noordsay ir Green, 2003). Disulfiramas pats gali sukelti psichozę, greičiausiai dėl fermento dopamino β hidrosilazės veikimo blokavimo (Ewing ir kt., 1977; Major ir kt., 1978; Noordsy ir Green, 2003). Dėl šios priežasties ir dėl galimo antipsichozinių vaistų metabolizmą skatinančio poveikio disulfiramo skyrimo schizofrenija sergantiems ir nuo alkoholio priklausantiems asmenims tikslingumas išlieka ginčytinas, nors yra pranešimų apie sėkmingus gydymo atvejus, disulfiramo skiriant 250–500 mg/p. doze (Kofoed ir kt., 1986; Mueser ir kt., 2003).

Kadangi schizofrenija sergantiems ir psichoaktyviomis medžiagomis piktnaudžiaujantiems pacientams dažniau pasireiškia EPS, pradedant gydyti antipsichotikais reikia apsvarstyti ir anticholinerginių vaistų (pvz., biperideno) skyrimo taktiką; rekomenduojama jų pradėti skirti kartu su antipsichotikais arba netrukus po gydymo neuroleptikais pradžios (Soyka, 1996). Yra nuomonių, kad dėl didesnio EPS dažnumo šioje populiacijoje AKA turėtų būti pirmos eilės vaistai tokiems pacientams gydyti. Benzamidų grupės antipsichotikas tiapridas gali būti pirmos eilės vaistas diskinezijoms gydyti, kadangi šiam vaistui yra priskiriamos potraukį mažinančios savybės, jis vartojamas alkoholinei abstinencijai gydyti (Soyka, 1996).

Remiantis labai ribotais įrodymais ir teorinėmis neurofarmakologinėmis prielaidomis (pvz., mažesnis EPS dažnis, smegenų atlygio funkcijos gerinimas, impulsyvumo mažinimas) ir nuolat augančia klinikoje patirtimi, galima rekomenduoti AKA kaip pirmos eilės vaistus schizofrenija sergantiems ir psichoaktyviomis medžiagomis piktnaudžiaujantiems pacientams (Krystal ir kt., 1999; Noordsy ir Green, 2003; Potvin ir kt., 2003) (*įrodymų lygis D*). Pacientams, kuriems nustatoma tokia diagnozė, gali būti naudinga gydymą klozapinu pradėti anksčiau nei nepriklausomiems nuo psichoaktyviųjų medžiagų pacientams (*įrodymų lygis D*). Šios grupės pacientai dažnai linkę nevykdyti gydytojo nurodymų, todėl dažnai pateisinamas ir antipsichotikų depo formų (pvz., flupentiksolio ir haloperidolio dekanato) skyrimas (Soyka, 1996) (*įrodymų lygis D*).

### *Kartu pasireiškiančios somatinės ligos*

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad schizofrenija sergantiems pacientams dažniau nei bendroje populiacijoje nustatoma įvairių somatinių sutrikimų, pvz., širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo sistemų ligos, cukrinis diabetas, infekcinės ligos. Tai yra susiję su daugeliu veiksnių: pačia schizofrenija, gyvenimo būdo ypatumais (pvz., rūkymas, piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis, nutukimas, fizinio aktyvumo trūkumas), aplinka ir vartojamais vaistais (Jeste ir kt., 1996). Taigi, sudarant schizofrenija sergančio paciento gydymo bei priežiūros planą, būtina atsižvelgti į jo somatinių ligų anamnezę ir dabartinę somatinę būklę (APA, 2004). *Protiškai atsilikusiems* psichozėm sergantiems pacientams dažniau išsivysto EPS ir vėlyvoji diskinezija, todėl juos gydyti rekomenduojama antros kartos antipsichotikais, ypač preparatais su minimalia EPS išsivystymo rizika (pvz., kvetiapienas) (APA, 2004). Pacientams, sergantiems *osteopenija* ar *osteoporozė*, tinkamiausi yra mažiausiai prolaktiną

veikiantys antipsichotikai. Sergančioms *krūties vėžiu* moterims derėtų vengti skirti prolaktino koncentraciją didinančių antipsichotikų arba skirti jų tik po onkologo konsultacijos. Tokiais atvejais ypač tinkamas gali būti aripiprazolis, kuris iš dalies slopina prolaktino sekreciją (APA, 2004). Tam tikrų taisyklių reikia laikytis ir skiriant antipsichozinių vaistų *nutukusiems* pacientams (*žr. skyrių apie šalutinių poveikių korekciją 2-oje šių rekomendacijų dalyje*). Prieš skiriant antipsichotiko visada reikia pasverti jo naudą ir riziką, kad medikamentas paūmins seną arba paskatins naujo somatinio sutrikimo atsiradimą. Pacientams, kuriems nustatytas pailgėjusio QT sindromas, bradikardija, tam tikri elektrolitų apykaitos sutrikimai, širdies nepakankamumas, neseniai patirtas miokardo infarktas ir kurie vartoja QT intervalą ilginančių vaistų, negalima skirti QT intervalą ilginančių arba *torsades de pointes* tipo aritmijos riziką didinančių antipsichotikų (tioridazino, pimozido, droperidolio ir ziprazidono) (Marder ir kt., 2004). Linkusiems į ortostatinę hipotenziją pacientams (senyvo amžiaus žmonėms, sergantiems periferinių kraujagyslių ligomis, kitu širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimu, esant kitai sunkiai somatinei patologijai) tinkamiausi yra mažą afinitetą α adrenerginiams receptoriams turintys antipsichotikai (APA, 2004). Nepasižymintys antagonistiniu poveikiu cholinerginiams receptoriams (arba su minimaliu afinitetu šiems receptoriams) antipsichotikai tinkamiausi yra pacientams, sergantiems ūmine uždaro kampo glaukoma, sunkiu vidurių užkietėjimu, kurie yra patyrę paralyžinį žarnų nepraeinamumą, kurie serga prostatos hipertrofija, delyru, demencija. Tyrimai rodo, kad sergantiems sunkia demencija pacientams skiriant risperidono ar olanzapino padidėja insulto rizika (lyginta su placebo). Gali būti, kad tokią riziką didina ir PKA bei kiti AKA, tačiau šis fenomenas dar nėra nuodugnai iširtas. Klozapino neturėtų būti skiriama hematologinėms ligomis sergantiems pacientams, ypač nustatčius neutropeniją (<1500/mm<sup>3</sup>) arba leukopeniją (<3000/mm<sup>3</sup>) arba jeigu žinoma, kad pacientas buvo jautrus anksčiau vartotiems medikamentams (pvz., chlorprotiksenui, mianserinui). Pacientų, sergančių kepenų ligomis, antipsichozinių medikamentų metabolizmas gali būti sulėtėjęs, dėl to padidėja intoksikacijos tikimybė. Svarbu žinoti, kad visi antipsichoziniai medikamentai mažina traukulių slenkstį; šiuo aspektu ypač išsiskiria chlorpromazinas, klozapinas ir zotepinas.

### *Vyresnio amžiaus pacientai*

Maždaug 20 proc. vidutinio ir senyvo amžiaus schizofrenija sergančių pacientų yra nustatyta vėlyvos pradžios schizofrenija (pradžią po 40 m. amžiaus) arba labai vėlyvos pradžios į schizofreniją panaši psichozę (pradžią po 60 m. amžiaus) (APA, 2004). Vyresnių schizofrenija sergančių žmonių gydymas yra panašus į jaunesnių, naudojama farmakoterapija kartu su psichosocialinėmis intervencijomis (NICE, 2002; APA, 2004). Kai kurie su amžiumi susiję fiziologiniai pokyčiai (pvz., sumažėjęs širdies išmetimo tūris, sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis, galimas kepenų metabolizmo sulėtėjimas, padidėjęs kūno riebalų kiekis) keičia vaistų absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir pašalinimą. Vyresniems pacientams būna įvairesnis atsakas į vaistus ir didesnis jautrumas jiems. Nors dažniausiai vaistų poveikis būna stipresnis nei jaunesnio amžiaus pacientams, tačiau neretai būna ir idiosinkrazinis mažesnis, o kartais net ir paradoksalus medikamentų sukeltas poveikis. Paprastai vyresnio amžiaus pacientams rekomenduojamos pradinės vaistų dozės sudaro ½ – ¼ suaugusiems pacientams skiriamos dozės

(APA, 2004). Vyresni pacientai yra jautresni tiek terapiniam, tiek ir toksiniam antipsichotikų poveikiui, iš dalies dėl amžiaus nulemtu dopamino ir acetilcholino apykaitos smegenyse sulėtėjimo. Vyresnio amžiaus pacientams dažniau pasitaiko šie šalutiniai antipsichotikų sukeliami poveikiai: sedacija, ortostatinė hipotenzija, anticholinerginės reakcijos, EPS (akatifija ir parkinsonizmas, tačiau ne ūminė distonija) ir vėlyvoji diskinezija (Jeste, 2000). Kadangi beveik visi dažniausiai skiriami antipsichotikai yra tokie pat veiksmingi ir gydant vyresnio amžiaus pacientų schizofreniją, svarbiausias antipsichozinio vaisto parinkimo kriterijus yra jo sukeliama šalutinių poveikių profilis (*apie gretutines ligas žr. atitinkamą šių rekomendacijų skyrių*) (APA, 2004). Šešių dvigubai aklų kontroliuojamų tyrimų (vidutinis schizofrenija sergančių tiriamųjų amžius – >45 m.) metu buvo nustatyta, kad, nutraukus gydymą antipsichotikais, per 6 mėn. atkrytis pasireiškė 39,9 proc. pacientų, tuo tarpu tęsiant gydymą atkrito tik 11,4 proc. pacientų (Jeste ir kt., 1993). Šie rezultatai rodo, kad tęsti gydymą yra tikslinga. Gydant vyresnio amžiaus pacientus ypač svarbu vengti nereikalingos politerapijos. Šiai pacientų grupei antipsichotikų sukeliama anticholinerginiai šalutiniai poveikiai pasireiškia intensyviau ir sukelia daugiau nepatogumų. Tai reikia turėti omenyje skiriant antipsichotiko arba papildant gydymą kitu vaistu.

#### *Lyčių skirtumai*

Galima išskirti nemažai schizofrenijos klinikos ir eigos ypatybių, specifinių vienos lyties pacientams (Goldstein ir Tsuang, 1990; Häfner, 2000). Moterims schizofrenija paprastai manifestuoja 3–4 m. vėliau nei vyrams. Skirtingai nuo vyrų, moterims ir nustatyti du susirgimo dažnumo „pikiai“ (antras – po menopauzės) (Häfner, 2000). Tikriausiai dėl vėlesnės pradžios, palankesnio premorbido ir galimo protekcinio estrogenų poveikio moterų schizofrenijos eiga paprastai būna prognostiškai palankesnė, klinikoje vyrauja mažiau negatyviųjų ir daugiau afektinių simptomų; moterims dažniau nei vyrams veiksmingas gydymas antipsichotikais (Seeman, 1986; Goldstein ir Tsuang, 1990; Castle ir kt., 1993; Häfner, 2000). Geresnę ligos baigtį gali lemti ir kiti, nebiologiniai veiksniai: šeimos ir visuomenės lūkesčiai, mažiau paplitęs piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis (tiek prieš hospitalizaciją, tiek po jos) ir didesnė šeimos narių parama. Taip pat buvo pastebėta, kad pirmą kartą schizofrenija susirgusioms moterims efektyvios (sukeliančios atsaką) antipsichotikų dozės yra mažesnės nei vyrams, net atsižvelgiant į kūno masės skirtumus (Szymanski ir kt., 1995; Leung ir Chue, 2000); tiesa, yra įrodymų, kad pomenopauziniu laikotarpiu susirgusioms moterims gali prireikti ir didesnių dozių (Leung ir Chue, 2000). Moterims dažniau nei vyrams išsivysto EPS ir padidėja prolaktino koncentracija (Leung ir Chue, 2000). Dėl periodinių hormoninių pokyčių moterims gali prireikti sumažinti neuroleptikų dozę ciklo viduryje ir padidinti ją per menstruacijas (Castle ir kt., 1995). Schizofrenija sergančios moterys dažniau patiria smurtą ir seksualinę prievartą nei sveikos moterys ar vyrai; dėl šios priežasties gali iškilti atidaus tyrimo ir specializuotos pagalbos poreikis (Goodman ir kt., 1997).

Apibendrinant galima teigti, kad kai kurie tyrimai rodo, jog moterims galima skirti mažesnes antipsichozinių vaistų dozes nei vyrams (*įrodymų lygis D*). Pacientėms būtina suteikti specifinę informaciją apie kontracepciją, apsaugą nuo smurto bei seksualinės prievartos ir lyčiai specifinių antipsichotikų keliamą grėsmę (pvz., osteoporozė, krūties vėžys) (*įrodymų lygis D*).

#### *Nėštumas ir laktacija*

Gydant nėščias ar krūtimi maitinančias schizofrenija sergančias moteris, reikia atidžiai pasverti galimą žalingą įvairių psichotropinių medikamentų poveikį vaisiui, naujagimiui ir krūtimi maitinamam kūdikiui ir galimą negydomų psichozės simptomų bei netinkamos naujagimio priežiūros žalą (APA, 2004). Dėl akivaizdžių etinių priežasčių kontroliuojamų antipsichozinių vaistų poveikio nėštumo metu tyrimų neatliekama, todėl visą informaciją apie šių preparatų keliamą riziką gauname iš tyrimų su gyvūnais ir atsitiktinių atvejų su žmonėmis. Yra identifikuoti du didelės rizikos vaisiaus ar naujagimio sveikatai laikotarpiai: pirmas nėštumo trimestras pasižymi didžiausia teratogenine rizika, o gimdymo laikotarpis – didžiausia rizika sveikatai nutraukus gydymą (APA, 2004). Psichotropinių medikamentų įtaką sveikatai pirmojo nėštumo trimestro metu galima visiškai kontroliuoti tik planuojamo nėštumo atvejais. Yra gana mažai duomenų apie PKA (ypač didelės potencijos PKA) sukeliama žalą, turint omenyje praeityje labai paplitusių jų vartojimą (Cohen ir Rosenbaum, 1998; American Academy of Pediatrics, 2000; Gold, 2000). Pranešimuose apie psichotropinių medikamentų poveikį nėštumui dažniausiai nagrinėjami chlorpromazinas ir haloperidolis. Apie AKA grupės vaistų įtaką vaisiui turima dar mažiau informacijos. Vienos apžvalgos autoriai pateikia tokias perinatalinio laikotarpio komplikacijas, išsivysčiusias olanzapinu gydomoms gimdyvėms: spontaninis abortas, negyvas naujagimis, prieššlaikinis gimdymas, vaisiaus išsivystymo anomalijos, perinatalinės komplikacijos, nėštumo ir gimdymo laikotarpio komplikacijos (tarp jų – naujai išsivystęs cukrinis diabetas ir preeklampsija) (Ernst ir Goldberg, 2002). Tarp perinatalinių komplikacijų gydant klozapinu yra minimas nėštumo nutraukimas, naujai išsivystęs gestacinis cukrinis diabetas ar jo paūmėjimas, „suglebusio vaisiaus sindromas“ (igimta amiotonija), neonataliniai traukuliai, gastroezofaginio reflukso liga ir vienas intrauterinės vaisiaus mirties atvejais (Gentile, 2004). Gydant risperidonu yra užfiksuoti nėštumo nutraukimai (MacKay ir kt., 1998) ir vienas didžiosios smegenų jungties agenezės atvejais (Gentile, 2004). Dviejuose pranešimuose apie komplikacijas kvetiapiu gydant nėščiasias nepranešama (Tenyi, Taylor ir kt., 2003). Šiuo metu neturime pranešimų apie nėščiasias, gydytas aripiprazoliu ir ziprazidonu; tyrimai su gyvūnais rodo, kad šie vaistai gali būti teratogeniški (Gentile, 2004). Atlikus sisteminę apžvalgą buvo padaryta išvada, kad olanzapinas ir klozapinas nesukelia didesnės nei bendroje populiacijoje teratogeninės rizikos; duomenų apie kvetiapiną, risperidoną, aripiprazolį ir ziprazidoną trūksta arba jie nepatikimi (Gentile, 2004). Gydymas olanzapinu ir klozapinu gali padidinti hiperglikemijos riziką (Gentile, 2004). Be to, buvo pastebėta, kad AKA gydomos gimdyvės dažniau yra nutukusios, joms dažniau buvo nustatomas folio rūgšties trūkumas maiste (tai yra susiję su padidėjusia nervinio vamzdelio defektų išsivystymo rizika). Tiesa, manoma, kad tai netiesioginis medikamento poveikis (Koren ir kt., 2002). Taip pat nustatyta, kad schizofrenija sergančios gimdyvės gauna mažiau priežiūros nėštumo laikotarpiu, patiria daugiau ginekologinių komplikacijų, joms dažniau gimsta negyvi naujagimiai ir mažai sveriantys kūdikiai (APA, 2004). Tokią situaciją gali lemti, pvz., žemesnė socioekonominė padėtis, labiau paplitęs rūkymas ir piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis. Palyginti su antipsichoziniais medikamentais, nuotaikos stabi-

lizatoriai ir benzodiazepinai yra daug labiau susiję su vaisiaus apsigimimais ir elgesio sutrikimais, ypač gerai yra žinomas teratogeninis natrio valproato poveikis (Ernst ir Goldberg, 2002; American Academy of Pediatrics; Gold, 2000). Taigi šių grupių medikamentų naudos ir rizikos santykis yra visiškai kitoks, todėl gydymas jais nėštumo ir maitinimo krūtimi metu turi būti labai gerai kliniškai pagrįstas.

Remiantis tyrimų duomenimis ir išvadomis, gydant nėščią schizofrenija sergančią moterį primygtinai rekomenduojama į gydymo procesą anksti įtraukti akušerijos ir ginekologijos specialistą, kuris padėtų susitvarkyti su nėštumo komplikacijomis ir su kuriuo būtų galima aptarti farmakologinio gydymo galimybes. Jeigu įmanoma, nėštumo metu reikia taikyti nefarmakologinius schizofrenijos gydymo būdus (RANZCP, 2003), tačiau yra duomenų, kad psichozė gali duoti daugiau žalos motinos-vaiko diadai negu vaistų vartojimo nutraukimas – naudos (Working group for the Canadian Psychiatric Association, 1998). Jeigu gydymas antipsichotikais būtinas, reikia skirti minimalią veiksmingą vaisto dozę. Paskutinį nėštumo mėnesį reikia pasistengti sumažinti arba 5–10 d. prieš laukiamą gimdymą – iš viso nebeskirti (APA, 1997; Working Group for the Canadian Psychiatric Association, 1998). Kol kas nėra įrodytas AKA pranašumas, palyginti su PKA, sergančioms schizofrenija nėščiosioms, o klinikinės patirties su tipiniais antipsichotikais turima daugiau. Tyrimai rodo, kad kai kurie stiprūs tipiniai antipsichotikai (pvz., haloperidolis) yra saugūs, todėl, skiriant antipsichozinį gydymą nėščiosioms, rekomenduojama rinktis juos. Skiriama dozė ir gydymo laikas turi būti kiek įmanoma mažesni, siekiant išvengti EPS ir būtinybės skirti antiparkinsoninių medikamentų (APA, 1997; DGPPN, 1998; Working Group for the Canadian Psychiatric Association, 1998). Antiparkinsoninių vaistų reikia ypač vengti pirmąjį nėštumo trimestrą (APA, 1997). Šiuo laikotarpiu nerekomenduojama skirti ir fenotiazinų (DGPPN, 1998). Po gimdymo reikia galvoti apie gydymo atnaujinimą skiriant ankstesnes antipsichotikų dozes, kadangi pogimdyminiu laikotarpiu gali padidėti psichozės išsivystymo rizika (APA, 1997; Working Group for the Canadian Psychiatric Association, 1998).

Nors atsitiktinių imčių tyrimais paremtų įrodymų apie EKT taikymą gydant schizofrenija sergančias nėščiąsias trūksta, manoma, kad jos efektyvumas šios populiacijos pacientėms yra toks pat, kaip ir nenėščiosioms (UK ECT Group, 2002). Remiantis keliuose apžvalgose susistemintų daugiau kaip 300 atvejų duomenimis, komplikacijų dažnis yra nedidelis (apie 1 proc.)

(Miller, 1994; UK ECT Group, 2002). Minėtose apžvalgose yra minimas išankstinis gimdymas (4 atvejai), persileidimas (5 atvejai), apsigimimas (5 atvejai) ir negyvas naujagimis arba naujagimio mirtis (3 atvejai). Dėl šių priežasčių keliuose rekomendacijose EKT rekomenduojama kaip gydymo alternatyva tais atvejais, kai farmakoterapija kontraindikuotina (APA, 1997; DGPPN, 1998).

Remiantis negausiais pranešimais, *maitinti krūtimi* vartojant antipsichotikų nerekomenduojama, kadangi šie medikamentai (ypač klozapinas) kaupiasi motinos piene (Gentile, 2004). Šiuo klausimu sutaria daugelio rekomendacijų autoriai (APA, 1997; DGPPN, 1998; Working Group for the Canadian Psychiatric Association, 1998).

## Ankstyva intervencija į pradinę prodromo fazę

Subpsichoziniai simptomai kartu su funkcionavimo sutrikimu (ypač esant paveldimumo rizikai susirgti schizofrenija) rodo, kad egzistuoja labai didelė psichozės išsivystymo rizika (McGorry ir kt., 2003). Dėl šios priežasties asmenys, kurių šeimos anamnezė rodo didelę psichozinio sutrikimo išsivystymo riziką, turėtų būti aktyviai įtraukiami į stebėjimo programas, reguliariai vertinant jų psichikos būseną ir saugumą. Tokie stebėjimai turėtų būti atliekami kuo mažiau stigmatizuojančioje aplinkoje: namuose, pirminės sveikatos priežiūros įstaigose, biure. Būtina efektyviai gydyti tokius sutrikimus, kaip depresija ar piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis, suteikti pagalbą stresinėse situacijose, susidariusiose dėl tarpasmeninių, profesinių ir šeimos problemų. Žmogui turi būti suteikta informacija apie rizikos laipsnį; tai turi būti daroma atsargiai, su nuosaikiu optimizmu. Būtina pabrėžti, kad dabartines problemas galima išspręsti, kad psichozė nebūtinai turi išsivystyti ir kad, net pasireiškus psichozei, jai gydyti dabar yra veiksmingų ir gerai toleruojamų vaistų. Tokia ankstyva intervencija padeda sumažinti laiką iki gydymo pradžios pirmą kartą susirgus psichoze. Tiriamas antipsichozinių medikamentų vartojimo prodromo metu efektyvumas. Šiuo metu antipsichotikų turi būti skiriama tik pacientams, kuriems yra aiškių psichozės simptomų (*irodymų lygis D*) (McGorry ir kt., 2003).

## Padėkos

Mes norėtume padėkoti Jacqueline Klesing iš Miuncheno už bendrą ir redakcinę pagalbą rengiant šias rekomendacijas.

**Vertė gyd. Augustinas Gudaitis  
Vilniaus m. PSC**

## LITERATŪRA:

- Adityanjee, Aderibigbe Y.A., Mathews T. Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome // Clin. Neuropharmacol. – 1999, 22, p. 151–158.
- Addington J., El-Guebaly N. Group treatment for substance-abuse in schizophrenia // Can. J. Psychiatry. – 1998, 43, p. 843–845.
- Addington D., Addington J., Patten S. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia // J. Clin. Psychopharmacol. – 2002, 22, p. 20–25.
- Aguilar E.J., Keshavan M.S., Martinez-Quiles M.D. et al. Predictors of acute dystonia in first-episode psychotic patients // Am. J. Psychiatry. – 1994, 151, p. 1819–1821.
- Aizenberg D., Zemishlany Z., Etrog P.D. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients // J. Clin. Psychiatry. – 1995, 56, p. 137–141.
- Akhondzadeh S., Nejatiasafa A.A., Amini H. et al. Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: A double-blind, randomized, and placebo-controlled trial // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2003, 27 (6), p. 1007–1012.
- Albanese M.J., Khantzian E.J., Murphy S.L. et al. Decreased substance use in chronically psychotic patients treated with clozapine // Am. J. Psychiatry. – 1994, 151, p. 780–781 (letter).
- Albers L.J., Ozdemir V. Pharmacogenomic-guided rational therapeutic drug monitoring: conceptual framework and application platforms for atypical antipsychotics // Curr. Med. Chem. 2004, 11 (3), p. 297–312.
- Al Khatib S.M., LaPointe N.M., Kramer J.M. et al. What clinicians should know about the QT interval // J. Am. Med. Assoc. – 2003, 289, p. 2120–2127.
- Allan E.R., Alpert M., Sison C.E. Adjunctive nadolol in the treatment of acutely aggressive schizophrenic patients // J. Clin. Psychiatry. – 1996, 57, p. 455–459.
- Aleman A., Kahn R.S. Effects of the atypical antipsychotic risperidone on hostility and aggression in schizophrenia: A meta-analysis of controlled trials // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2001, 11, p. 289–293.
- Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // Am. J. Psychiatry. – 1999, 156, p. 1686–1696.
- Allison D.B., Mackell J.A., McDonnell D.D. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia // Psychiatr. Serv. – 2003, 54, p. 565–567.
- Altamura A.C., Mauri M.C., Mantero M. et al. Clonazepam/haloperidol combination therapy in schizophrenia: A double-blind study // Acta. Psychiatr. Scand. – 1987, 76, p. 702–706.
- Altamura A.C., Sassella F., Santini A. et al. Intramuscular preparations of antipsychotics: Uses and relevance in clinical practice // Drugs. – 2003, 63 (5), p. 493–512.
- Alvarez E., Baron J., Puigdemont J.S.D. et al. Ten years' experience with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients: factors indicating the therapeutic response // Eur. Psychiatry. – 1997, 12 (suppl 5), p. 343–346.
- American Academy of Pediatrics. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn // Pediatrics. – 2000, 105, p. 880–887.
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // J. Clin. Psychiatry. – 2004, 65 (2), p. 267–272.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 1997, 154 (Suppl 4), p. 1–63.
- American Psychiatric Association. The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. – Washington, DC, American Psychiatric Association, 2001.

21. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. // Am. J. Psychiatry. – 2004, 161 (Suppl 2), p. 1–114.
22. Andreasen NC, Olsen S. Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation // Arch. Gen. Psychiatry. – 1982, 39 (7), p. 789–794.
23. Angermeyer M.C. Schizophrenia and violence // Acta. Psychiatr. Scand. – 2000, 102 (Suppl 407), p. 63–67.
24. Anil Yagcioglu A.E., Kivircik Akdede B.B., Turgut T.I. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: Efficacy and safety // J. Clin. Psychiatry. – 2005, 66 (1), p. 63–72.
25. Arango C., Kirkpatrick B., Buchanan R.W. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms // J. Nerv. Ment. Dis. – 2000, 188, p. 50–53.
26. Arango C., Bobes J. Managing acute exacerbations of schizophrenia: Focus on quetiapine // Curr. Med. Res. Opin. – 2004, 20 (5), p. 619–626.
27. Arato M., O'Connor R., Meltzer H.Y. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: The Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2002, 17, p. 207–215.
28. Arndt S., Tyrrell G., Flaum M. et al. Comorbidity of substance abuse in schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment // Psychol. Med. – 1992, 22, p. 279–388.
29. Arvanitis L.A., Miller B.G. (The Serquel Trial 13 Study Group). Multiple fixed doses of 'Serquel' (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo // Biol. Psychiatry. – 1997, 42, p. 233–246.
30. Azorin J.M., Spiegel R., Remington G. et al. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 2001, 158, p. 1305–1313.
31. Baker A.A., Bird G., Lavin N.I. et al. ECT in schizophrenia // J. Ment. Sci. – 1960, 106, p. 1506–1511.
32. Baker A., Lewin T., Reichler H. et al. Motivational interviewing among psychiatric in-patients with substance use disorders // Acta. Psychiatr. Scand. – 2002, 106, p. 233–240.
33. Baldwin D., Birtwistle J. Schizophrenia, antipsychotic drugs and sexual function // Prim. Care. Psychiatry. – 1997, 3, p. 117–122.
34. Barak Y., Mirecki I., Knobler H.Y. et al. Suicidality and second generation antipsychotics in schizophrenia patients: A case-controlled retrospective study during a 5-year period // Psychopharmacology (Berlin). – 2004, 175 (2), p. 215–219.
35. Bark N., Revheim N., Huq F. et al. The impact of cognitive remediation on psychiatric symptoms of schizophrenia // Schizophr. Res. – 2003, 63, p. 229–235.
36. Barnes C., Stuppach C.H., Miller C. et al. Zotepine in the treatment of schizophrenic patients with prevalently negative symptoms. A double-blind trial vs. haloperidol // Int. Clin. Psychopharmacol. – 1992, 7, p. 23–27.
37. Barrowclough C., Haddock G., Tariar N. et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders // Am. J. Psychiatry. – 2001, 158, p. 1706–1713.
38. Battaglia J., Moss S., Rush J. et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study // Am. J. Emerg. Med. – 1997, 15 (4), p. 335–340.
39. Beasley C.M. Jr., Tollefson G., Tran P. et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: Acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial // Neuropsychopharmacology. – 1996a, 14, p. 111–123.
40. Beasley C.M. Jr., Sanger T., Satterlee W. et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial // Psychopharmacology (Berlin). – 1996b, 124, p. 159–167.
41. Beasley C.M. Jr., Hamilton S.H., Crawford A.M. et al. Olanzapine versus haloperidol: Acute phase results of the international double-blind olanzapine trial // Eur. Neuropsychopharmacol. – 1997, 7, p. 125–137.
42. Beautrais A. Suicides and serious suicide attempts: Two populations or one? // Psychol. Med. – 2001, 31, p. 837–845.
43. Beiser M., Erickson D., Fleming J.A. et al. Establishing the onset of psychotic illness // Am. J. Psychiatry. – 1993, 150, p. 1349–1354.
44. Berk M., Ichim C., Brook S. Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: A double-blind randomized placebo-controlled study // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2001, 16 (2), p. 87–92.
45. Berman I., Sapers B.L., Chang H.H. et al. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine // J. Clin. Psychopharmacol. – 1995, 15, p. 206–210.
46. Bersani G., Orlandi V., Kotzalidis G.D. et al. Cannabis and schizophrenia: Impact on onset, course, psychopathology and outcomes // Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci. – 2002, 252, p. 82–92.
47. Bilder R.M., Goldman R.S., Volavka J. et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder // Am. J. Psychiatry. – 2002, 159, p. 1018–1028.
48. Bieniek S.A., Owby R.L., Penabaz A. et al. A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation // Pharmacotherapy. – 1998, 18 (1), p. 57–62.
49. Birchwood M., Smith J., McMillan J.F. Predicting relapse in schizophrenia: The development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers, a preliminary investigation // Psychol. Med. – 1989, 19, p. 649–656.
50. Blin O., Azorin J.M., Bouthours P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methimprazine in schizophrenic patients // J. Clin. Psychopharmacol. – 1996, 16, p. 38–44.
51. Blumer D. Catatonia and the neuroleptics: Psychobiologic significance of remote and recent findings // Comp. Psychiatry. – 1997, 38 (4), p. 193–201.
52. Bobes J., Gibert J., Ciudad A. et al. Safety and effectiveness of olanzapine versus conventional antipsychotics in the acute treatment of first-episode schizophrenic inpatients // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2003, 27 (3), p. 473–481.
53. Bollini P., Pampalona S., Orza M.J. et al. Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials // Psychol. Med. – 1994, 24, p. 307–316.
54. Bondolfi G., Dufour H., Patris M. et al. Risperidone vs. clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group // Am. J. Psychiatry. – 1998, 155, p. 499–504.
55. Bonta J., Law M., Hanson K. The prediction of criminal and violent recidivism among mentally disordered offenders: A meta-analysis // Psychol. Bull. – 1998, 123, p. 123–142.
56. Borison R.L., Arvanitis L.A., Miller B.G. (US Serquel Study Group). ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia // J. Clin. Psychopharmacol. – 1996, 16, p. 158–169.
57. Bottlender R., Strauß A., Möller H.J. Impact of duration of symptoms prior to first hospitalisation on acute outcome in 998 schizophrenic patients // Schizophr. Res. – 2000, 44, p. 145–150.
58. Bottlender R., Sato T., Jäger M. et al. The impact of duration of untreated psychosis and premorbid functioning on outcome of first inpatient treatment in schizophrenic and schizoaffective patients // Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci. – 2002, 252, p. 226–231.
59. Bottlender R., Sato T., Jäger M. et al. The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia // Schizophr. Res. – 2003, 62, p. 37–44.
60. Boyer P., Lecrubier Y., Puech A.J. et al. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride // Br. J. Psychiatry. – 1995, 166, p. 68–72.
61. Bradford D.W., Perkins D.O., Lieberman J.A. Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses // Drugs. – 2003, 63 (21), p. 2265–2283.
62. Braude W.M., Barnes T.R.E., Gore S.M. Clinical characteristics of akathisia: A systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions // Br. J. Psychiatry. – 1983, 143, p. 139–150.
63. Breier A., Buchanan R.W., Kirkpatrick B. et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 1994, 151, p. 20–26.
64. Breier A., Hamilton S.H. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia // Biol. Psychiatry. – 1999, 45, p. 403–411.
65. Breier A.F., Malhotra A.K., Su T.P. et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response // Am. J. Psychiatry. – 1999, 156, p. 294–298.
66. Brenner H.D., Dencker S.J., Goldstein M.J. et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia // Schizophr. Bull. – 1990, 16, p. 551–561.
67. Brown S., Inskip H., Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. – 2000, 177, p. 212–217.
68. Brown E.S., Nejtcek V.A., Perantje D.C. Neuroleptics and quetiapine in psychiatric illnesses with comorbid stimulant abuse // Abstract/Poster, CINP. – 2002, June 23–27, Montreal, Canada, 2002.
69. Buchanan R.W., Holstein C., Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance // Biol. Psychiatry. – 1994, 36 (11), p. 717–725.
70. Buchanan R.W. Clozapine: efficacy and safety // Schizophr. Bull. – 1995, 21 (4), p. 579–591.
71. Buchanan R.W., Kirkpatrick B., Bryant N. et al. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 1996, 153, p. 1625–1627.
72. Buchanan R.W., Breier A., Kirkpatrick B. et al. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome // Am. J. Psychiatry. – 1998, 155, p. 751–760.
73. Buchanan R.W., Summerfelt A., Tek C. et al. An open-label trial of adjunctive donepezil for cognitive impairments in patients with schizophrenia // Schizophr. Res. – 2003, 59, p. 29–33.
74. Buckley P., Thompson P.A., Way L. et al. Substance use among patients with treatment-resistant schizophrenia: Characteristics and implication for clozapine therapy // Am. J. Psychiatry. – 1994a, 151, p. 385–389.
75. Buckley P., Thompson P.A., Way L. et al. Substance use and clozapine treatment // J. Clin. Psychiatry. – 1994b, 55 (Suppl B), p. 114–116.
76. Buckley P.F., Noffsinger S.G., Smith D.A. et al. Treatment of the psychotic patient who is violent // Psychiatr. Clin. North Am. – 2003, 26, p. 231–272.
77. Burns M.J. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents // Clin. Toxicol. – 2001, 39 (1), p. 1–14.
78. Burt T., Lisansky S.H., Sackeim H.A. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: A meta analysis // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2002, 5, p. 73–103.
79. Bush G., Fink M., Petrides G. et al. Catatonia. II: Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy // Acta. Psychiatr. Scand. – 1996, 93, p. 137–143.
80. Bush C., Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia // Br. J. Psychiatry. – 2004, 184 (Suppl 47), p. 67–71.
81. Bush C., Leonard B. Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: Review of prospective clinical data // Br. J. Psychiatry. – 2004, 184 (Suppl 47), p. 87–93.
82. Caroff S.N., Mann S.C., Campbell E.C. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome // Psychiatry. Ann. – 2000, 30, p. 314–321.
83. Carpenter W.T. Jr., Heinrichs D.W., Alphas L.D. Treatment of negative symptoms // Schizophr. Bull. – 1985, 11, p. 440–452.
84. Carriere P., Bonhomme D., Lemperiere T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: Results of a multicentre double-blind study (the Amisulpride Study Group) // Eur. Psychiatry. – 2000, 15, p. 321–329.
85. Casey D.E., Daniel D.G., Wassef A.A. et al. Reply effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia // Neuropsychopharmacology. – 2003a, 28, p. 2052–2053.
86. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // Psychopharmacology (Berlin). – 2003b, 166 (4), p. 391–399.
87. Caspari D., Wobrock T. Cannabis psychosis – from a distinct category to comorbidity // Sucht. – 2004, 50 (5), p. 320–326.
88. Caspi N., Modai I., Barak P. et al. Pindolol augmentation in aggressive schizophrenic patients: A double-blind crossover randomized study // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2001, 16, p. 111–115.
89. Cassens G., Inglis A.K., Appelbaum P.S. et al. Neuroleptic effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients // Schizophr. Bull. – 1990, 16, p. 477–499.
90. Castle D.J., Wessely S., Murray R.M. Sex and schizophrenia: Effects of diagnostic stringency, and associations with and premorbid variables // Br. J. Psychiatry. – 1993, 162, p. 658–664.
91. Castle D.J., Abel K., Takei N. et al. Gender differences in schizophrenia: Hormonal effect or subtypes? // Schizophr. Bull. – 1995, 21 (1), p. 1–12.
92. Cavallaro C., Cordoba C., Smeraldi E. A pilot, open study on the treatment of refractory schizophrenia with risperidone and clozapine // Hum. Psychopharmacol. – 1995, 10, p. 231–234.
93. Centre for Outcomes Research and Effectiveness of the British Psychological Society. Systematic Review Fluphenazine (Pharmacology Group of the National Institute for Clinical Excellence) // National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. – 2002.
94. Centre for Outcomes Research and Effectiveness of the British Psychological Society. Systematic Review Flupenthixol (Pharmacology Group of the National Institute for Clinical Excellence) // National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. – 2002.
95. Centre for Outcomes Research and Effectiveness of the British Psychological Society. Systematic Review Perphenazine (Pharmacology Group of the National Institute for Clinical Excellence) // National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. – 2002.
96. Ceskova E., Svestka J. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses // Pharmacopsychiatry. – 1993, 26, p. 121–124.
97. Chakos M., Lieberman J., Hoffman E. et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials // Am. J. Psychiatry. – 2001, 158, p. 518–526.
98. Chanpattana W., Chakrabhand M.L., Sackeim H.A. et al. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: A controlled study // J. ECT. – 1999, 15, p. 178–192.
99. Chanpattana W., Chakrabhand M.L. Combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-refractory schizophrenia: Prediction of outcome // Psychiatr. Res. – 2001, 105, p. 107–115.
100. Cheer S.M., Wagstaff A.J. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia // CNS Drugs. – 2004, 18 (3), p. 173–199.
101. Cheime M., Ahonen J., Wahlbeck K. Beta-blocker supplementation of standard drug treatment for schizophrenia (Cochrane Review) // The Cochrane Library, Issue 2. – Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd, 2004.
102. Chengappa K.N., Vasile J., Levine J. et al. Clozapine: Its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital // Schizophr. Res. – 2002, 53, p. 1–6.
103. Chengappa K.N., Levine J., Ulrich R. et al. Impact of risperidone on seclusion and restraint at a state psychiatric hospital // Can. J. Psychiatry. – 2000, 45 (9), p. 827–832.
104. Chiu E., Burrows G., Stevenson J. Double-blind comparison of clozapine with chlorpromazine in acute schizophrenic illness // Aust. N.Z. J. Psychiatry. – 1976, 10, p. 343–347.
105. Chiu N.Y., Yang Y.K., Chen P.S. et al. Olanzapine in Chinese treatment-resistant patients with schizophrenia: An open-label, prospective trial // Psychiatry. Clin. Neurosci. – 2003, 57, p. 478–484.
106. Chouinard G., Jones B., Remington G. et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients // J. Clin. Psychopharmacol. – 1993, 13, p. 25–40.
107. Citrome L., Volavka J. Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults: A review of the current evidence // Harv. Rev. Psychiatr. – 2002, 10 (5), p. 280–291.
108. Citrome L., Casey D.E., Daniel D.G. et al. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone // Psychiatr. Serv. – 2004, 55 (3), p. 290–294.
109. Clark R.E. Family support and substance use outcome for persons with mental illness and substance use disorders // Schizophr. Bull. – 2001, 27, p. 93–101.
110. Claus A., Bollen J., De Cuyper H. et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: A multicenter double-blind comparative study // Acta. Psychiatr. Scand. – 1992, 85, p. 295–305.
111. Cohen L.S., Rosenbaum J.F. Psychotropic drug use during pregnancy: Weighing the risks // J. Clin. Psychiatry. – 1998, 59 (Suppl 2), p. 18–28.

112. Colonna L., Saleem P., Dondey-Nouvel L. et al. Amisulpride Study Group. Long-term safety and efficacy of amisulpride in sub-chronic or chronic schizophrenia // *Int. J. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 15 (1), p. 13–22.
113. Conley R.R., Buchanan R.W. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1997, 23, p. 663–674.
114. Conley R.R., Carpenter W.T., Tamminga C.A. Time to clozapine response in a standardized trial // *Am. J. Psychiatry.* – 1997, 154, p. 1243–1247.
115. Conley R.R., Kelly D.L., Gale E.A. Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse // *Schizophr. Res.* – 1998, 33, p. 95–101.
116. Conley R.R., Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 765–774.
117. Cooper S.J., Tweed J., Raniwalla J. et al. A placebo-controlled comparison of zotepine versus chlorazepate in patients with acute exacerbation of schizophrenia // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 2000a, 101, p. 218–225.
118. Cooper S.J., Butler A., Tweed J. et al. Zotepine in the prevention of recurrence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study for chronic schizophrenia // *Psychopharmacology. (Berlin)*. – 2000b, 150, p. 237–243.
119. Copolov D.L., Link C.G., Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia // *Psychol. Med.* – 2000, 30, p. 95–105.
120. Cormac I., Jones C., Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. (Cochrane Review) // *The Cochrane Library, Issue 2.* Chichester, UK. – John Wiley & Sons Ltd., 2004
121. Correll C.U., Leucht S., Kane J.M. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: A systematic review of 1-year studies // *Am. J. Psychiatry.* – 2004, 161, p. 414–425.
122. Coryell W., Miller D.D., Perry P.J. Haloperidol plasma levels and dose optimization // *Am. J. Psychiatry.* – 1998, 155, p. 48–53.
123. Creese I., Burt D.R., Snyder S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs // *Science.* – 1976, 192, p. 481–483.
124. Crow T.J. The two syndrome concept: Origins and current status // *Schizophr. Bull.* – 1985, 11, p. 471–486.
125. Csernansky J.G., Riney S.J., Lombarozo L. et al. Double-blind comparison of alprazolam, diazepam and placebo for the treatment of negative schizophrenic symptoms // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1988, 45, p. 655–659.
126. Csernansky J.G., Mahmoud R., Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia // *New Engl. J. Med.* – 2002, 346, p. 16–22.
127. Currier G.W., Simpson G.M. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001, 62 (3), p. 153–157.
128. Cutler A.J. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003, 28, p. 69–82.
129. Dahl S.G. Pharmacokinetics of antipsychotic drugs in man // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1990, (Suppl) 358, p. 37–40.
130. Daniel D.G., Goldberg T.E., Weinberger D.R. et al. Different side effect profiles of risperidone and clozapine in 20 outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a pilot study // *Am. J. Psychiatry.* – 1996, 153, p. 417–419.
131. Daniel D.G., Zimbroff D.L., Potkin S.G. et al. (Ziprasidone Study Group). Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: A 6-week placebo-controlled trial // *Neuropsychopharmacology.* – 1999, 20, p. 491–505.
132. Daniel D.G., Potkin S.G., Reeves K.R. et al. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: A double-blind, randomized trial // *Psychopharmacology. (Berlin)* – 2001, 155, p. 128–341.
133. Danion J.M., Rein W., Fleuret O. et al. Amisulpride Study Group. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 610–616.
134. Datto C.J. Side effects of electroconvulsive therapy // *Depress Anxiety.* – 2000, 12, p. 130–134.
135. Davidson L., McGlashan T.H. The varied outcomes of schizophrenia // *Can. J. Psychiatry.* – 1997, 42, p. 34–43.
136. Davis J.M. Overview: Maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1975, 132, p. 1237–1245.
137. Davis J.M., Barter J.T., Kane J.M. Antipsychotic drugs // Kaplan H.I., Sadock B.J. (eds.). *Comprehensive textbook of psychiatry.* (5th ed.). – Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1989, p. 1591–1626.
138. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003, 60, p. 553–564.
139. Davis J.M., Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 24 (2), p. 192–208.
140. De Nayer A., Windhager E., Irmsanayk Y. et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics // *Int. J. Psychiatry. Clin. Pract.* – 2003, 7, p. 59–70.
141. Delcker A., Schoon M.L., Oczkowski B. et al. Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients\* Results of a double-blind study // *Pharmacopsychiatry.* – 1990, 23, p. 125–130.
142. Devanand D.P., Dwork A.J., Hutchison E.R. et al. Does ECT alter brain structure? // *Am. J. Psychiatry.* – 1994, 151, p. 957–970.
143. Devinsky O., Honigfeld G., Patin J. Clozapine-related seizures // *Neurology.* – 1991, 41, p. 369–371.
144. Dickson R.A., Glazer W.M. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia // *Schizophr. Res.* – 1999, 35 (Suppl), S75–86.
145. Dieterle D.M., Muller Spahn F., Ackenheil M. Effectiveness and tolerance of zotepine in a double-blind comparison with perazine in schizophrenic patients // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 1991, 59 (Suppl 1), p. 18–22.
146. Dinan T.G. Stress and the genesis of diabetes mellitus in schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 2004, 184 (Suppl 47), p. 72–75.
147. Dixon L., Haas G., Weiden P.J. et al. Drug abuse in schizophrenic patients: Clinical correlates and reasons for use // *Am. J. Psychiatry.* – 1991, 14, p. 224–230.
148. Dixon L.B., Lehman A.F., Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1995, 21 (4), p. 567–577.
149. Dodwell D., Goldberg D. A study of factors associated with response to electroconvulsive therapy in patients with schizophrenic symptoms // *Br. J. Psychiatry.* – 1989, 154, p. 635–639.
150. Donahue A.B. Electroconvulsive therapy and memory loss: a personal journey // *J. ECT.* – 2000, 16, p. 133–143.
151. Dorevitch A., Katz N., Zemishlany Z. et al. Intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156 (1), p. 142–144.
152. Dose M., Hellweg R., Yassouridis A. et al. Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate // *Pharmacopsychiatry.* – 1998, 31, p. 122–125.
153. Dossenbach M.R.K., Beuzen J.N., Avnon M. et al. The effectiveness of olanzapine in treatment-refractory schizophrenia when patients are nonresponsive to or unable to tolerate clozapine // *Clin. Ther.* – 2000, 22, p. 1021–1034.
154. Drake R.E., Mueser K.T. Psychosocial approaches to dual diagnosis // *Schizophr. Bull.* – 2000, 26, p. 105–118.
155. Drury V., Birchwood M., Cochrane R. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial // *Br. J. Psychiatry.* – 2000, 177, p. 8–14.
156. Dufresne R.L., Valentino D., Kass D.J. Thioridazine improves affective symptoms in schizophrenic patients // *Psychopharmacol. Bull.* – 1993, 29, p. 249–255.
157. Duke P.J., Pantelis C., McPhillips M.A. et al. Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 2001, 179, p. 509–513.
158. Dursun S.M., McIntosh D., Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999, 56, p. 950.
159. Dursun S.M., Deakin J.F.W. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: A naturalistic case-series outcome study // *J. Psychopharmacol.* – 2001, 15 (4), p. 297–301.
160. Ebrecht M., Jody D., Kane J. et al. Aripiprazole versus perphenazine in treatment-resistant schizophrenia. – Poster presented at 12th AEP Congress, Geneva, Switzerland, 2004, 14–18 April.
161. Emsley R.A. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: A double-blind multicenter study. Risperidone Working Group // *Schizophr. Bull.* – 1999, 25, p. 721–729.
162. Emsley R.A., Raniwalla J., Bailey P.J. et al. A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 15, p. 121–131.
163. Emsley R., Oosthuizen P., van Rensburg S.J. Clinical potential of omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2003, 17 (15), p. 1081–1091.
164. Ernst L.C., Goldberg J.F. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63 (Suppl 4), p. 42–55.
165. Essock S.M., Hargreaves W.A., Dohm F.A. et al. Clozapine eligibility among state hospital patients // *Schizophr. Bull.* – 1996a, 22, p. 15–25.
166. Essock S.M., Hargreaves W.A., Covell N.H. et al. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial // *Psychopharmacol. Bull.* – 1996b, 32, p. 683–697.
167. Evins A.E., Fitzgerald S.M., Wine L. et al. Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157, p. 826–828.
168. Ewing J.A., Meuller R.A., Rouse B.A. et al. Low levels of dopamine-beta-hydroxylase and psychosis // *Am. J. Psychiatry.* – 1977, 134, p. 927–928.
169. Fabre L.F. Jr., Arvanitis L., Pultz J. et al. ICI 204,636, a novel, atypical antipsychotic: early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia // *Clin. Ther.* – 1995, 17, p. 366–378.
170. Fagerlund B., Mackeprang T., Gade A. et al. Effects of low-dose risperidone and low-dose zuclopenthixol on cognitive functions in first-episode drug-naive schizophrenic patients // *CNS Spectr.* – 2004, 9 (5), p. 364–374.
171. Falloon I.R.H. Family interventions for mental disorders: Efficacy and effectiveness // *World J. Psychiatry.* – 2003, 2, p. 20–28.
172. Farde L., Nordstrom A.L., Wiesel F.A. et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992, 49, p. 538–544.
173. Farren C.K., Hameedi F.A., Rosen M.A. et al. Significant interaction between clozapine and cocaine in cocaine addicts // *Drug. Alcohol. Depend.* – 2000, 59, p. 153–163.
174. Fenton W.S., McGlashan T.H. Prognostic scale for chronic schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1987, 13, p. 277–286.
175. Fenton W.S. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61 (Suppl 4), p. 10–14.
176. Fenton M., Coutinho E.S.F., Campbell C. Zuclopenthixol acetate in the treatment of acute schizophrenia and similar serious mental illnesses (Cochrane Review) // *The Cochrane Library, Issue 2.* Chichester. – UK, John Wiley & Sons Ltd., 2004.
177. Fink M., Sackeim H.A. Convulsive therapy in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1996, 22, p. 27–39.
178. Fischer-Cornelissen K.A., Ferner U.J. An example of European multicenter trials: Multispectral analysis of clozapine // *Psychopharmacol. Bull.* – 1976, 12, p. 34–39.
179. Fleischhacker W.W., Barnas C., Stuppa C.H. et al. Zotepine vs. haloperidol in paranoid schizophrenia: A double-blind trial // *Psychopharmacol. Bull.* – 1989, 25, p. 97–100.
180. Fleischhacker W.W. Second generation antipsychotics // *Psychopharmacology.* – 2002, 162, p. 90–91.
181. Flynn S.W., MacEwan G.W., Altman S. et al. An open comparison of clozapine and risperidone in treatment-resistant schizophrenia // *Pharmacopsychiatry.* – 1998, 31, p. 25–29.
182. Folstein M., Folstein S., McHugh P.R. Clinical predictors of improvement after electroconvulsive therapy of patients with schizophrenia, neurotic reactions, and affective disorders // *Biol. Psychiatry.* – 1973, 7, p. 147–152.
183. Fortier P., Trudel G., Mottard J.P. et al. The influence of schizophrenia and standard or atypical neuroleptics on sexual and sociosexual functioning: a review // *Sexuality and Disability.* – 2000, 18 (2), p. 85–104.
184. Foster S., Kessel J., Berman M.E. et al. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 12 (3), p. 175–179.
185. Fowler L.L., Carr V.J., Carter N.T. et al. Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1998, 24, p. 443–455.
186. Freeman H.L. Amisulpride compared with standard neuroleptics in acute exacerbations of schizophrenia: Three efficacy studies // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 12 (Suppl 2), S11–17.
187. French K., Eastwood D. Response of catatonic schizophrenia to amisulpride: A case report // *Can. J. Psychiatry.* – 2003, 48 (8), p. 570.
188. Freudreich O., Goff D.C. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 2002, 106, p. 323–330.
189. Friedman J.I., Adler D.N., Howanitz E. et al. A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2002, 51, p. 349–357.
190. Gaebel W., Frick U., Köpcke W. et al. Early neuroleptic intervention in schizophrenia: Are prodromal symptoms valid predictors of relapse? // *Br. J. Psychiatry.* – 1993, 163 (Suppl 21), p. 8–12.
191. Gaebel W., Baumann A.E. Interventions to reduce the stigma associated with severe mental illness: Experiences from the Open the doors Program in Germany // *Can. J. Psychiatry.* – 2003, 48, p. 657–662.
192. Gaszner P., Makkos Z. Clozapine maintenance therapy in schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2004, 28 (3), p. 465–469.
193. Gawin F.H. Neuroleptic reduction of cocaine-induced paranoia but not euphoria? // *Psychopharmacology.* – 1986, 90, p. 142–143.
194. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis // *Br. Med. J.* – 2000, 321 (7273), p. 1371–1376.
195. Gelenberg A.J., Doller J.C. Clozapine versus chlorpromazine for the treatment of schizophrenia: Preliminary results from a double-blind study // *J. Clin. Psychiatry.* – 1979, 40, p. 238–240.
196. Glassman A.H., Bigger J.T. Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 1774–1782.
197. Glazer W.M. Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61 (Suppl 4), p. 15–20.
198. Goetz C.G., Klawans H.L. Drug-induced extrapyramidal disorders: A neuropsychiatric interface // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1981, 1, p. 297–303.
199. Goff D.C., Midha K.K., Sarid-Segal O. et al. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology. (Berlin)* – 1995, 117, p. 417–423.
200. Goff D.C., Posever T., Herz L. et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998, 18, p. 296–304.
201. Goff D.C., Henderson D.C., Evins A.E. et al. A placebo-controlled crossover trial of d-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1999, 45, p. 512–514.
202. Gold L.H. Use of psychotropic medication during pregnancy: Risk management guidelines // *Psychiatr. Ann.* – 2000, 30, p. 421–432.
203. Goldstein J.M., Tsang M.T. Gender and schizophrenia: an introduction and synthesis of findings // *Schizophr. Bull.* – 1990, 16, p. 179–183.
204. Goodman L.A., Rosenberg S.D., Mueser K.T. et al. Physical and sexual assault history in women with serious mental illness: Prevalence, correlates, treatment, and future research directions // *Schizophr. Bull.* – 1997, 23 (4), p. 685–696.
205. Grebb J.A. Medication induced movement disorders // Kaplan H.I., Sadock B.J. (eds.). *Comprehensive textbook of psychiatry.* – New York, Williams & Wilkins, 1995.
206. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? // *Am. J. Psychiatry.* – 1996, 153, p. 321–330.

207. Green M.F., Marshall B.D. Jr., Wirshing W.C. et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? // *Am. J. Psychiatry.* – 1997, 154, p. 799–804.
208. Green M.F., Marder S.R., Glynn S.M. et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone // *Biol. Psychiatry.* – 2002, 51, p. 972–978.
209. Green A.I., Burgess E.S., Dawson R. et al. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: Effects of clozapine vs. risperidone // *Schizophr. Res.* – 2003, 60 (1), p. 81–85.
210. Grove G.A., Crayton J.W., Klass D.B. et al. Lithium in chronic schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1979, 136, p. 454–455.
211. Guest J.F., Cookson R.F. Costs of schizophrenia to UK Society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis // *Pharmacoeconomics.* – 1999, 15, p. 597–610.
212. Guirguis E., Voineskos G., Gray J. et al. Clozapine (Leponex) versus chlorpromazine (Largactil) in acute schizophrenia (a double-blind controlled study) // *Curr. Ther. Res.* – 1977, 21, p. 707–719.
213. Gupta S., Sonnenberg S.J., Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 1998, 10, p. 113–115.
214. Gupta N., Basu D. Does risperidone reduce concomitant substance abuse in cases of schizophrenia? // *Can. J. Psychiatry.* – 2001, 46, p. 862–863.
215. Haddad P.M., Anderson I.M. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death // *Drugs.* – 2002, 62, p. 1649–1671.
216. Haddad P.M. Antipsychotics and diabetes: Review of nonprospective data // *Br. J. Psychiatry.* – 2004, 184 (Suppl 47), p. 80–86.
217. Häfner H. Gender differences in schizophrenia. In: Frank B., editor. Gender and its effects on psychopathology. – Washington, DC, American Psychiatric Press, 2000, p. 187–228.
218. Häfner H., an der Heiden W. Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weisberg DR, editors. Schizophrenia. – Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin, Blackwell Science, 2003, p. 101–141.
219. Häfner H., Maurer K., Löffler W. et al. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1993, 162, p. 80–86.
220. Hamilton S.H., Revicki D.A., Genduso L.A. et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: Quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial // *Neuropsychopharmacology.* – 1998, 18, p. 41–49.
221. Hanlon T.E., Ota K.Y., Burland A.A. Comparative effects of fluphenazine, fluphenazine-chlordiazepoxide, and fluophenazine-imipramine // *Dis. Nerv. Syst.* – 1970, 31, p. 171–177.
222. Harada T., Otsubi S., Fujiwara Y. Effectiveness of zotepine in therapy-refractory psychoses. An open, multicenter study in eight psychiatric clinics // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 1991, 59 (Suppl 1), p. 41–44.
223. Harvey P.D., Keefe R.S. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158 (2), p. 176–184.
224. Harvey P.D., Siu C.O., Romano S. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Psychopharmacology (Berlin).* – 2004, 172 (3), p. 324–332.
225. Hawkins J.M., Archer K.J., Strakowski S.M. et al. Somatic treatment of catatonia // *Int. J. Psychiatry. Med.* – 1995, 25 (4), p. 345–369.
226. Hegarty J.D., Baldessarini R.J., Tohen M. et al. One hundred years of schizophrenia: A meta-analysis of the outcome literature // *Am. J. Psychiatry.* – 1994, 151, p. 1409–1416.
227. Heinrich K., Klieser E., Lehmann E. et al. Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: A double-blind, randomized trial // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 1994, 18, p. 129–137.
228. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: What could have been prevented? // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1990, 81, p. 231–235.
229. Hellerstein D.J., Rosenthal R.N., Miner C.R. A prospective study of integrated outpatient treatment for substance-abusing schizophrenic patients // *Am. J. Addict.* – 1995, 4, p. 33–42.
230. Henderson D.C., Goff D.C. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics // *J. Clin. Psychiatry.* – 1996, 57, p. 395–397.
231. Henderson D.C., Nasrallah R.A., Goff D.C. Switching from clozapine to olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: Safety, clinical efficacy, and predictors of response // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59, p. 585–588.
232. Hesslinger B., Normann C., Langosch J.M. et al. Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999, 19, p. 310–315.
233. Hesslinger B., Walden J., Normann C. Acute and long-term treatment of catatonia with risperidone // *Pharmacopsychiatry.* – 2001, 34 (1), p. 25–26.
234. Hirose S., Ashby C.R., Mills M.J. Effectiveness of ECT combined with risperidone against aggression in schizophrenia // *J. ECT.* – 2001, 17 (1), p. 22–26.
235. Hirsch S.R., Kissling W., Bauml J. et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 516–523.
236. Hoff A.L., Sakuma M., Wiencke M. et al. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1336–1341.
237. Hoffman R.E., Hawkins K.A., Gueorguieva R. et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003, 60, p. 49–56.
238. Hoffman R.E., Boutros N.N., Hu S. et al. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia // *Lancet.* – 2000, 355, p. 1073–1075.
239. Holden J.M., Iitl T.M., Keskiner A. et al. Thioridazine and chlordiazepoxide, alone and combined, in the treatment of chronic schizophrenia // *Compr. Psychiatry.* – 1968, 9, p. 633–643.
240. Hong C.J., Chen J.Y., Chiu H.J. et al. A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 12, p. 123–130.
241. Honigfeld G., Patin J., Singer J. Clozapine antipsychotic activity in treatment-resistant schizophrenics // *Adv. Ther.* – 1984, 1, p. 77–97.
242. Hori M., Suzuki T., Sasaki M. et al. Convulsive seizures in schizophrenic patients induced by zotepine administration // *Jpn. J. Psychiatry. Neurol.* – 1992, 46, p. 161–167.
243. Hoyberg O.J., Fensbo C., Remvig J. et al. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1993, 88, p. 395–402.
244. Hunt G.E., Bergen J., Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: Impact on community survival 4 years after a relapse // *Schizophr. Res.* – 2002, 54, p. 253–264.
245. Huq Z.U. RIS-GBR-32 Investigators. A trial of low doses of risperidone in the treatment of patients with first-episode schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 24 (2), p. 220–224.
246. Huttunen M., Piepponen T., Rantanen H. et al. Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: A double-blind parallel group trial // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1995, 91, p. 271–277.
247. Hwang T.J., Lin S.K., Lin H.N. Efficacy and safety of zotepine for the treatment of Taiwanese schizophrenic patients: A double-blind comparison with haloperidol // *J. Formos Med. Assoc.* – 2001, 100, p. 811–816.
248. Hwang T.J., Lee S.M., Sun H.J. et al. Amisulpride versus risperidone in the treatment of schizophrenic patients: A double-blind pilot study in Taiwan // *J. Formos Med. Assoc.* – 2003, 102, p. 30–36.
249. Ishigooka J., Inada T., Miura S. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia: Results of the Japan multicenter, double-blind olanzapine trial // *Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2001, 55, p. 403–414.
250. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G. et al. Schizophrenia: Manifestations, incidence, and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study // *Psychol. Med. Monogr.* – 1992, Suppl 20, p. 1–97.
251. Janicak P., Davis J., Preskorn S. et al. Principles and practice of psychopharmacotherapy. – Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1993.
252. Javitt D.C., Silipo G., Cienfuegos A. et al. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2001, 4, p. 385–391.
253. Jeste D.V., Lacro J.P., Gilbert P.L. et al. Treatment of late-life schizophrenia with neuroleptics // *Schizophr. Bull.* – 1993, 19 (4), p. 817–830.
254. Jeste D.V., Gladys J.A., Lindamer L.A. et al. Medical comorbidity in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1996, 22, p. 413–430.
255. Jeste D.V. Tardive dyskinesia in older patients // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61 (Suppl 4), p. 27–32.
256. Johnstone E.C., Crow T.J., Johnson A.L. et al. The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. I: Presentation of the illness and problems relating to admission // *Br. J. Psychiatry.* – 1986, 148, p. 115–120.
257. Johnstone E.C., Conolly J., Frith C.D. et al. The nature of transient and partial psychoses: Findings from the Northwick Park Study Functional Psychosis Study // *Psychol. Med.* – 1996, 26, p. 361–369.
258. Josiassen R.C., Joseph A., Kohegyi E. et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry.* – 2005, 162 (1), p. 130–136.
259. Joy C.B., Adams C.E., Lawrie S.M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK. – John Wiley & Sons Ltd, 2004.
260. Kalinowsky L.B., Worthing H.J. Results with electroconvulsive therapy in 200 cases of schizophrenia // *Psychiatr. Q.* – 1943, 17, p. 144–153.
261. Kalinowsky L.B. Electric convulsive therapy, with emphasis on importance of adequate treatment // *Arch. Neurol. Psychiatry.* – 1943, 50, p. 652–660.
262. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1988, 45, p. 789–796.
263. Kane J.M., Marder S.R. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1993, 19 (2), p. 287–302.
264. Kane J. The use of higher-dose antipsychotic medication // *Br. J. Psychiatry.* – 1994, 164, p. 431–432.
265. Kane J.M., Marder S.R., Schooler N.R. et al. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: A 6-month randomized and double-blind comparison // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001, 58, p. 965–972.
266. Kane J.M., Carson W.H., Saha A.R. et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 763–771.
267. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D., et al. (eds.). The Expert Consensus Guideline Series. Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 63 (Suppl 12), p. 1–100.
268. Karagianis J.L., LeDrew K.K., Walker D.J. Switching treatment-resistant patients with schizophrenia or schizoaffective disorder to olanzapine: A one-year open-label study with five-year follow-up // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2003, 19, p. 473–480.
269. Kasckow J.W., Mohamed S., Thallasani A. et al. Citalopram augmentation of antipsychotic treatment in older schizophrenia patients // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2001, 16, p. 1163–1167.
270. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2003, 6, p. 325–337.
271. Kaye N.S. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64, p. 215–216.
272. Keck P. Jr., Buffenstein A., Ferguson J. et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: A 4-week placebo-controlled trial // *Psychopharmacology (Berlin).* – 1998, 140, p. 173–184.
273. Keck P.E. Jr., Strakowski S.M., McElroy S.L. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61, p. 4–9.
274. Kee K.S., Kern R.S., Marshall B.D. et al. Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings // *Schizophr. Res.* – 1998, 31, p. 159–165.
275. Keefe R.S., Silva S.G., Perkins D.O. et al. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis // *Schizophr. Bull.* – 1999, 25 (2), p. 201–222.
276. Keefe R.S., Seidman L.J., Christensen B.K. et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol // *Am. J. Psychiatry.* – 2004, 161 (6), p. 985–995.
277. Kelly D.L., Gale E.A., Conley R.R. Clozapine treatment in patients with prior substance abuse // *Can. J. Psychiatry.* – 2003, 48, p. 111–114.
278. Killian J.G., Kerr K., Lawrence C. et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine // *Lancet.* – 1999, 354, p. 1841–1845.
279. Kinon B., Kane J., Johns C. et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse // *Psychopharmacol. Bull.* – 1993, 29, p. 309–314.
280. Kinon B.J., Lieberman J.A. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: A critical analysis // *Psychopharmacology (Berlin).* – 1996, 124, p. 2–34.
281. Kinon B.J., Ahl J., Stauffer V.L. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2004, 18 (9), p. 597–616.
282. Kirli S., Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postschizophrenic depressive disorder of schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1998, 33, p. 103–111.
283. Kissling W. (ed.). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. – Berlin, Springer Verlag, 1999.
284. Klein E., Kolsky Y., Puyeroovsky M. et al. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: A double-blind sham-controlled pilot study // *Biol. Psychiatry.* – 1999, 46, p. 1451–1454.
285. Kleinberg D.L., Davis J.M., de Coster R. et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999, 19, p. 57–61.
286. Klieser E., Lehmann E. Experimental comparison of the effectiveness of individually adapted and standardized dosages of haloperidol // *Pharmacopsychiatry.* – 1987, 18, p. 122–126.
287. Klieser E., Strauss W.H., Lemmer W. The tolerability and efficacy of the atypical neuroleptic remoxipride compared with clozapine and haloperidol in acute schizophrenia // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1994, 89 (Suppl 380), p. 68–73.
288. Klieser E., Lehmann E., Kinzler E. et al. Randomized, double-blind, controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1995, 15 (1 Suppl 1), p. 45–51S.
289. Klimke A., Klieser E., Lehmann E. et al. Initial improvement as a criterion for drug choice in acute schizophrenia // *Pharmacopsychiatry.* – 1993, 26, p. 25–29.
290. Kofoed L., Kania J., Walsh T. et al. Outpatient treatment of patients with substance abuse and coexisting psychiatric disorders // *Am. J. Psychiatry.* – 1986, 143, p. 867–872.
291. Konrad C., Schormair C., Ophaus P. et al. Risperidon und Clozapin in der Behandlung therapieresistenter Schizophrenien // *Krankenhauserpsychiatrie.* – 2000, 11, p. 89–93.
292. Kopala L.C., Good K.P., Honer W.G. Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: Response to low-dose risperidone // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 17 (4), p. 308–313.
293. Kopala L.C., Caudle C. Acute and longer-term effects of risperidone in a case of first-episode catatonic schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* – 1998, 12 (3), p. 314–317.
294. Kosten T.R., Kleber H.D. Rapid death during cocaine abuse: Variant of the neuroleptic malignant syndrome? // *Am. J. Drug. Alcohol. Abuse.* – 1988, 14, p. 335–346.
295. Kotler M., Strous R.D., Reznik I. et al. Sulpripride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 19, p. 23–26.
296. Lieberman J.A., Koren A.R., Chakos M. et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: Implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 1996, 57 (Suppl 9), p. 5–9.
297. Lieberman J.A., Phillips M., Gu H. et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: A 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine // *Neuropsychopharmacology.* – 2003a, 28, p. 995–1003.

298. Lieberman J.A., Tollefson G., Tohen M. et al. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol // *Am. J. Psychiatry.* – 2003b, 160, p. 1396–1404.
299. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Mubagat L. Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six-month trial in treatment-refractory schizophrenics // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1994, 14, p. 201–204.
300. Lindenmayer J.P., Iskander A., Park M. et al. Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment-refractory schizophrenic patients: A prospective study // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59, p. 521–527.
301. Lindenmayer J.P., Volavka J., Lieberman J. et al. Olanzapine for schizophrenia refractory to typical and atypical antipsychotics: An open-label, prospective trial // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2001, 21, p. 448–453.
302. Lindenmayer J.P., Czobor P., Volavka J. et al. Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: An open-label switch study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 931–935.
303. Lingjaerde O., Engstrand E., Ellingsen P. et al. Antipsychotic effect of diazepam when given in addition to neuroleptics in chronic psychotic patients: A double-blind clinical trial // *Curr. Ther. Res.* – 1979, 26, p. 505–512.
304. Linszen D.H., Dingemans P.M., Lenior M.E. Cannabis abuse and course of recent-onset schizophrenic disorders // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994, 51, p. 273–279.
305. Littrell K.H., Petty R.G., Hilligoss N.M. et al. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse // *J. Subst. Abuse. Treat.* – 2001, 21, p. 217–221.
306. Loebel A.D., Lieberman J.A., Alvir J.M. et al. Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1992, 149, p. 1183–1188.
307. Loo H., Poirier-Litre M.F., Theron M. et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1997, 170, p. 18–22.
308. Louza M.R., Marques A.P., Elkins H. et al. Conjugated estrogens as adjuvant therapy in the treatment of acute schizophrenia: A double-blind study // *Schizophr. Res.* – 2004, 66 (2–3), p. 97–100.
309. Luchins D. Carbamazepine in violent non-epileptic schizophrenics // *Psychopharmacol. Bull.* – 1987, 20, p. 569–571.
310. Luchins D.J., Klass D., Hanrahan P. et al. Alteration in the recommended dosing schedule for risperidone // *Am. J. Psychiatry.* – 1998, 155 (3), p. 365–366.
311. MacKay F.J., Wilton G.L., Pearce S.N. et al. The safety of risperidone: A post-marketing study on 7684 patients // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* – 1998, 13, p. 413–418.
312. Major L.F., Lerner P., Ballenger J.C. et al. Dopamine-b-hydroxylase in the cerebrospinal fluid: Relationship to disulfiram-induced psychosis // *Biol. Psychiatry.* – 1978, 14, p. 337–343.
313. Marcus P., Snyder R. Reduction of comorbid substance abuse with clozapine // *Am. J. Psychiatry.* – 1995, 152, p. 959 (letter).
314. Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1994, 151, p. 825–835.
315. Marder S.R., Essock S.M., Miller A.L. et al. The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 2002, 28 (1), p. 5–16.
316. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: Safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* – 2003, 61, p. 123–136.
317. Marder S.R., Essock S.M., Miller A.L. et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2004, 161 (8), p. 1334–1349.
318. Marengo S., Weinberger D.R. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: Following a trail of evidence from cradle to grave // *Dev. Psychopathol.* – 2000, 12, p. 501–527.
319. Marques L.O., Lima M.S., Soares B.G.O. Trifluoperazine for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd., 2004.
320. Maxwell S., Shinderman M.S. Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant major mental illness // *J. Addict. Dis.* – 2000, 19, p. 61–69.
321. McCarthy R.H., Terkelsen K.G. Risperidone augmentation of clozapine // *Pharmacopsychiatry.* – 1995, 28, p. 61–63.
322. McEvoy J., Freudenreich O., McGee M. et al. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1995, 37 (8), p. 550–552.
323. McGlashan T.H., Fenton W.S. Subtype progression and pathophysiologic deterioration in early schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1993, 19, p. 71–84.
324. McGlashan T.H., Johannessen J.O. Early detection and intervention with schizophrenia: Rationale // *Schizophr. Bull.* – 1996, 22, p. 201–222.
325. McGorry P., Killackey E., Elkins K. et al. for the RANZCP Clinical Practice Guideline Team for the treatment of schizophrenia. Summary Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia // *Australasian Psychiatry.* – 2003, 11 (2), p. 136–147.
326. Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: Impact on risk-benefit assessment // *Am. J. Psychiatry.* – 1995, 152, p. 183–190.
327. Meltzer H.Y., McGurk S.R. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1999, 25 (2), p. 233–255.
328. Meltzer H.Y. Suicidality in schizophrenia: A review of the evidence for risk factors and treatment options // *Curr. Psychiatry.* – 2002, Rep 4, p. 279–283.
329. Meltzer H.Y., Alphs L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSPT) // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003, 60, p. 82–91.
330. Merlo M.C., Hofer H., Gekle W. et al. Risperidone, 2 mg/day vs. 4 mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients: Treatment efficacy and effects on fine motor functioning // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 885–891.
331. Meyer-Lindenberg A., Gruppe H., Bauer U. et al. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: Results from a double-blind study // *Pharmacopsychiatry.* – 1997, 30, p. 35–42.
332. Miller L.J. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy // *Hosp. Com. Psychiatry.* – 1994, 45 (5), p. 444–450.
333. Miller A.L., Chiles J.A., Chiles J.K. et al. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999, 60 (10), p. 649–657.
334. Miller D.D. Review and management of clozapine side effects // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61 (Suppl 8), p. 14–17.
335. Möller H.J. Treatment of schizophrenia: State of the art // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 1996, 246, p. 229–234.
336. Möller H.J. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: Methodological issues and clinical consequences // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2000a, 1, p. 75–91.
337. Möller H.J. State of the art of drug treatment of schizophrenia and the future position of the novel/atypical antipsychotics // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2000b, 1, p. 204–214.
338. Möller H.J., Bottlender R., Grob A. et al. The Kraepelinian dichotomy: Preliminary results of a 15-year follow-up study on functional psychoses: Focus on negative symptoms // *Schizophr. Res.* – 2002, 56, p. 87–94.
339. Möller H.J. Management of the negative symptoms of schizophrenia. New treatment options // *CNS Drugs.* – 2003, 17 (11), p. 793–823.
340. Möller H.J. Novel antipsychotics in the long-term treatment of schizophrenia // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2004a, 5, p. 9–19.
341. Möller H.J. Non-neuroleptic approaches to treating negative symptoms in schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2004b, 254, p. 108–116.
342. Möller H.J. Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: A review of the clinical data // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2005a, 255, p. 83–96.
343. Möller H.J. Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosymptoms in schizophrenic psychoses // *World J. Biol. Psychiatry.* (in press). – 2005b.
344. Möller H.J., Muller H., Borison R.L. et al. A path-analytical approach to differentiate between direct and indirect drug effects on negative symptoms in schizophrenic patients. A re-evaluation of the North American risperidone study // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 1995, 245, p. 45–49.
345. Möller H.J., Boyer P., Fleurot O. et al. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: A comparison with haloperidol // *Psychopharmacology.* – 1997, 132, p. 396–401.
346. Möller H.J., Riedel M., Muller N. et al. Zotepine versus placebo in the treatment of schizophrenic patients with stable primary negative symptoms: A randomized double-blind multicenter trial // *Pharmacopsychiatry.* – 2004, 37, p. 270–278.
347. Morera A.L., Barreiro P., Cano-Munoz J.L. Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999, 99, p. 305–306.
348. Morgenstern H., Glazer W.M. Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medication. Results of the Yale Tardive Dyskinesia Study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1993, 50, p. 723–733.
349. Morinigo A., Martin J., Gonzalez S. et al. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs // *Hillside. J. Clin. Psychiatry.* – 1989, 11, p. 199–207.
350. Morris S., Bagnall A., Cooper S.J. Zotepine for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd., 2004.
351. Mortimer A., Martin S., Loo H. et al. SOLIANOL Study Group. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 19, p. 63–69.
352. Meta Neto J.I.S., Lima M.S., Soares B.G.O. Amisulpride for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Oxford, Update Software, 2003.
353. Mulholland C., Cooper S. The symptom of depression and its management // *Adv. Psychiatr. Treatment.* – 2000, 6, p. 169–177.
354. Mueser K.T., Yarnold P.R., Levinson D.R. et al. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: Demographic and clinical correlates // *Schizophr. Bull.* – 1990, 16, p. 31–56.
355. Mueser K.T., Noordsy D.L., Fox L. et al. Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness // *Am. J. Addict.* – 2003, 12 (3), p. 242–252.
356. Murray C.J., Lopez A.D. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study // *Lancet.* – 1997, 17 (349), p. 1436–1442.
357. Myers D.H., Campbell P.L., Cocks N.M. et al. A trial of propranolol in chronic schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1981, 139, p. 118–121.
358. National Institutes of Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1964, 10, p. 246–261.
359. National Institute for Clinical Excellence. Core Interventions in the Treatment of Schizophrenia. – NICE, London (www.nice.org.uk), 2003.
360. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. – Technology Appraisal Guidance No. 43, London (www.nice.org.uk), 2002.
361. Noorbala A.A., Akhondzadeh S., Davari-Ashiani R. et al. Piracetam in the treatment of schizophrenia: Implications for the glutamate hypothesis of schizophrenia // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 1999, 24 (5), p. 369–374.
362. Noordsy D.L., O'Keefe C. Effectiveness of combining atypical antipsychotics and psychosocial rehabilitation in a community mental health center setting // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999, 60 (Suppl 19), p. 47–51.
363. Noordsy D.L., O'Keefe C., Mueser K.T. et al. Six-month outcomes for patients who switched to olanzapine treatment // *Psychiatr. Serv.* – 2001, 52, p. 501–507.
364. Noordsy D.L., Green A.I. Pharmacotherapy for schizophrenia and co-occurring substance use disorders // *Curr. Psychiatry. Rep.* – 2003, 5, p. 340–346.
365. Nordentoft M., Jeppesen P., Abel M. et al. OPIUS study: Suicidal behaviour, suicidal ideation and hopelessness among patients with first-episode psychosis. One-year follow-up of a randomised controlled trial // *Br. J. Psychiatry.* – 2002, Suppl 43, p. 98–106.
366. Nuechterlein K.H., Dawson M.E., Ventura J. et al. The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1994, Suppl 382, p. 58–64.
367. Okuma T., Yamashita L., Takahashi R. et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1989, 80 (3), p. 250–259.
368. Olivera A.A., Kiefer M.W., Manley N.K. Tardive dyskinesia in psychiatric patients with substance abuse // *Am. J. Alcohol. Abuse.* – 1990, 16, p. 57–66.
369. Oosthuizen P., Emsley R.A., Turner J. et al. Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis // *J. Psychopharmacol.* – 2001, 15 (4), p. 251–255.
370. Oosthuizen P., Emsley R.A., Roberts M.C. et al. Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2002, 58, p. 247–252.
371. Oosthuizen P.P., Emsley R.A., Maritz J.S. et al. Incidence of tardive dyskinesia in first-episode psychosis patients treated with low-dose haloperidol // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64 (9), p. 1075–1080.
372. Oosthuizen P., Emsley R., Jadri Turner H. A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004, 7 (2), p. 125–131.
373. Osser D.N., Sigdel R. Short-term inpatient pharmacotherapy of schizophrenia // *Harv. Rev. Psychiatry.* – 2001, 9, p. 89–104.
374. Pailliere-Martinet M.L., Lecrubier Y., Martinot J.L. et al. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride // *Am. J. Psychiatry.* – 1995, 152, p. 130–133.
375. Pato C.N., Wolkowitz O.M., Rapaport M. et al. Benzodiazepine augmentation of neuroleptic treatment in patients with schizophrenia // *Psychopharmacol. Bull.* – 1989, 25, p. 263–266.
376. Pelonero A.L., Levenson J.L., Pandurangi A.K. Neuroleptic malignant syndrome: a review // *Psychiatr. Serv.* – 1998, 49, p. 1163–1172.
377. Perkins D., Lieberman J., Gu H. et al. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders // *Br. J. Psychiatry.* – 2004, 185, p. 18–24.
378. Petit M., Raniwalla J., Tweed J. et al. A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A parallel-group double-blind trial // *Psychopharmacol. Bull.* – 1996, 32, p. 81–87.
379. Petrides G., Divadeenam K.M., Bush G. et al. Synergism of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia // *Biol. Psychiatry.* – 1997, 42, p. 375–381.
380. Peuskens J., Risperidone Study Group. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: A multinational, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol // *Br. J. Psychiatry.* – 1995, 166, p. 712–726.
381. Peuskens J., Link C.G. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1997, 96, p. 265–273.
382. Peuskens J., Bech P., Möller H.J. et al. Amisulpride versus risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia // *Psychiatr. Res.* – 1999, 88, p. 107–117.
383. Peuskens J., van Baelen B., de Smedt C. et al. Effects of risperidone on affective symptoms in patients with schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 15, p. 343–349.
384. Pichot P., Boyer P. Controlled double-blind multi-centre trial of low dose amisulpride versus fluphenazine in the treatment of the negative syndrome of chronic schizophrenia // *Ann. Psychiatr.* – 1988, 3 (3 bis), p. 312–320.
385. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: A placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64, p. 1048–1056.
386. Potkin S.G., Jin Y., Bunney B.G. et al. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156 (1), p. 145–147.
387. Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J. et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003, 60, p. 681–690.
388. Potvin S., Stip E., Roy J.Y. Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients: Towards testable hypotheses // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2003, 18, p. 121–132.
389. Poyurovsky M., Bergman J., Weizman A. Risperidone in the treatment of catatonia in a schizophrenic



- nic patient // *Isr. J. Psychiatry. Relat. Sci.* – 1997, 34 (4), p. 323–324.
390. Prior T.I., Baker G.B. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics // *J. Psychiatry. Neurosci.* – 2003, 28, p. 99–112.
391. Procyshyn R.M., Ihsan N., Thompson D. A comparison of smoking behaviours between patients treated with clozapine and depot neuroleptics // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2001, 16 (5), p. 291–294.
392. Procyshyn R.M., Tse G., Sin O. et al. Concomitant clozapine reduces smoking in patients treated with risperidone // *Eur. Neuropharmacol.* – 2002, 12 (1), p. 77–80.
393. Prudic J., Peyser S., Sackeim H.A. Subjective memory complaints: A review of patient self-assessment of memory after electroconvulsive therapy // *J. ECT.* – 2000, 16, p. 121–132.
394. Puech A., Fleuret O., Rein W. et al. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: A dose-ranging study versus haloperidol // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1998, 98, p. 65–72.
395. Pugh C.R., Steiner J., Priest R.G. Propranolol in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial of propranolol as an adjunct to neuroleptic medication // *Br. J. Psychiatry.* – 1983, 143, p. 151–155.
396. Purdon S.E., Jones B.D., Stip E. et al. (Canadian Collaborative Group for Research in Schizophrenia). Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000, 57, p. 249–258.
397. Purdon S.E., Malla A., Labelle A. et al. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol // *J. Psychiatry. Neurosci.* – 2001, 26, p. 137–149.
398. Rabinowitz T., Frankenburg F.R., Centorrino F. et al. The effect of clozapine on saliva flow rate: a pilot study // *Biol. Psychiatry.* – 1996, 40, p. 1132–1134.
399. Rabinowitz J., Hornik T., Davidson M. Rapid onset of therapeutic effect of risperidone versus haloperidol in a double-blind randomized trial // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001, 62, p. 343–346.
400. Raggi M.A., Mandrioli R., Sabbioni C. et al. Atypical antipsychotics: Pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions // *Curr. Med. Chem.* – 2004, 11, p. 279–296.
401. Raskin S., Durst R., Katz G. et al. Olanzapine and sulpiride: A preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 20, p. 500–503.
402. Raskin S., Katz G., Zislin Z. et al. Clozapine and risperidone: Combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: A preliminary observation // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000, 101, p. 334–336.
403. Regier D.A., Farmer M.E., Rae D.S. et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study // *J. Am. Med. Assoc.* – 1990, 264, p. 2511–2518.
404. Remington G., Kapur S., Zipsky B. Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1998, 172 (Suppl 33), p. 66–70.
405. Revicki D.A., Genduso L.A., Hamilton S.H. et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: Quality of life and Kovasznay B., Fleischer J., Tanenberg-Karant M. et al. 1997. Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis // *Schizophr. Bull.* – 1999, 23, p. 195–201.
406. Knapp M. Costs of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1997, 171, p. 509–518.
407. König P., Glatzer-Gotz U. Combined electroconvulsive and neuroleptic therapy in schizophrenia refractory to neuroleptics // *Schizophr. Res.* – 1990, 3, p. 351–354.
408. Koliwakis T.T., Beauclair L., Margolese H.C. et al. Long-term lamotrigine adjunctive to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: Further evidence // *Can. J. Psychiatry.* – 2004, 49 (4), p. 280.
409. Korean A.R., Siris S.G., Chakos M. et al. Depression in first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1993, 150, p. 1643–1648.
410. Koren G., Cohn T., Chitayat D. et al. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants // *Am. J. Psychiatry.* – 2002, 159, p. 136–137.
411. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: Population based nested case-control study // *Br. Med. J.* – 2002a, 325 (7358), p. 243.
412. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002b, 59 (11), p. 1021–1026.
413. Kossen M., Seltin J.P., Kahn R.S. Elevated clozapine plasma level with lamotrigine // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158 (11), p. 1930.
414. Krakowski M., Czobor P., Volavka J. Effect of neuroleptic treatment on depressive symptoms in acute schizophrenic episodes // *Psychiatry. Res.* – 1997, 71, p. 19–26.
415. Kremer I., Vass A., Gorelik I. et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2004, 56, p. 441–446.
416. Krystal J.H., D'Souza D.C., Madonick S. et al. Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients // *Schizophr. Res.* – 1999, 35, p. S35–49.
417. Kumra S., Frazier J.A., Jacobsen L.K. et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1996, 53, p. 1090–1097.
418. Kupchik M., Spivak B., Mester R. et al. Combined electroconvulsive-clozapine therapy // *Clin. Neuropharmacol.* – 2000, 23 (1), p. 14–16.
419. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R. et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 892–909.
420. La Grenade L., Graham D., Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States // *New Engl. J. Med.* – 2001, 345, p. 224–225.
421. Landmark J., Joseph L., Merskey H. Characteristics of schizophrenic patients and the outcome of fluphenazine and of electroconvulsive treatments // *Can. J. Psychiatry.* – 1987, 32, p. 425–428.
422. Lausberg H., Hellweg R. Catatonic dilemma. Therapy with lorazepam and clozapine // *Nervenarzt.* – 1998, 69 (9), p. 818–822.
423. Lee M.L., Dickson R.A., Campbell M. et al. Clozapine and substance abuse in patients with schizophrenia // *Can. J. Psychiatry.* – 1998, 43, p. 855–856 (letter).
424. Lee M.S., Kim Y.K., Lee S.K. et al. A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998, 18, p. 399–403.
425. Lee J.W., Schwartz D.L., Hallmayer J. Catatonia in a psychiatric intensive care facility: Incidence and response to benzodiazepines // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2000, 12, p. 89–96.
426. Lehmann A.F., Steinwachs D.M., PORT Co-investigators. Translating research into practice: The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations // *Schizophr. Bull.* – 1998, 24, p. 1–10.
427. Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. // *Am. J. Psychiatry.* – 2004, 161, p. 1–56.
428. Lerner V., Chudakova B., Kravets S. et al. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: A preliminary case series report // *Clin. Neuropharmacol.* – 2000, 23, p. 284–286.
429. Leucht S., Hartung B. Benperidol for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library, Issue 2.* – Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd., 2004a.
430. Leucht S., Hartung B. Perazine for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library, Issue 2.* – Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd., 2004b.
431. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr. Res.* – 1999, 35, p. 51–68.
432. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R.R. et al. Amisulpride, an unusual 'atypical' antipsychotic: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Psychiatry.* – 2002, 159 (2), p. 180–190.
433. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J. et al. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: A systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2003a, 361 (9369), p. 1581–1589.
434. Leucht S., Barnes T.R., Kissling W. et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials // *Am. J. Psychiatry.* – 2003b, 160, p. 1209–1222.
435. Leucht S., Kissling W., McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 177–186.
436. Leung A., Chue P. Sex differences in schizophrenia: A review of the literature // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000, (Suppl) 401, p. 3–38.
437. Levin R.F., Evans S.M., Coomaraswamy S. et al. Flupentixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: A pilot study // *Am. J. Drug. Alcohol. Abuse.* – 1998, 24, p. 343–360.
438. Levinson D.F., Umapathy C., Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1138–1148.
439. Lewis S., Tarriner N., Haddock G. et al. Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: Acute phase outcomes // *Br. J. Psychiatry.* – 2002, (Suppl) 43, p. 91–97.
440. Lieberman J.A., Safferman A.Z., Pollack S. et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome // *Am. J. Psychiatry.* – 1994, 151, p. 1744–1752. Clinical outcomes of a randomized clinical trial // *Qual. Life Res.* – 1994, 8, p. 417–426.
441. Rey J.M., Walter G. Half a century of ECT use in young people // *Am. J. Psychiatry.* – 1997, 154 (5), p. 595–602.
442. Reznik I., Sirota P. An open study of fluvoxamine augmentation of neuroleptics in schizophrenia with obsessive and compulsive symptoms // *Clin. Neuropharmacol.* – 2000, 23, p. 157–160.
443. Rice E.H., Sombrotto L.B., Markowitz J.C. et al. Cardiovascular morbidity in high-risk patients during ECT // *Am. J. Psychiatry.* – 1994, 151, p. 1637–1641.
444. Risch S.C., McGurk S., Horner M.D. et al. A double-blind placebo-controlled case study of the use of donepezil to improve cognition in a schizoaffective disorder patient: Functional MRI correlates // *Neurocase.* – 2001, 7, p. 105–110.
445. Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 1999a, 156, p. 544–549.
446. Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999b, 56, p. 241–247.
447. Rodriguez-Perez V., Lopez A., Blanco C. et al. Olanzapine for the treatment of chronic refractory schizophrenia: A 12-month follow-up naturalistic study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2002, 26, p. 1055–1062.
448. Rollnik J.D., Huber T.J., Mogk H. et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients // *Neuroreport.* – 2000, 11, p. 4013–4015.
449. Rosebush P.I., Hildebrand A.M., Furlong B.G. et al. Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: Frequency, clinical presentation, and response to lorazepam // *J. Clin. Psychiatry.* – 1990, 51, p. 357–362.
450. Rosenheck R., Cramer J., Xu W. et al. (Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia). A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia // *New Engl. J. Med.* – 1997, 337, p. 809–815.
451. Rosenheck R., Evans D., Herz L. et al. How long to wait for a response to clozapine: A comparison of time course of response to clozapine and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1999, 25, p. 709–719.
452. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP). Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia. – Draft only, 2003.
453. Rütger E., Blanke J., Helmchen H., Hippus H., Töller R. (eds.). Therapie mit Neuroleptika – Perazin. Stuttgart, New York: Thieme Verlag. – 1998, p. 65–70.
454. Rummel C., Hamann J., Kissling W. et al. New generation antipsychotics for first-episode schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library, Issue 4.* – 2003.
455. Ruppnik N.M., Jenner P., Marsden C.D. Acute dystonia induced by neuroleptic drugs // *Psychopharmacology (Berlin).* – 1986, 88, p. 403–419.
456. Rupp A., Keith S.J. The costs of schizophrenia: Assessing the burden // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 1993, 16, p. 413–423.
457. Rupprecht R., Soyka M., Grohmann R. et al. Considerations in the combination of clozapine and benzodiazepines // *Nervenarzt.* – 2004, 75, p. 857–860.
458. Ruskin P., Averbukh I., Belmaker R.H. et al. Benzodiazepines in chronic schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1979, 14, p. 557–558.
459. Ryan M.C., Collins P., Thakore J.H. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2003, 160 (2), p. 284–289.
460. Saba G., Dumortier G., Kalalou K. et al. Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: Three cases // *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* – 2002, 14 (1), p. 86.
461. Sajatovic M., Meltzer H.Y. The effect of short-term electroconvulsive treatment plus neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder // *Convuls. Ther.* – 1993, 9, p. 167–175.
462. Salokangas R.K., Saarijarvi S., Taiminen T. et al. Citalopram as an adjunct in chronic schizophrenia: A double-blind placebo-controlled study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1996, 94, p. 175–180.
463. Saltzman C., Solomon D., Miyawaki E. et al. Parenteral lorazepam versus parenteral haloperidol for the control of psychotic disruptive behavior // *J. Clin. Psychiatry.* – 1991, 52, p. 177–180.
464. Sanger T.M., Lieberman J.A., Tohen M. et al. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 79–87.
465. Sartorius N., Fleischhacker W., Gjerris A. et al. The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications – An update // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2002, 15 (Suppl 1), p. S1–S1.
466. Scheller-Gilkey G., Woolwine B.J., Cooper I. et al. Relationship of clinical symptoms and substance use in schizophrenia patients on conventional versus atypical antipsychotics // *Am. J. Drug. Alcohol. Abuse.* – 2003, 29, p. 553–566.
467. Schilkut R., Cabrera J., Morales E. et al. Neuroleptics in the treatment of drug dependence in schizophrenics. A study with flupentixol decanoate // *Psychopharmacology.* – 1988, 96 (Suppl), p. 342 (Abstract No. 33.01.50).
468. Schmidt L.G., Schüssler G., Kappes C.V. et al. Vergleich einer höher dosierten Haloperidol-Therapie mit einer Perazin-Standard-Therapie bei akut schizophrenen Patienten // *Nervenarzt.* – 1982, 53 (9), p. 530–536.
469. Schmidt A.W., Lebel L.A., Howard H.R. Jr. et al. Ziprasidone: A novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001, 425, p. 197–201.
470. Schutz G., Berk M. Risperidone add on therapy to haloperidol in the treatment of schizophrenia: A preliminary double-blind randomized placebo-controlled study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2001, 16 (5), p. 275–278.
471. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Psychosocial Interventions in the Management of Schizophrenia. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), SIGN Publication Number 30, www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html, 1998
472. Sechter D., Peuskens J., Fleuret O. et al. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: Results of a 6-month double-blind study // *Neuropsychopharmacology.* – 2002, 27, p. 1071–1081.
473. Sedvall G., Farde L. Chemical brain anatomy in schizophrenia // *Lancet.* – 1995, 346 (8977), p. 743–749.
474. Seeman M.V. Current outcome in schizophrenia: Women vs men // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1986, 73, p. 609–617.
475. Sharma T. Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotic in schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1999, 174 (Suppl 38), p. 44–51.
476. Shekelle P.G., Woolf S.H., Eccles M. et al. Developing guidelines // *Br. Med. J.* – 1999, 318, p. 593–596.
477. Shiloh R., Zemishlany Z., Aizenberg D. et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study // *Br. J. Psychiatry.* – 1997, 171, p. 569–573.
478. Shosin B., Klein H., Aaronson M. et al. Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients: A controlled, double-blind comparison // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1979, 36 (6), p. 657–664.
479. Simhandl C., Meszaros K., Denk E. et al. Adjunctive carbamazepine or lithium carbonate in therapy-resistant chronic schizophrenia // *Can. J. Psychiatry.* – 1996, 41 (5), p. 317.
480. Silver H., Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia:

- An add-on double-blind, placebo-controlled study // *Biol. Psychiatry.* – 1992, 31, p. 698–704.
481. Silver H., Shmugliakov N. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: Evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998, 18, p. 208–211.
  482. Silver H., Barash I., Aharon N. et al. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: A placebo-controlled study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 15, p. 257–261.
  483. Silver H., Nassar A., Aharon N. et al. The onset and time course of response of negative symptoms to add-on fluvoxamine treatment // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2003, 18, p. 87–92.
  484. Silver H. Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2003, 18, p. 305–313.
  485. Siris S.G. Pharmacological treatment of substance-abusing schizophrenic patients // *Schizophr. Bull.* – 1990, 16, p. 111–122.
  486. Siris S.G., Bermanzohn P.C., Mason S.E. et al. Antidepressant for substance-abusing schizophrenic patients: A minireview // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.* – 1991, 15, p. 1–13.
  487. Siris S.G., Mason S.E., Bermanzohn P.C. et al. Dual diagnosis/psychiatric comorbidity of drug dependence: Epidemiology and treatment. Adjunctive imipramine in substance-abusing dysphoric schizophrenic patients // *Psychopharmacol. Bull.* – 1993, 29, p. 127–133.
  488. Siris S.G., Bermanzohn P.C., Mason S.E. et al. Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia: A controlled trial // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994, 51, p. 109–115.
  489. Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of 'atypical' antipsychotic agents // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157, p. 1379–1389.
  490. Siris S., Pollack S., Bermanzohn P. et al. Adjunctive imipramine for a broader group of post-psychotic depressions in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2000, 44, p. 187–192.
  491. Siris S.G. Suicide and schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* – 2001, 15 (2), p. 127–135.
  492. Small J.G., Kellams J.J., Milstein V. et al. A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients // *Am. J. Psychiatry.* – 1975, 132, p. 1315–1317.
  493. Small J.G., Hirsch S.R., Arvanitis L.A. et al. (Serquel Study Group). Quetiapine in patients with schizophrenia: A high- and low-dose double-blind comparison with placebo // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1997, 54, p. 549–557.
  494. Smelson D.A., Losonczy M.F., Davis C.W. et al. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence // *Can. J. Psychiatry.* – 2002, 47, p. 671–675.
  495. Smith R.C., Infante M., Singh A. et al. The effects of olanzapine on neurocognitive functioning in medication-refractory schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2001, 4, p. 239–250.
  496. Soares B.G.O., Fenton M., Chue P. Sulpiride for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd., 2004.
  497. Soni S.D., Bamrah J.S., Krska J. Effects of alcohol on serum fluphenazine levels in stable chronic schizophrenics // *Hum. Psychopharmacol.* – 1991, 6, p. 301–306.
  498. Soyka M., Albus M., Kathmann N. et al. Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenia inpatients // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 1993, 242, p. 362–372.
  499. Soyka M., Sand P. Successful treatment with flupenthixol decanoate of a patient with both schizophrenia and alcoholism // *Pharmacopsychiatry.* – 1995, 28, p. 64–65.
  500. Soyka M. Dual diagnosis in patients with schizophrenia. Issues in pharmacological treatment // *CNS Drugs.* – 1996, 5, p. 414–425.
  501. Soyka M., Aichmuller C., von Bardeleben U. et al. Flupenthixol in relapse prevention in schizophrenics with comorbid alcoholism: Results from an open clinical study // *Eur. Addict. Res.* – 2003, 9, p. 65–72.
  502. Speller J.C., Barnes T.R.E., Curson D.A. et al. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms: Amisulpride v. haloperidol // *Br. J. Psychiatry.* – 1997, 171, p. 564–568.
  503. Spina E., De Domenico P., Ruello C. et al. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1994, 9 (4), p. 281–285.
  504. Spina E., Avenoso A., Facciola G. et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and nortriptyline and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics // *Psychopharmacology.* – 2000, 148, p. 83–89.
  505. Spina E., Scordo M.G., D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents // *Fund. Clin. Pharmacol.* – 2003, 17, p. 517–538.
  506. Steinert T. Prediction of inpatient violence // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 2002, (Suppl) 104, p. 133–141.
  507. Still D.J., Dorson P.G., Crismon M.L. et al. Effects of switching inpatients with treatment-resistant schizophrenia from clozapine to risperidone // *Psychiatr. Serv.* – 1996, 47, p. 1382–1384.
  508. Stone C.K., Garve D.L., Griffith J. et al. Further evidence of a dose-response threshold for haloperidol in psychosis // *Am. J. Psychiatry.* – 1995, 152, p. 1210–1212.
  509. Sultana A., McMonagle T. Pimozide for schizophrenia or related psychoses (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd., 2004.
  510. Sultana A., Reilly J., Fenton M. Thioridazine for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd., 2004.
  511. Suzuki K., Awata S., Matsuoka H. Short-term effect of ECT in middle-aged and elderly patients with intractable catatonic schizophrenia // *J. ECT.* – 2003, 19, p. 73–80.
  512. Taylor C.G., Flynn S.W., Altman S. et al. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine // *Schizophr. Res.* – 2001, 48, p. 155–158.
  513. Taylor T.M., O'Toole M.S., Ohlsen R.I. et al. Safety of quetiapine during pregnancy (letter) // *Am. J. Psychiatry.* – 2003, 160, p. 588–589.
  514. Tenyi T., Tritel M., Keresztes Z. Quetiapine and pregnancy (letter) // *Am. J. Psychiatry.* – 2002, 159, p. 674.
  515. Tharyan P., Adams C.E. Electroconvulsive therapy for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd., 2004.
  516. The Scottish First Episode Schizophrenia Study. II. Treatment: Pimozide versus flupenthixol. The Scottish Schizophrenia Research Group // *Br. J. Psychiatry.* – 1987, 150, p. 334–338.
  517. Thornley B., Rathbone J., Adams C.E. et al. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd., 2004.
  518. Tiihonen J., Hallikainen T., Rynnäen O.P. et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial // *Biol. Psychiatry.* – 2003, 54, p. 1241–1248.
  519. Tollefson G.D., Beasley C.M. Jr., Tran P.V. et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an international collaborative trial // *Am. J. Psychiatry.* – 1997, 154, p. 457–465.
  520. Tollefson G.D., Sanger T.M. Negative symptoms: A path analytic approach to a double-blind, placebo and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine // *Am. J. Psychiatry.* – 1997, 154, p. 466–474.
  521. Tollefson G.D., Sanger T.M., Lu Y. et al. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: A prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998, 55, p. 250–258.
  522. Tollefson G.D., Birkett M.A., Kiesler G.M. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine // *Biol. Psychiatry.* – 2001, 49, p. 52–63.
  523. Tondo L., Ghiani C., Albert M. Pharmacologic interventions in suicide prevention // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001, 62, p. 51–55.
  524. Tran P.V., Hamilton S.H., Kuntz A.J. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders // *Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 17 (5), p. 407–418.
  525. Tsai G., Yang P., Chung L.C. et al. D-Serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1998, 44, p. 1081–1089.
  526. Tsai G.E., Yang P., Chung L.C. et al. D-Serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1822–1825.
  527. Tsuang J., Eckman T.E., Shaner A. et al. Clozapine for substance-abusing schizophrenic patients // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1119–1120 (letter).
  528. Tsuang J., Marder S.R., Han A. et al. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and cocaine abuse // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 1180–1181 (letter).
  529. Tyson S.C., Devane C.L., Risch S.C. Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine // *Am. J. Psychiatry.* – 1995, 152, p. 1401–1402.
  530. Ungvari G.S., Leung H.C., Lee T.S. Benzodiazepines and the psychopathology of catatonia // *Pharmacopsychiatry.* – 1994, 27 (6), p. 242–245.
  531. Ungvari G.S., Chiu H.F., Chow L.Y. et al. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study // *Psychopharmacology (Berlin)* – 1999, 142 (4), p. 393–398.
  532. Valevski A., Loebel T., Keren T. et al. Response of catatonia to risperidone: Two case reports // *Clin. Neuropharmacol.* – 2001, 24 (4), p. 228–231.
  533. Van Bruggen J., Tijssen J., Dingemans P. et al. Symptom response and side-effects of olanzapine and risperidone in young adults with recent onset schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2003, 18, p. 341–346.
  534. VanderZwaag C., McGee M., McEvoy J.P. et al. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges // *Am. J. Psychiatry.* – 1996, 153, p. 1579–1584.
  535. Van Putten T., Marder S.R., Mintz J. A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1990, 47 (8), p. 754–758.
  536. Van Putten T., Aravagiri M., Marder S.R. et al. Plasma fluphenazine levels and clinical response in newly admitted schizophrenic patients // *Psychopharmacol. Bull.* – 1991, 27 (2), p. 91–96.
  537. Vartiainen H., Tiihonen J., Putkonen A. et al. Citalopram, a selective serotonin re-uptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1995, 91, p. 348–351.
  538. Velligan D.I., Newcomer J., Pultz J. et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? // *Schizophr. Res.* – 2002, 53, p. 239–248.
  539. Volavka J., Cooper T.B., Czobor P. et al. Effect of varying haloperidol plasma levels on negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Psychopharmacol. Bull.* – 1996, 32, p. 75–79.
  540. Volavka J., Cooper T.B., Czobor P. et al. High-dose treatment with haloperidol: The effect of dose reduction // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 20, p. 252–256.
  541. Volavka J., Czobor P., Sheitman B. et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 159, p. 255–262.
  542. Wæhrens J., Gerlach J. Antidepressant drugs in anergic schizophrenia // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1980, 61, p. 438–444.
  543. Wagstaff A., Perry C. Clozapine: In prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *CNS Drugs.* – 2003, 17, p. 273–280.
  544. Wahlbeck K., Cheine M., Essali A. et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 990–999.
  545. Wahlbeck K., Cheine M., Tuisku K. et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: A randomized pilot study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2000, 24, p. 911–922.
  546. Walter G., Rey J.M., Mitchell P.B. Practitioner review: Electroconvulsive therapy in adolescents // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 1999, 40 (3), p. 325–334.
  547. Warach P.S., Adams C.E., Roque M. et al. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2004.
  548. Warner B., Alphas L., Schaedelin J. et al. Clozapine and sudden death (letter) // *Lancet.* – 2000, 355, p. 842.
  549. Wassef A., Dott S.G., Harris A. et al. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 20, p. 357–361.
  550. Wassef A., Baker J., Kochan L.D. GABA and schizophrenia: A review of basis science and clinical studies // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003b, 23, p. 601–640.
  551. Weiden P.J., Simpson G.M., Potkin G. et al. Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003a, 64, p. 580–588.
  552. Weisman R.L. Quetiapine in the successful treatment of schizophrenia with comorbid alcohol and drug dependence: A case report // *Int. J. Psychiatry. Med.* – 2003, 33 (1), p. 85–89.
  553. Weiss E.M., Bilder R.M., Fleischacker W.W. The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia // *Psychopharmacology (Berlin)* – 2002, 162 (1), p. 11–17.
  554. Wetzel H., von Bardeleben U., Holsboer F. et al. Zotepine versus perazine in patients with paranoid schizophrenia: A double-blind controlled trial of its effectiveness // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 1991, 59 (Suppl) 1, p. 23–29.
  555. Wetzel H., Gründer G., Hillert A. et al. Amisulpride versus flupenthixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology – double-blind study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist // *Psychopharmacology.* – 1998, 137, p. 223–232.
  556. Whitehead C., Moss S., Cardno A. et al. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd., 2004.
  557. Wiedemann G., Klingberg S. Psychotherapie produktiver Symptomatik bei Patienten mit schizophrenen Psychosen // *Nervenarzt.* – 2003, 74, p. 76–84.
  558. Wiesbeck G.A., Weijers H.G., Lesch O.M. et al. Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: Results from a placebo-controlled study // *Alcohol.* – 2001, 36 (4), p. 329–334.
  559. Wilkins J.N. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse // *Schizophr. Bull.* – 1997, 23, p. 215–228.
  560. Wirshing D.A., Marshall B.D. Jr., Green M.F. et al. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1374–1379.
  561. Wirshing D.A., Boyd J.A., Meng L.R. et al. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63 (10), p. 856–865.
  562. Wobrock T., Falkai P., Pajonk F.G. Acute treatment of schizophrenia // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2004, 72, p. 705–726.
  563. Wolkowitz O.M., Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: A review and reappraisal // *Am. J. Psychiatry.* – 1991, 148, p. 714–726.
  564. Wolkowitz O.M., Turetsky N., Reus V.I. et al. Benzodiazepine augmentation of neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia // *Psychopharmacol. Bull.* – 1992, 28, p. 291–295.
  565. Woods S.W., Stolar M., Sernyak M.J. et al. Consistency of atypical antipsychotic superiority to placebo in recent clinical trials // *Biol. Psychiatry.* – 2001, 49 (1), p. 64–70.
  566. World Health Organization. WHO Guide to Mental Health in Primary Care, London (www.roysofmed.ac.uk). – 2000.
  567. Wright P., Birkett M., David S.R. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158 (7), p. 1149–1151.
  568. Yap H.L., Mahendran R., Lim D. et al. Risperidone in the treatment of first episode psychosis // *Singapore. Med. J.* – 2001, 42 (4), p. 170–173.
  569. Yorkston N.J., Gruzelier J.H., Zaki S.A. et al. Propranolol as an adjunct to the treatment of schizophrenia // *Lancet.* ii. – 1977, p. 575–578.
  570. Yovell Y., Opler L.A. Clozapine reverses cocaine craving in a treatment-resistant mentally ill chemical abuser: A case report and a hypothesis // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1994, 182, p. 591–592 (letter).
  571. Zemlan F.P., Hirschowitz J., Sautter F. et al. Relationship of psychotic symptom clusters in schizophrenia to neuroleptic treatment and growth hormone response to apomorphine // *Psychiatry. Res.* – 1986, 18 (3), p. 239–255.
  572. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of acute exacerbations of chronic inpatients with schizophrenia: A randomized double-blind study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2001, 16, p. 325–330.
  573. Ziedonis D.M., Richardson T., Lee E. et al. Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abusing schizophrenics // *Psychopharmacol. Bull.* – 1992, 28, p. 309–314.
  574. Zimmet S., Strous R.D., Burgess E. et al. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 20, p. 94–98.
  575. Zoccali R., Muscatello M.R., Cedro C. et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 19, p. 71–76.