

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

## 2 dalis: ilgalaikis schizofrenijos gydymas

(patvirtinta 2005 m.)

Spausdinama WFSBP ir Taylor & Francis leidimu.

Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2006, 7(1), p. 5–40.

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>, Hans-Jürgen MÖLLER<sup>5</sup> ir WFSBP schizofrenijos gydymo rekomendacijų rengimo darbo grupė\*

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

<sup>2</sup> Šiaurės Karolinos universiteto Psichiatrijos klinika, Chapel Hill, NC, JAV,

<sup>3</sup> Kopenhagos universiteto Psichiatrijos klinika, Bisbjergo ligoninė, Danija,

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

<sup>5</sup> Miuncheno universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos klinika, Miunchenas, Vokietija,

\* Jeffrey Lieberman (pirmininkas; JAV), Birte Glenthøj (vicepirmininkas; Danija), Wagner F. Gattaz (vicepirmininkas; Brazilija), Peter Falkai (sekretorius; Vokietija), Thomas Wobrock (vicesekretorius; Vokietija), Hans-Jürgen Möller (WFSBP mokslinių publikacijų ir rekomendacijų darbo grupės komiteto pirmininkas; Vokietija), A. Carlo Altamura (Italija), Nancy Andreasen (JAV), Thomas R.E. Barnes (JK), Helmut Beckmann (Vokietija), Jorge Ciprian-Ollivier (Argentina), 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. Hojaj (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)

### SANTRAUKA

Šios biologinio schizofrenijos gydymo rekomendacijos parengtos tarptautinės WFSBP darbo grupės. Jų tikslas yra sistemškai apžvelgti visus turimus įrodymus, susijusius su schizofrenijos gydymu, ir pasiekti sutarimą dėl daugelio praktinių rekomendacijų, kurios yra kliniškai bei moksliai pagrįstos tyrimais bei turimais įrodymais. Šios rekomendacijos skirtos visiems gydytojams, kurie savo darbe susiduria ir gydo pacientus, sergančius schizofrenija. Duomenys, naudoti kuriant rekomendacijas, pirmiausia imti iš įvairių nacionalinių schizofrenijos gydymo rekomendacijų ir viešų diskusijų, taip pat iš metaanalizių, apžvalgų ir atsitiktinių imčių klinikinio farmakologinio ir kito biologinio gydymo intervencijų, identifikuotų atliekant paiešką MEDLINE duomenų bazėje bei *Cochrane* bibliotekoje, tyrimų. Rasti literatūros šaltiniai buvo įvertinti atsižvelgiant į efektyvumo įrodymo stiprumą ir suskirstyti į keturis įrodymo lygius (A–D). Ši, antroji, rekomendacijų dalis apima ilgalaikį gydymą bei nepageidaujamų šalutinių poveikių valdymą. Šios rekomendacijos pirmiausia skiriamos suaugusių žmonių, sergančių schizofrenija, biologiniam gydymui (įskaitant antipsichozinius vaistus, kitas farmakologinio gydymo galimybes, elektrokonvulsinę terapiją, papildomas ir naujas terapijos taktikas).

**Raktiniai žodžiai:** schizofrenija, ilgalaikis gydymas, įrodymais pagrįsta medicina, praktinės rekomendacijos, biologinis gydymas, antipsichotikai.

### 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 guidelines and panels for schizophrenia, as well as from meta-analyses, reviews 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 literature was evaluated with respect to the strength of evidence for its efficacy and then categorised into four levels of evidence (A–D). This second part of the guidelines covers the long-term treatment as well as the management of relevant side effects. These guidelines are primarily concerned with the biological treatment (including antipsychotic medication, other pharmacological treatment options, electroconvulsive therapy, adjunctive and novel therapeutic strategies) of adults suffering from schizophrenia.

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

### VYKDOMOJI REKOMENDACIJŲ

#### SANTRAUKA

#### Pagrindinės rekomendacijos

Specifinės gydymo strategijos reikalingos ne tik ūminės

schizofrenijos fazės metu, bet ir jos stabilizacijai bei gydymui stabilios fazės metu. Stabilizacijos periodas būna po ūminės fazės, jis trunka tam tikrą ribotą laiką tarpą, po kurio, tęsiant nuolatinį gydymą, pasireiškia stabili fazė. Stabilioji fazė atspindi ilgai trunkantį gydymo ir reabilitacijos periodą, kurio

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

metu simptomai yra atitinkamai kontroliuojami ir didžiausias dėmesys skiriamas funkcionavimui pagerinti bei pasveikti. Ilgalaiškės terapijos tikslai turėtų būti aptarti su pacientu, suteikiant jam išsamią informaciją apie ligą, gerai išaiškinus gydymo tikslus, siekiant paskatinti ir palaikyti pacientą (pasidalyta atsakomybė priimant sprendimus). Gydymo planas turi būti parengtas ir vykdomas atsižvelgiant į tai. Pagrindiniai stabilizacijos fazės gydymo tikslai yra: tęsti ligos simptomų mažinimą, įtvirtinti remisiją ir skatinti sveikimo procesą. Pagrindiniai stabilios fazės gydymo tikslai yra užtikrinti, kad simptomų nykimas ar kontrolė būtų stabilūs, paciento gyvenimo kokybės lygis gerėtų, taip pat užkirsti kelią atkryčiui ir užtikrinti tęstinį nepageidaujamų gydymo poveikių stebėjimą. Antipsichozinė farmakoterapija turėtų būti taikoma kartu su psichosocialinėmis intervencijomis. Stabilios fazės metu efektyvios pasirodė daugelis psichosocialinių intervencijų, pvz., šeimos parama, parama darbe ir visuomenėje, kognityvinė elgesio terapija. Tinkamo psichosocialinės terapijos metodo parinkimas turėtų remtis individualiais paciento poreikiais ir socialiniu kontekstu. Psichofarmakoterapija taip pat turėtų būti priderinama prie individualių paciento poreikių, orientuojantis į atkryčio prevenciją, simptomų slopinimą ir subjektyvios savijautos bei gyvenimo kokybės pagerinimą.

### Specifinės gydymo rekomendacijos

Ilgalaiškis gydymas indikuotinas visiems pacientams, sergantiems schizofrenija. Jei paciento būklė pagerėjo taikant tam tikrą gydymą, jo tęsimas ir paciento stebėjimas rekomenduojamas ne trumpiau kaip 6 mėn. pasiekus stabilizacijos fazę. Pirmalaikis dozės sumažinimas gali privesti prie simptomų atsinaujinimo ir atkryčio. Reikia stebėti ir nepageidaujamus poveikius bei, esant reikalui, koreguoti farmakoterapiją. Antipsichoziniai medikamentai, esant stabiliai ligos fazei, labai sumažina atkryčio riziką, ir juos primygtinai rekomenduojama vartoti 1–2 m. pirmą epizodą patyrusiems pacientams, 2–5 m. pacientams po pirmojo atkryčio ir ilgiau kaip 5 m. (ar galbūt net visą gyvenimą) po antrojo (ir daugiau) atkryčio. Pageidautina antipsichotiko monoterapija. Nenutrūkstama vaistų vartojimo taktika pasirodė pranašesnė, palyginti su pertraukiamu gydymu. Stabilios fazės metu tinkamos antipsichozinio medikamento dozės parinkimas yra gana komplikuoatas, kadangi nėra jokios patikimos strategijos, kaip nustatyti mažiausią veiksmingą dozę atkryčiui išvengti. Nėra įrodymų, kad didelės palaikomiosios dozės (pvz., pirmosios kartos antipsichotikų (PKA) dozės, ekvivalentiškos 600 mg ir daugiau chlorpromazino (CPZ)) efektyviau apsaugo nuo atkryčio nei įprastos. Pirmojo epizodo metu atkryčio prevencijai reikalingos dozės yra mažesnės nei pakartotiniu epizodu sergantiems pacientams. Antros kartos antipsichotikai (AKA) buvo panašaus veiksmingumo ir veiksmingesni atkryčio prevencijai ir simptomams slopinti, palyginti su PKA (specifinių preparatų tyrimų įrodymai gydymo laikotarpiu iki 2 m.). Atipiniams ar tipiniams depo preparatams turėtų būti teikiama pirmenybė, jei pacientas pageidauja tokio gydymo dėl jo patogumo ar kaip dalis gydymo plano tais klinikiniais atvejais, kai ypač svarbu, kad pacientas vartotų vaistų. Antipsichoziniai medikamentai pasižymi skirtinga įvairių šalutinių poveikių, tokių kaip neurologiniai, metaboliniai, seksualiniai, endokrininiai ar kardiovaskuliniai, rizika. Šalutiniai poveikiai parenkant ilgalaikį gydymą turi dar

didesnę įtaką nei ūminės fazės gydymo metu. Šalutinio vaistų poveikio stebėjimas grindžiamas pasirinkto antipsichotiko šalutinio poveikio profiliu. Stabilios fazės metu svarbu visiems pacientams rutiniškai sekti svorio pokyčius, ekstrapiramidinius simptomus (EPS) (ypač vėlyvąją diskineziją), šalutinius poveikius širdies ir kraujagyslių sistemai bei metabolinius šalutinius poveikius. Esant reikalui, rekomenduojama stebėti su nutukimu susijusius sveikatos sutrikimus (pvz., aukštą arterinį kraujospūdį, lipidų pokyčius, klinikinius cukrinio diabeto simptomus) ir spręsti dėl atitinkamų veiksmų. Gydytojai praktikai turėtų stebėti glikemiją ar gliuko hemoglobino (HbA<sub>1c</sub>) kiekį, kad laiku aptiktų beprasidedantį cukrinį diabetą, kadangi pacientams (ypač nutukusiems) dažnai būna keletas rizikos veiksnių susirgti cukriniu diabetu. AKA, palyginti su PKA, rečiau sukelia EPS (ypač vėlyvąją diskineziją) ir gali veiksmingiau koreguoti kognityvinį deficitą, mažinti negatyvius ir depresijos simptomus, geriau veikti subjektyvią savijautą ir gyvenimo kokybę. Tiesa, šie privalumai turėtų būti pasverti, palyginti su kitais nepageidaujamais poveikiais, pvz., didesne svorio prieaugio ir cukrinio diabeto išsivystymo rizika vartojant kai kurių AKA medikamentų. Svarbu įvertinti, ar liekamieji negatyvieji simptomai nėra antriniai parkinsoninio sindromo ar negydytos didžiosios depresijos simptomai. Pirmasis negatyviųjų simptomų gydymo pasirinkimas yra vaisto keitimas atipiniu antipsichotiku ar augmentacijos taktika. Esant stabiliai fazei, greutinėms būklėms gydyti skiriama papildomų medikamentų. Greta pasireiškianti didžioji depresija ir obsesinis-kompulsinis sutrikimas gydomi antidepresantais. Nuotaikos stabilizatoriai gali padėti esant pakiliai ar labiliai nuotakai, o benzodiazepinų skiriama nerimui ir nemigai gydyti. Tolesnės gydymo taktikos, tarp jų ir atitinkamas šalutinių poveikių valdymas, išsamiai aprašyti atitinkamoje žemiau esančių rekomendacijų dalyje.

### Bendrieji WFSBP ilgalaikio schizofrenijos gydymo rekomendacijų aspektai

#### Įvadas

Schizofrenija yra vienas pagrindinių psichikos sutrikimų (ar sutrikimų grupė), sukianti milžinišką našta pacientams ir jų artimiesiems. Schizofrenija sergantys pacientai kenčia didelės kančias, ilgą laiką arba nuolat pablogėjusią gyvenimo kokybę bei ilgalaikę negalią, galinčią turėti įtakos įsidarbinimui, finansinėms pajamoms, santykiams su aplinkiniais ir pasitenkinimui gyvenimu. Praėjus ūminei ligos fazei, remisijos periodai gali keistis su paūmėjimais. Kartais gali išryškėti kai kurie negatyvieji simptomai, kurių nebuvo prodrominėje fazėje. Antipsichozinio gydymo veiksmingumas ūminės fazės metu, stabilizacijos bei palaikymo fazėje buvo įrodytas standartinių tyrimų ir pripažintas atlikus klinikinius tyrimus (DGPPN (vok. *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde*), 1998; NICE (angl. *National Institute for Clinical Excellence*), 2002; APA (angl. *American Psychiatric Association*), 2004). Siekiant sumažinti ligos našta, labai svarbu sukurti sėkmingas gydymo strategijas. Farmakologinis antipsichozinis gydymas visada turėtų būti derinamas su psichoterapinėmis intervencijomis ir papildomas psichosocialinėmis metodikomis.

Antroji rekomendacijų dalis fokusuojasi į ilgalaikį schizofrenijos gydymą. Šių rekomendacijų tikslas yra supažindinti klinacistus bei paslaugų vartotojus su skirtingais gydymo būdais.

### 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 paieškos ir duomenų gavimo metodikos

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). Rengiant rekomendacijas neatsižvelgta į kasdienio gydymo kainą, kadangi vaistų kainos įvairiose šalyse yra skirtingos. Kiekviena gydymo rekomendacija buvo įvertinta ir aptarta, remiantis efektyvumo, saugumo, 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 aklo 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 aklo 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.

### Pagrindiniai ilgalaikio schizofrenijos gydymo aspektai

#### Ilgalaikio schizofrenijos gydymo indikacijos ir tikslai

Schizofrenija yra heterogeniška būklė, galinti pasireikšti įvairia eiga ir baigtimis bei paliečianti daugelį paciento gyvenimo aspektų. Daugelio pacientų, sergančių šia liga, priežiūra apima keletą sričių specialistų komandos pastangas sumažinti epizodų dažnį, trukmę ir sunkumą, sumažinti bendrą sergamumą ir mirštamumą nuo šios ligos bei pagerinti psichosocialinį funkcionavimą, nepriklausomumą ir gyvenimo kokybę. Specifinis gydymas turi būti tęsiamas ir stabilizacijos, ir stabilioje schizofrenijos fazėje, o ilgalaikis gydymas indikuoti-

nas visiems schizofrenija sergantiems pacientams. Kliniškai kylančios problemos būna susijusios su atkryčio prevencija ir simptomų mažinimu: demoralizuojančio išliekančių psichozės simptomų poveikio mažinimas, depresijos gydymas ir suicidų prevencija, piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis bei rūkymo mažinimas, santykių šeimoje gerinimas ir profesinio darbingumo sugrąžinimas.

*Stabilizacijos periodas* (paprastai trunka 3–6 mėn.) būna po ūminės fazės ir pereina į tęstinį stabilios fazės gydymą. Pirminiai stabilizacijos fazės tikslai yra terapinių santykių sustiprinimas, pozityviųjų ir negatyviųjų simptomų mažinimas, kognityvinių funkcijų gerinimas, streso slopinimas, socialinio deficito mažinimas ir remisijos įtvirtinimas, skatinimas susikurti individualias sunkumų įveikimo strategijas, atkryčio tikimybės mažinimas, paciento adaptacijos gyvenime ir visuomenėje gerinimas bei sveikimo proceso skatinimas. Jei paciento būklė gydant pagerėjo, rekomenduojama tą patį gydymą tęsti dar mažiausiai 6 mėn. (APA, 2004). Taip pat svarbu įvertinti užsitęsusių šalutinių poveikius, kurie galėjo būti ūminės fazės metu, ir atitinkamai koreguoti farmakoterapiją, nes antraip gali pablogėti paciento bendradarbiavimas su gydytoju ir įvykti atkrytis.

*Stabilią fazę* (trunkančia mėnesius ar metus) vadinamas besitęsiantis gydymo ir reabilitacijos periodas, kurio metu simptomai yra adekvačiai kontroliuojami ir didžiausias dėmesys skiriamas sveikimui bei darbingumui gerinti. Pagrindiniai gydymo stabilios fazės metu tikslai yra užtikrinti simptomų silpnėjimą ar išlaikyti jų kontrolę, gerinti paciento funkcionavimą ir gyvenimo kokybę, efektyviai gydyti atsiradusius simptomus ar atkryčius, toliau stebėti, ar neatsiranda šalutinių vaistų poveikių. Daugeliui schizofrenija sergančių žmonių stabilios fazės metu greta farmakoterapijos rekomenduojama taikyti psichosocialines intervencijas, taip pagerinant gydymo rezultatus. Pagrindiniai farmakologinės intervencijos tikslai stabilios fazės metu yra išvengti atkryčio, padėti žmogui išlikti pakankamai stabilios būklės, kad galėtų gyventi kiek įmanoma normalesnį gyvenimą ir tęsti sveikimo procesą (palaikomoji ar tęstinė terapija).

Ilgalaikio gydymo tikslai turi būti aptarti su pacientu ir, jei jis neprieštarauja, su šeimos nariais, artimaisiais, slaugančiuoju personalu ir, kai kuriais atvejais, su advokatais, suteikiant adekvačią informaciją ir suprantant paciento asmeninius tikslus. Pasiekus susitarimą su pacientu, nusprendus pasidalyti atsakomybę priimančias sprendimus, turi būti suformuluotas ir įgyvendintas gydymo planas. Psichofarmakologinis gydymas turi būti individualiai pritaikytas paciento reikmėms ir pageidavimams, atkreipiant dėmesį į atkryčio prevenciją, simptomų slopinimą ir subjektyvios savijautos bei gyvenimo kokybės gerinimą. Psichoterapinės intervencijos išlieka rekomenduotinos, tačiau ne taip primygtinai, kaip ūminės fazės metu. Šios fazės metu labai veiksmingos edukacinės programos, mokančios schizofrenija sergančius pacientus pačius valdyti medikamentinį gydymą (pvz., aiškinama antipsichotikų tęstinio vartojimo nauda, mokoma kovoti su šalutiniais poveikiais), simptomų valdymo (pvz., kaip pažinti ankstyvuosius atkryčio požymius, sukurti atkryčio prevencijos planą, atsisakyti vartoti draudžiamų medžiagų ir alkoholio) bei pagrindinių socialinių įgūdžių (APA, 1997).

### *Antipsichozinis gydymas*

Gydymas antipsichotikais turėtų būti tęsiamas kaip visaverčio pagalbos paketo, atspindinčio paciento klininius,

emocinius ir socialinius poreikius, dalis (NICE, 2002). Daugeliui schizofrenija sergančių pacientų gydymas antipsichotikais yra nepakeičiama gydymo tiek sveikimo, tiek stabilios fazės metu dalis. Čia pagrindinis tikslas yra išvengti atkryčio ir padėti išlaikyti paciento būklę stabilią tiek, kad pacientas galėtų gyventi kiek įmanoma normalesnį gyvenimą (NICE, 2002). Psichosocialinės intervencijos yra būtinas farmakoterapijos priedas (McGorry ir kt., 2003). Ilgalaikės terapijos tikslai yra palaikomoji terapija siekiant stabilizuoti remisiją ir išvengti atkryčio bei naikinti simptomus ar tiesiog tęsti jų mažinimą. Besitęsiantis stebėjimas ir vertinimas stabilios fazės metu yra būtinas norint nustatyti, ar paciento gydymo programos pakeitimai duoda teigiamą rezultatą (APA, 2004). Vis dėlto psichiatro ar kito komandos nario įvertinimo dažnumas priklauso nuo specifinių tam tikro gydymo ypatybių ir tikėtinų ligos svyravimų. Pvz., pacientui skyrus antipsichozinio depo preparato, gydymas turėtų būti vertinamas bent kartą per mėnesį, pacientams, vartojantiems klozapino, pirmąsias 18 sav. vertinimas turėtų vykti kartą per savaitę, o vėliau – kartą per mėnesį, o patiriantys potencialiai stresogeninius pokyčius gyvenime kartais turi būti įvertinami kasdien (APA, 1997).

Antipsichotiką turėtų parinkti gydantis gydytojas, aptaręs su pačiu pacientu sąlyginius vaisto privalumus ir jo šalutinio poveikio ypatumus. Antipsichotikų, tipinių ar atipinių, neturėtų būti skiriama vienu metu, nebent trumpu persidengimo periodu keičiant vaistą, sunkaus atsparumo gydymui atveju ar siekiant suderinti skirtingus farmakologinius poveikius (pvz., derinant gydymą su mažos potencijos PKA sedacijai) (APA, 1997, 2004; DGPPN, 1998; Kanados psichiatrų asociacijos darbo grupė, 1998; NICE, 2002; McGorry ir kt., 2003).

Svarbu nustatyti ilgalaikio gydymo simptomus „taikinius“ bei įvertinti, ar liekamieji negatyvieji simptomai nėra antriniai parkinsoninio sindromo reiškiniai arba negydoma didžioji depresija, kadangi šių būklių sukeltų negatyviųjų simptomų gydymas įmanomas. Pirmą negatyviųjų simptomų gydymo galimybė yra vaisto keitimas atipiniu antipsichotiku ar augmentacinės taktikos (išsamesnė informacija – pirmojoje šių rekomendacijų dalyje, Falkai ir kt., 2005). Gretutinėms būklėms gydyti stabilios fazės metu skiriama papildomų medikamentų. Greta pasireiškianti didžioji depresija ir obsesinis-kompulsinis sutrikimas gydomi antidepresantais, nuotaikos stabilizatoriai gali padėti esant pakiliai ar labiliai nuotakai, o benzodiazepinai padeda gydyti nerimą ir nemigą (žr. pirmąją šių rekomendacijų dalį, Falkai ir kt., 2005).

1 bei 2 lentelėje pateikiamos dažniausiai vartojamų antipsichotikų rekomenduojamos dozės gydyti ilgą laiką.

*Palyginamasis antipsichotikų efektyvumas.* Kaip jau minėta, kalbant apie ūminės schizofrenijos fazės gydymą (žr. pirmąją šių rekomendacijų dalį, Falkai ir kt., 2005), vis dar vyksta kontroversiškos diskusijos, ar AKA, kaip grupė, yra veiksmingesni ir efektyvesni už PKA schizofrenijai gydyti ilgą laiką, ar ne. Naujausios metaanalizės parodė esminius skirtumus publikuotuose atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose (Sartorius ir kt., 2002). Sisteminėse apžvalgose ir metaregresinių trumpalaikių bei ilgalaikių atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų analizių metu buvo nustatyta esminių rezultatų skirtumų, lyginant AKA su PKA, tai iš dalies gali būti paaiškinta vartotos PKA dozės dydžiu. Kai dozė buvo apie 12 mg/p. haloperidolio (ar ekvivalentiška), atipiniai antipsichotikai pasiro-

1 lentelė. Geriamųjų antipsichotikų dozės, rekomenduojamos ilgalaikiam gydymui

Antipsichotikas	DI <sup>1</sup>	Pirmu epizodu sergantieji (mg/p.)	Pakartotiniiais epizodais sergantieji (mg/p.)	Maksimali dozė <sup>2</sup> (ūminė psichozę)
<i>AKA</i>				
Amisulpridas	(1)–2	200	400–800	1200
Aripiprazolis	1	15	15–30	30
Klozapinas	2–(4)	100–500	200–600	900
Olanzapinas	1	5–20	10–20	20*
Kvetiapinas	2	300–600	400–750	750*
Risperidonas	1–2	2–4	3–6	16
Ziprazidonas	2	80–160	120–160	160*
Zotepinas	2–(4)	50–150	100–200	450*
<i>PKA</i>				
Chlorpromazinas	2–4	200–500	300–600	1000
Flufenazinas	2–3	2,5–12,5	5–15	20–(40)
Flupentiksolis	1–3	2–10	3–15	60
Haloperidolis	(1)–2	1–5	5–10	100
Perazinas	1–2	50–200	100–300	1000
Perfenazinas	1–3	6–36	12–42	56
Pimozidas	1–2	2–6	2–8	16
Zuklopentiksolis	1–3	2–5	2–25	75

<sup>1</sup>DI (dozavimo intervalai): rekomenduojamas dozės paskirstymas per dieną: vienas kartas = 1; du kartai = 2 ir t.t.

<sup>2</sup>Daugelyje šalių dozės, didesnės už nurodytasias, nėra patvirtintos, tačiau klinikinėje praktikoje ir kai kurių AKA (\*) klinikinių tyrimų metu jos būna netgi didesnės.

2 lentelė. Depo, ilgo veikimo antipsichotikų dozės, rekomenduojamos gydyti ilgą laiką

Antipsichotikas	DI (dozavimo intervalai savaitėmis)	Pirmu epizodu sergantieji (mg)	Pakartotiniu epizodu sergantieji (mg)
<i>AKA</i>			
Ilgos veikimo risperidonas	2	25	25–50
<i>PKA</i>			
Flupentiksolio dekanatoas	2–3	20–40	20–100
Flufenazino dekanatoas	2–4	6,25–37,5	12,5–50
Haloperidolio dekanatoas	4	50–100	100–200
Perfenazino dekanatoas	2–4	12–100	50–200
Zuklopentiksolio dekanatoas	2–4	100–200	200–400

dė pranašesni efektyvumo bei bendro toleravimo prasme bei sukėlė mažiau EPS (Geddes ir kt., 2000). Iš atsitiktinių imčių tyrimų, lyginančių PKA su AKA bei skirtumus tarp skirtingų AKA, metaanalizių matyti, kad klozapino, amisulprido, risperidono ir olanzapino efektyvumas buvo didesnis už PKA, zotepino efektyvumas už PKA didesnis nedaug, o kitų AKA aiškaus pranašumo nenustatyta (Davis ir kt., 2003). Efektyvumo skirtumo nepastebėta ir tiesiogiai vieną su kitu lyginant amisulpridą, risperidoną ir olanzapiną. Nerasta įrodymų, kad šiuos rezultatus galėjo nulėmti haloperidolio dozė (ar kitų PKA dozės, konvertuotos į haloperidoliui ekvivalentiškas). Tyrimų, vertinančių olanzapino, risperidono, kvetiapino ir sertindolio efektyvumą bei toleravimą, apžvalgose nustatytas jų pranašumas, palyginti su placebo (Leucht ir kt., 1999). Gydant pagrindinius schizofrenijos simptomus, kvetiapinas ir sertindolis pasirodė panašiai veiksmingi, kaip ir haloperidolis, o olanzapinas ir risperidonas – kiek efektyvesni. Be to, pasirodė, kad

olanzapinas ir risperidonas kiek labiau mažina negatyvius simptomus. Visi AKA rečiau sukėlė EPS (vertintas antiparkinsoninių preparatų skyrimas) nei haloperidolis. Visų atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, kurių metu AKA buvo lyginti su mažos potencijos (ekvivalentiški ar mažesnės potencijos už chlorpromaziną) PKA, metaanalizė parodė, kad AKA apskritai buvo vidutiniškai efektyvesni už mažos potencijos antipsichotikus, dažniausiai neatsižvelgiant į vartotą jų dozę (Leucht ir kt., 2003a). Be to, buvo pastebėta, kad mažos potencijos PKA, vartojant dozes mažesnes nei 600 mg/p. chlorpromazino (CPZ) ar ekvivalentiškas, nesukelia daugiau EPS nei AKA.

Šiame kontekste pažymėtina, jog niekada nebuvo tvirtinta, kad AKA yra iš esmės veiksmingesni už PKA, tačiau jie tiek pat veiksmingi gydant pozityvius simptomus ir turi šiokių tokių pranašumų, kai reikia mažinti negatyvius, depresijos ir gerinti kognityvinius simptomus. Pagrindinis AKA privalumas yra tai, kad jie geriau toleruojami dėl EPS (Correll ir kt., 2004).

Vienodas efektyvumas pozityviesiems simptomams ir maža EPS pasireiškimo rizika yra pagrindiniai termino „atipinis neuroleptikas“ „ingredientai“, rodantys gerą pirmojo atipinio antipsichotiko klozapino puses (Möller, 2000, 2004a). Diskusija apie AKA privalumus neturėtų fokusuotis ties efektyvumu, tačiau daugiau dėmesio reikėtų skirti privalumams kalbant apie sumažėjusius EPS, taip pat apie platesnį poveikio spektrą. Reikia pastebėti, kad metaanalizės yra tik vienas iš įrodymais pagrįstos medicinos požiūrių ir kad tradicinės sistematizuotos kokybinės tyrimų apžvalgos taip pat yra svarbios (Maier ir Möller, 2005).

Atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai (AIKT), lyginantys PKA su AKA gydant ilgą laiką, yra pateikiami ir aptariami šiose rekomendacijose, turint omenyje šiuos požiūrių skirtumus.

**Ilgalaikio gydymo trukmė.** Schizofrenija yra lėtinė pasikartojanti liga. Vienas iš pagrindinių ilgalaikio gydymo antipsichotikais tikslų yra atkryčio prevencija. Tačiau atkryčio sąvoka skirtingų tyrimų metu apibrėžiama skirtingai. Pvz., atkrytis apibrėžiamas kaip hospitalizacija dėl psichopatologijos (Tran ir kt., 1998); pozityviųjų simptomų, gydant didesne vaisto doze ir negaunant atsako, pagausėjimas (trys ir daugiau punktai pagal Trumpą psichiatrinio įvertinimo skalę (angl. *Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS) (Speller ir kt., 1997); daugiainiai kriterijai, tokie kaip hospitalizacija, sustiprėjęs priežiūros lygis bei Pozityviųjų ir negatyviųjų simptomų skalės (angl. *Positive and Negative Symptom Scale*, PANSS) balų skaičiaus padidėjimas 20 proc., savęs žalojimo, suicidinės ar homicidinės tendencijos arba smurtinis elgesys, arba Bendros klinikinio vertinimo skalės (angl. *Clinical Global Impression Scale*, CGI) įvertis >6 (Csernansky ir kt., 2002). Absoliuti dauguma pacientų, nevartojančių antipsichotikų, patiria atkrytį per 3–5 m. Remiantis šiuo pastebėjimu, gydymą neuroleptikais rekomenduojama tęsti bent keletą metų (Kissling, 1991). Nutraukus antipsichotikų vartojimą po ūminio psichozės epizodo ar ilgalaikio gydymo metu, paskesnis atkryčio dažnis yra panašus. Tarp pacientų, kurių būklė buvo stabilizuota skiriant palaikomąjį gydymą, tačiau jų vartotas antipsichotikas buvo nutrauktas ar pakeistas placebo, buvo pastebėtas didelis atkryčio dažnis (NICE, 2002). Apie 20 proc. pacientų per gyvenimą patiria tik vieną psichozės epizodą (Möller, 2004), panašus skaičius patiria atkrytį, nepaisant tęstinio gydymo antipsichotikais. Vis dėlto, vertinant faktą, kad nėra patikimo atsako į vaistą prognozės indikatorius, farmakologinė atkryčio prevencija turi būti taikoma kiekvienam pacientui, kuriam diagnozuota schizofrenija. Galimos išimties yra žmonės, kuriems pasireiškia trumpi psichozės epizodai be neigiamų psichosocialinių pasekmių, bei nedaugelis pacientų, kuriems visi prieinami antipsichotikai gali kelti rimtą pavojų sveikatai (NICE, 2002). Iš placebo kontroliuojamų AIKT bei vaistų vartojimo nutraukimo tyrimų aišku, kad antipsichotikų efektyvumas atkryčio prevencijai yra patvirtintas (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004) (A lygis). Efektyvus ilgalaikis gydymas gali būti apribotas dažnu paciento pageidavimu nutraukti vaistų vartojimą ir pastebėjus šalutinių vaistų vartojimo poveikių.

**Gydymo taktikos.** Tradicinis ilgalaikio medikamentinio schizofrenijos gydymo metodas yra gydymo neuroleptikais tęsimas vienerius ar daugiau metų. Pertraukiamas gydymas

neuroleptikais ir dozės mažinimas iki visiško nutraukimo, vėliau atidžiai stebint pacientą ir operatyviai vėl didinant dozę tik pasirodžius pirmiesiems ligos požymiams, yra mažiau efektyvūs už tęstinį gydymą, nes dažniau sukelia atkrytį ir padidina hospitalizacijų dažnį (Schooler, 1993; Schooler ir kt., 1997; Gaebel ir kt., 2002) (A lygis).

### Specifiniai ilgalaikio schizofrenijos gydymo aspektai

#### *Atkryčio prevencija pacientams po pirmojo epizodo*

Apie 20 proc. pacientų, patyrusių pirmąjį psichozės epizodą, vėliau jokių naujų psichozės simptomų nebeatiria. Šiuo metu dar nėra aiškių prognostinių požymių ar veiksnių, leidžiančių numatyti atsaką į farmakologinę terapiją ir ilgalaikį gydymą. Tęstinio, 5 m. trukusio tyrimo metu nustatyta, kad tik 13,7 proc. pacientų po pirmojo epizodo atitiko visiško pasveikimo kriterijus dvejus metus ir ilgiau (Robinson ir kt., 2004). Remisija buvo susijusi su trumpesniu psichozės periodu ir geresnėmis kognityvinėmis funkcijomis. Nors yra mažai tyrimų, nagrinėjančių veiksnius, padedančius po pirmojo epizodo pacientams išlikti remisijos būklės, rezultatai rodo, kad atkryčio prevencijai ypač efektyvūs yra antipsichotikai (APA, 2004). Pacientams, kuriems skiriama antipsichotikų, atkryčio rizika per pirmuosius metus svyruoja nuo 0 iki 46 proc., o nutraukusiems vartojimą atkryčio rizika būna penkis kartus didesnė nei tęsusiems gydymą (Kane ir kt., 1982; Crow ir kt., 1986; McCreadie ir kt., 1989; Robinson ir kt., 1999b) (A lygis). Tyrimų metu nustatytas skirtingas atkryčių dažnis gali būti susijęs su kriterijų, apibrėžiančių atkrytį, skirtumais, skirtingomis tiriamųjų imtimis ir skirtinga tęstinio stebėjimo trukme bei iš dalies gali būti paaiškinta skirtingu palaikomojo gydymo režimo laikymusi. Atkryčiai dažniausi per pirmuosius 5 m. po pirmojo psichozės epizodo, todėl ši fazė vadinama „kritiniu periodu“ (McGorry ir kt., 2003). Vieno tyrimo metu 82 proc. pacientų po pirmojo epizodo atkrytis įvyko per penkerius metus (Robinson ir kt., 1999b). Ypač svarbu, kad kokybiška ir intensyvi biopsichosocialinė priežiūra kritinio periodo metu būtų teikiama nenutrūkstamai. Siekiant išlaikyti remisiją po pirmojo psichozės epizodo, be palaikomojo gydymo antipsichotikais, reikia taikyti ir kitas priemones, kaip antai: stresinių situacijų valdymas, kanabinoidų ir psichostimuliatorių nevartojimas (APA, 2004). Paciento būklei pagerėjus po pirmojo psichozės epizodo, psichiatrai neretai patiria didelį pacientų bei jų šeimų narių spaudimą nutraukti antipsichotikų skyrimą, tačiau tęstiniai tyrimai rodo, kad tokiu atveju atkryčio dažnis ypač didelis. Apie 40–60 proc. negydytų pacientų per pirmuosius remisijos metus įvyksta atkrytis. Taigi medikamentinio gydymo tęsimas vaidina esminį vaidmenį atkryčio prevencijoje.

**Pirmosios kartos antipsichotikų (PKA) efektyvumas.** Tėra tik keletas atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, lyginančių PKA su placebo palaikomajam gydymui bei atkryčio prevencijai specifinėje pacientų, patyrusių pirmą schizofrenijos epizodą, populiacijoje. Sistemines apžvalgas nurodo šešis AIKT, lyginančius palaikomąjį gydymą bei efektyvumą atkryčio prevencijai tarp šių pacientų (Bradford ir kt., 2003) (A lygis). Palaikomasis gydymas flufenazino dekanuatu yra daug efektyvesnis, palyginti su placebo (atkryčio dažnis per vienerius metus 0 proc. vartojant flufenazino ir 41 proc. vartojant placebo) (Kane ir kt., 1982). Kito tyrimo metu nustatyta daug mažiau atkrytį patyrusių pacientų, gydytų flupentiksolio dekanuatu (ma-

žiausiai 40 mg/mėn. injekuojant į raumenis), chlorpromazinu (mažiausiai 200 mg/p.), haloperidoliu (mažiausiai 3 mg/p.), pimozidu (mažiausiai 4 mg/p.) ar trifluoperazinu (mažiausiai 5 mg/p.), palyginti su placebo per 6–24 mėn. laikotarpį (atitinkamai 46 ir 62 proc.) (Crow ir kt., 1986).

*Antrosios kartos antipsichotikų (AKA) efektyvumas.* Tebevykstančio atsitiktinių imčių dvigubai aklų tyrimo metu risperidonas lyginamas su haloperidoliu, skiriant mažas jo dozes pirmaisiais gydymo metais; ir antraisiais gydymo metais lyginamas nepertraukiamo gydymo neuroleptikais metodus su gydymu pertraukiamuoju būdu (skubus medikamentinis išikišimas atsiradus paūmėjimo prodromo reiškiniais). Preliminarius rezultatai rodo, kad po pirmojo schizofrenijos epizodo efektyvus yra gydymas abiem neuroleptikais, tačiau yra didelė pacientų atsisakymo gydytis rizika (Gaebel ir kt., 2004). Remiantis pacientų, sergančių ūminės schizofrenijos pirmu epizodu tęstinio gydymo ir gaunančių palaikomąjį gydymą AKA tyrimo rezultatais, galima daryti išvadą, kad ilgalaikės pirmojo psichozės epizodo terapijos atveju AKA pasižymi panašiu ar didesniu efektyvumu, palyginti su PKA.

Atsitiktinių imčių dvigubai aklas tyrimas, lyginantis risperidoną ir haloperidolį, parodė, kad ligos sunkumas ir psichopatologijos balai smarkiai sumažėjo abiejose grupėse, be reikšmingo skirtumo (Schooler ir kt., 2005). Vidutinis laikas iki atkryčio risperidono grupėje buvo daug didesnis. Haloperidolio grupėje buvo daugiau EPS ir vartota daugiau papildomų medikamentų, tačiau risperidono grupėje daugiau padidėjo prolaktinemija. Vis dėlto dar stokojama šios populiacijos AIKT, lyginančių PKA su placebo ar AKA, o AKA efektyvumo įrodymai atkryčio po pirmojo epizodo prevencijai yra riboti (B lygis). Šiuo metu rengiama keletas AIKT, lyginančių AKA su PKA vartojimą palaikomajam gydymui po pirmojo psichozės epizodo (EUFEST (angl. *European First Episode Schizophrenia Trial*)).

*Dozavimas.* Jei paciento būklė, vartojant tam tikrų vaistų, pagerėjo, rekomenduojama tokią gydymą tęsti ir stebėti dar mažiausiai 6 mėn. (stabilizacijos fazė) ir mažiausiai vienerius metus, jei įmanoma, vartoti kiek mažesnę dozę (DGPPN, 1998; APA, 2004). Per ankstyvas dozės sumažinimas gali nulemti simptomų atsinaujinimą ir atkrytį. Daugelis rekomendacijų po pirmojo epizodo siūlo mažesnes medikamentų dozes nei pakartotiniu epizodu ar lėtine schizofrenija sergantiems pacientams, tačiau empirinis šio teiginio pagrindas yra menkas. Tokia taktika galėjo atsirasti dėl padidėjusios šalutinių poveikių, ypač EPS, rizikos (žiūrėkite skyrelį apie ūminės fazės gydymą). Tai gi rekomenduojamos mažesnės vaisto dozės palaikomajam gydymui po pirmojo psichozės epizodo.

*Gydymo trukmė.* Po pirmojo psichozės epizodo pasiekus remisiją, rekomenduojamas mažiausiai 1–2 m. trukmės palaikomasis gydymas (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004). Nors ši trukmė ilgesnė nei įprasta klinikinėje praktikoje šiuo metu, tačiau tokia ji rekomenduojama dėl galimų sunkių atkryčio pasekmių. Nors rekomendacijos parengtos šios srities ekspertų sutarimu, empirinis siūlomoms gydymo taktikos pagrindimas yra negausus ir toks išlankis, kol nebus atlikta daugiau gerai parengtų dvigubai aklų atsitiktinių imčių tyrimų su pacientais, patyrusiais pirmąjį schizofrenijos epizodą (Gaebel ir kt., 2004). Vis dėlto esami duomenys perša išvadą, kad atkryčio rizika nepriimtina didelė net tiems pacientams, kuriems

gydymas iš pradžių buvo labai veiksmingas (Schooler ir kt., 2005). Manoma, kad pirmojo epizodo sunkumas ir remisijos lygis gali būti papildomi parametrai nustatant gydymo po pirmojo schizofrenijos epizodo trukmę. Pacientams, kuriems pasiekta visiška remisija, vaistų dozė gali būti pradėta palaipsniui mažinti po 12 mėn. (Gaebel ir kt., 2002), o pacientams, patyrusiems sunkesnę epizodą ar tuo atveju, kai gydymo poveikis pasireiškė lėtai, tą pačią vaistų dozę reikėtų palikti 24 ar net daugiau mėnesių (D lygis). Remiantis didesnio atkryčio dažnio argumentu, svarstoma ilgesnės atkryčio prevencijos, tęsiant gydymo antipsichotikais režimą, trukmės galimybė (Robinson ir kt., 2004; Schooler ir kt., 2005).

#### *Atkryčio prevencija sergantiems pakartotiniu epizodu*

Po pakartotinio epizodo atkryčio prevencijos taktika, vaistų dozavimas ir gydymo trukmė gali skirtis nuo gydymo po pirmojo ligos epizodo. Po didesnio atkryčių skaičiaus tikimybė pasiekti visišką remisiją sumažėja.

*Pirmosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.* Tipinių antipsichozinių medikamentų veiksmingumas atkryčio prevencijai buvo įrodytas daugelio tyrimų. Vidutiniškai 70 proc. pacientų, negydytų jokia aktyvia terapija antipsichotikais, patyrė atkrytį per artimiausius metus, tuo tarpu tarp gydytų tipiniais neuroleptikais tokių atvejų dažnis tesiekė vidutiniškai 30 proc. (Davis, 1975). Po dvejų metų apie 80 proc. negydytų ir 50 proc. gydytų pacientų patyrė dar vieną atkrytį (APA, 1997; NICE, 2002). 35 AIKT metaanalizės metu atkrytis pastebėtas 55 proc. pacientų, kuriems atsitiktine tvarka skirta placebo, ir tik 21 proc. pacientų, gavusių tipinių antipsichotikų (Davis ir kt., 1993) (A lygis). Apžvelgiant antipsichotikų vartojimo nutraukimo tyrimus, vidutinis atkryčių dažnis nutraukimo grupėse buvo 53 proc. (stebėta 6–10 mėn.), palyginti su 16 proc. (tęsta iki 8 mėn.) skiriant palaikomąjį gydymą (Gilbert ir kt., 1995) (A lygis). Kelerių metų laikotarpiu tęstinis gydymas tipiniais antipsichotikais gali sumažinti atkryčio riziką net dviem trečdaliams (Kissling, 1991) gydomų pacientų.

*Antrosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.* Metaanalizės, įskaitant šešis dvigubai aklius AIKT, lyginančius AKA su placebo, aiškiai parodė AKA efektyvumą atkryčio prevencijai (Leucht ir kt., 2003b) (A lygis). Apskritai atkryčio prevencija atipiniais antipsichoziniais medikamentais yra daug pranašesnė, palyginti su placebo, ir šis pranašumas įrodytas atlikus tyrimus su olanzapinu, ziprazidonu ir zotepinu, tačiau amisulprido – neįrodytas (NICE, 2002). 11 dvigubai aklų AIK tyrimų metaanalizė atskleidė nedidelį, tačiau statistiškai patikimą atipinių antipsichotikų, kaip grupės, pranašumą, palyginti su tipiniais antipsichotikais, vertinant jų efektyvumą atkryčio prevencijai (Leucht ir kt., 2003b) (A lygis). Papildomas atkryčio rizikos sumažėjimas per metus buvo 8 proc. (santykinis atkryčio rizikos sumažėjimas – 35 proc.), jei vietoj tipinio buvo vartojama atipinio antipsichotiko. Išlieka neaišku, ar atipinių antipsichotikų pranašumas atkryčio prevencijai susijęs su didesniu efektyvumu, geresniu toleravimu ar geresniu pacientų bendradarbiavimu. Remiantis pavienių tyrimų duomenimis, tik risperidonas (Csernansky ir kt., 2002; Marder ir kt., 2003) ir olanzapinas (Tran ir kt., 1998), bet ne klozapinas (Essock ir kt., 1996a,b; Rosenheck ir kt., 1999a,b, 2000; Tamminga ir kt., 1994) ar amisulpridas (Speller ir kt., 1997), reikšmingai pranašesni už PKA (Leucht ir kt., 2003b). Nors gydant klozapinu atkryčių dažnis

ir nebuvo reikšmingai sumažėjęs, tačiau gydant juo pacientai ilgiau išlieka visuomenėje (Leucht ir kt., 2003b) ir sumažėja stacionarizavimų dažnis (Essock ir kt., 1996a,b). Natūralistinio tyrimo metu pacientai po stacionaraus gydymo toliau gydyti atipiniu (risperidonas, olanzapinas) ir tipiniu neuroleptiku. Dvejų metų laikotarpiu buvo skaičiuojamas pakartotinio stacionarizavimo laikas (Rabinowitz ir kt., 2001) (C lygis). Šio žymens prasme pranašesni yra antrosios kartos antipsichotikai. Pastebėta statistiškai mažiau atkryčių vartojant risperidono ir olanzapino, palyginti su haloperidoliu, tačiau ne su kitais atipiniais antipsichoziniais medikamentais (Leucht ir kt., 2003b). Trejų metų tęstinio natūralistinio tyrimo metu vartojant risperidono ir olanzapino atkryčių buvo mažiau nei haloperidolio ir kvetiapino grupėse (Dossenbach ir kt., 2005) (C lygis).

**Dozavimas.** Daug tyrimų atlikta, kai palaikomojo gydymo metu vartotos mažesnės PKA dozės nei ūminei fazei gydyti. Rezultatai parodė, kad atkryčių dažnis padidėjo nedaug, neperžengiant priimtinių ribų (Hogarty ir kt., 1988; Dixon ir kt., 1995) (A lygis). Mažesnės dozės vis dėlto susijusios su mažesniais šalutiniais poveikiais ir geresniu paciento bendradarbiavimu. Tolimesnė taktika yra mažų dozių tęstinis depo medikamentų skyrimas ir, atsiradus ankstyviesiems prodromo simptomams, papildomai skiriant geriamųjų medikamentų. Ši metodika, atrodo, padaro mažų dozių terapiją efektyvesnę ir saugesnę (Marder ir kt., 1994) (D lygis).

**Gydymo trukmė.** Po pirmojo atkryčio palaikomoji terapija turi tęstis mažiausiai 2–5 m. (NICE, 2002; APA, 2004) (D lygis). Ši rekomendacija grindžiama klinicine patirtimi, nutraukimo ir tęstiniais tyrimais, rodančiais, kad penkeri metai po ūminio epizodo gali būti kritinis laikotarpis atkryčiui pasireikšti. Vis dėlto literatūroje kol kas nėra aprašyta tyrimų, trukusių ilgiau kaip 5 m., o klinikinė patirtis, kai pacientą tokį ilgą laiką gydo vienas gydytojas, taip pat yra labai nedidelė. Nepaisant to, gydymo trukmė turėtų būti nustatoma individualiai, įvertinant paciento motyvaciją, psichosocialinę situaciją ir skiriamą papildomą gydymą. Pacientams, kurių anamnezėje buvo rimtų suicidinių bandymų, labai agresyvus elgesys ar ypač dažni atkryčiai, rekomenduojama gydymą antipsichoziniais medikamentais tęsti nenutrūkstamai visą gyvenimą.

**Ankstyvoji intervencija.** Ankstyvoji intervencija iškart atsiradus prodromo simptomams yra gydymo strategijos dalis ir efektyvi atkryčio bei rehospitalizacijos prevencija. Tyrimai parodė, kad prieš atkrytį dažniausiai pasireiškia prodrominiai simptomai, kurie gali trukti kelias dienas, keletą savaitių ar net ilgiau. Prodrominę atkryčio fazę paprastai sudaro vidutinio sunkumo ar sunkūs disforiniai simptomai, tokie kaip įtampa, nervingumas, apetito sumažėjimas, dėmesio koncentracijos ir atminties sutrikimai, miego sutrikimai ir depresija, be to, taip pat gali pasireikšti ir švelnių psichozės simptomų bei neįprastas elgesys. Tokie pasikeitimai, pranašaujantys atkrytį, rodo arba naujų simptomų atsiradimą, arba jau buvusiųjų simptomų sustiprėjimą. Kai kurie pacientai ir jų šeimos, be minėtų simptomų, pastebi ir elgesio pasikeitimus, pvz., socialinį atitrūkumą, keistą ar neadekvatų makiažą, nesirūpinimą savo išvaizda (APA, 1997). Kontroliuojami tyrimai parodė, kad mažinant atkryčių dažnį gali būti naudingos specifinės programos, skirtos mokytį pacientus bei jų šeimas atpažinti ankstyvuosius prodrominius simptomus bei aiškinančios ankstyvosios intervencijos

naudą jiems atsiradus (APA, 1997, 2004) (B lygis). Kaip viena iš ankstyvosios intervencijos dalių gali būti farmakologinio gydymo atnaujinimas, jei jis buvo nutrauktas, arba jau vartojamo neuroleptiko dozės padidinimas. Greta neuroleptikų naudingi benzodiazepinai, mažinantys įtampą bei nerimą, dažnai susijusius su beprasidedančiu atkryčiu (Carpenter ir kt., 1999; APA, 2004) (C lygis).

### *Simptomų mažinimas*

Ilgalaikio gydymo tikslu, be atkryčio prevencijos, dar reikia užtikrinti nepertraukiamą simptomų kontrolę, palaikyti ir gerinti paciento darbingumą bei gyvenimo kokybę, efektyviai gydyti galimą simptomų sustiprėjimą ar atkrytį bei stebėti, ar neatsiranda šalutinių vaistų poveikių. Dėl tokių ilgalaikiam gydymui keliamų tikslų daugelis tyrimų antipsichotikų efektyvumą vertino ne tik atkryčio prevencijos, bet ir ligos simptomų mažėjimo prasme.

**Pirmosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.** Dvigubai aklą AIKT metaanalizės parodė, kad haloperidolis (Joy ir kt., 2004) ir chlorpromazinas (Thornley ir kt., 2004) reikšmingai labiau mažino simptomus bei gerino bendrą klinikinę būklę, palyginti su placebo. Šiuos rezultatus taip pat patvirtina ir keletas rekomendacijų (APA, 1997).

**Antrosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.** *Amisulpridas* (400–1000 mg/p.), vartojant jo šešis mėnesius, pozityviuosius simptomus ir bendrą psichopatologiją mažino panašiai kaip risperidonas (4–10 mg/p.) bei buvo geresnis atsakas į gydymą negu risperidono (Sechter ir kt., 2002). Panašūs rezultatai ir didesnis negatyviųjų simptomų sumažėjimas buvo pastebėti ir 12 mėn. trukusio dvigubai aklo AIKT, lyginusio amisulpridą (200–800 mg/p.) su haloperidoliu (5–20 mg/p.), metu (Colonna ir kt., 2000). Atliekant atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą su pacientais, kuriems vyravo negatyvioji simptomatika, amisulpridas mažomis dozėmis taip pat labiau mažino negatyviuosius simptomus (Speller ir kt., 1997). Dėl šių priežasčių amisulpridas pripažintas efektyvesniu kontroliuojant psichozės simptomus, gerinant gyvenimo kokybę ir socialinį funkcionalumą nei haloperidolis (Lecrubier ir kt., 2002). Be to, kitas AIKT atskleidė analogišką pagerėjimą lyginant amisulpridą su olanzapinu (Mortimer ir kt., 2004). Taigi yra įtikinamų įrodymų, kad amisulpridas gerina lėtinės schizofrenijos simptomus (A lygis).

6–12 mėn. trukmės AIKT metu *aripiprazolis* (15–30 mg/p.) geriau mažino simptomus nei placebo (Pigott ir kt., 2003) ir veikė panašiai efektyviai kaip haloperidolis (Kasper ir kt., 2003) ir olanzapinas (Kujawa ir kt., 2004) pozityviuosius simptomus, o, vartojant po 30 mg/p., ir negatyviają simptomatiką mažino šiek tiek geriau nei haloperidolis (Kasper ir kt., 2003). Taigi pakanka įrodymų, kad aripiprazolis yra efektyvus lėtinei schizofrenijai gydyti (A lygis).

**Klozapinas** ilgos trukmės (daugiau kaip 6 mėn.) AIKT metu labiau už haloperidolį mažino pozityviuosius simptomus (Kane ir kt., 2001), efektyvumas patvirtintas tolimesnių atvirų tyrimų metu (Essock ir kt., 1996a,b; Rosenheck ir kt., 1999a,b). Atviro vienerių metų trukmės tyrimo metu klozapinas pasirodė galįs daug geriau mažinti negatyviuosius simptomus nei PKA (Meltzer ir kt., 1989). Taigi yra pakankamai tyrimais pagrįstų klozapino efektyvumo, kai reikia mažinti lėtinės schizofrenijos simptomus, įrodymų (B lygis).

*Kvetiapinas* ilgalaikio gydymo atvirųjų tyrimų metu efektyviai mažino simptomus, tarp jų ir negatyviusius (Buckley, 2004; Cheer ir Wagstaff 2004; Kasper ir kt., 2004), ir pagal efektyvumą galėjo būti panašus į risperidoną (Mullen ir kt., 2001). Vis dėlto stokojama duomenų iš dvigubai aklą AIKT. Kol kas kvetiapino efektyvumo ilgalaikiam schizofrenijos gydymui įrodymai yra riboti (C lygis).

Pastebėta, kad *olanzapinas* (5–20 mg/p.), palyginti su haloperidoliu (5–20 mg/p.), labiau mažino pozityviusius simptomus (Tollefson ir kt., 1997). Be to, dveji išplėstiniai tyrimai parodė, kad jis veiksmingiau mažino negatyviusius simptomus, gerino gyvenimo kokybę ir socialinę veiklą (Revicki ir kt., 1999; Hamilton ir kt., 2000). Panašus poveikis pozityviems simptomams bei pranašumas mažinant negatyviusius simptomus buvo pastebėtas ir lyginant su risperidonu (dozės vidurkis 7 mg/p.) (Tran ir kt., 1997), tačiau šie duomenys, vertinant negatyviają simptomatiką, nebuvo patvirtinti vėlesnio 12 sav. trukmės tyrimo metu vartojant mažesnes risperidono dozes (Conley ir Mahmoud, 2001). Palyginti su flufenazinu, vartojant olanzapino labiau sumažėjo pozityvioji simptomatika bei bendra psichopatologija (Dossenbach ir kt., 2004). Taigi olanzapino efektyvumas gydant ilgą laiką įrodytas įtikinamai (A lygis).

*Risperidonas* pademonstravo lankstesnes dozavimo galimybes (Csernansky ir kt., 2002) ir panašų efektyvumą (Marder ir kt., 2003), palyginti su haloperidoliu, atliekant dvejus metus trukusį dvigubai aklą AIKT. Nelyginamojo atviro tipo tyrimo metu gydant pacientus po pirmojo psichozės epizodo mažomis risperidono dozėmis (<6 mg/p.) pasirodė, kad jis yra veiksmingas, gerai toleruojamas ir labai pagerėjusi sveikata jo vartojant išliko ilgiau nei vienerius gydymo metus (Huq ir kt., 2004). Taigi yra gerų risperidono efektyvumo gydant ilgą laiką įrodymų (A lygis).

Po 28 sav. trukmės AIKT *ziprazidonas* (80–160 mg/p.) panašiai mažino pozityviusius simptomus ir labiau mažino negatyviusius simptomus, palyginti su haloperidoliu (5–15 mg/p.) (Hirsch ir kt., 2002). Dvigubai aklo AIKT, lyginančio ziprazidoną su placebo, metu po vienerių gydymo metų nustatytas reikšmingas ziprazidono pranašumas gydant pacientus, kuriems dominuoja negatyvioji simptomatika (Arato ir kt., 2002). Taigi turima vidutinio stiprumo įrodymų, kad ziprazidonas yra efektyvus lėtine schizofrenija sergantiems pacientams gydyti ilgą laiką (B lygis).

*Zotepinas*, 26 sav. trukmės AIKT, palyginti su placebo, geriau veikė pozityviusius, tačiau ne negatyviusius simptomus (Cooper ir kt., 2000). Palyginti su haloperidoliu, zotepinas geriau nei haloperidolis mažino negatyviają simptomatiką (Barnas ir kt., 1992). Taigi zotepino efektyvumo lėtine schizofrenija sergantiems pacientams gydyti ilgą laiką įrodymai yra riboti (B lygis).

18 mėn. trukusio AIKT metu lyginant PKA perfenazino reliatyvų efektyvumą su įvairiais naujesniais antipsichotikais (CATIE tyrimas (angl. *Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness*)), laikas iki gydymo nutraukimo dėl bet kokių priežasčių (daugiausia nepakankamo efektyvumo ar šalutinių poveikių) buvo daug ilgesnis olanzapino (7,5–60 mg/p.) nei kvetiapino (200–800 mg/p.) ar risperidono (1,5–6 mg/p.) grupėse, tačiau ne perfenazino (8–32 mg/p.) ar ziprazidono (40–160 mg/p.) grupėje. Prieita išvadų, kad olanzapinas

yra efektyviausias vertinant vaisto nutraukimo aspektu, o tipinis neuroleptikas perfenazinas pasirodė panašus į kvetiapiną, risperidoną ir ziprazidoną (Lieberman ir kt., 2005). Vis dėlto tyrimo išvados gali būti kvestionuojamos dėl to fakto, kad rezultatai galėjo būti iškreipti, kadangi po atsitiktinės atrankos iš perfenazino grupės buvo pašalinti pacientai, kuriems pasireiškė vėlyvoji diskinezija. Dėl šios priežasties AKA pranašumas, palyginti su PKA (perfenazinu), galėjo būti įvertintas nepakankamai.

#### *Ilgo veikimo depo medikamentai*

Blogas ar nepakankamas gydymo antipsichotikais režimo laikymas yra viena pagrindinių problemų schizofreniją gydant ilgą laiką. Yra tiesioginis ryšys tarp dalinio bendradarbiavimo ir hospitalizacijos rizikos (Weiden ir kt., 2004). Ilgo veikimo depo antipsichotikų sukūrimas suteikė daug papildomų galimybių, ypač gydant prastai bendradarbiaujančius pacientus. Ilgo veikimo depo antipsichotikai dažniausiai būna sudaryti iš neurolepsinės medžiagos esterio aliejinio tirpalo, kurio injekuojama giliai į raumenis. Suleidus vaisto, jis lėtai skiriasi iš injekcijos vietos, tai leidžia palaikyti santykinai stabilią vaisto koncentraciją kraujyje gana ilgą laiką, injekcijas kartojant kas 2–4 sav. Depo formos vaistų trūkumai yra mažas vaisto skyrimo lankstumas su ištestu bei neaiškiu optimalios dozuotės parinkimo laiku, skausmo, edemos, niežulio, o kartais ir apčiuopiama darinio injekcijos vietoje rizika. Nepaisant minusų, kai kurie žmonės depo antipsichotikams teikia pirmenybę, palyginti su geriamąja forma, dažniausiai dėl jų vartojimo patogumo (Walburn ir kt., 2001) (A lygis).

Kol kas placebo kontroliuojamais tyrimais yra įrodyta tik flufenazino dekanato ir ilgo veikimo risperidono efektyvumas atkryčio prevencijai (Adams ir kt., 2001; Kane ir kt., 2003), kitų ilgo veikimo – depo formų efektyvumo įrodymais laikomas jų geriamųjų formų efektyvumas atkryčio prevencijai ilgalaikio gydymo metu, pvz., haloperidolio (Joy ir kt., 2004). Atliekant sisteminę apžvalgą nustatyta, kad pacientams, anksčiau vartojusiems išimtinai tik geriamuosius antipsichotikus, paskyrus medikamentų depo pavidalu, sumažėjo hospitalizacijų skaičius (Davis ir kt., 1994) (C lygis). Atlikus metaanalizę nenustatyta aiškių įrodymų, kad depo antipsichotikai patikimai skirtųsi nuo tipinių geriamųjų antipsichotikų lyginant pagal atkryčių dažnį, tyrimų dalyvių, anksčiau laiko iškritusių iš tyrimų, skaičių bei šalutinių poveikių (David ir Adams, 2001) (A lygis). Į šią metaanalizę buvo įtraukti tyrimai, trukę vos 6 sav., todėl jie gali neatspindėti visų ilgalaikio gydymo ilgai veikiančiais medikamentais aspektų. Ilgos veikimo trukmės depo medikamentai nepasizymėjo didesne EPS rizika, palyginti su tipiniais antipsichotikais. Tolimesni metaapžvalgos, nagrinėjusios 92 AIKT ir tyrusios penkis depo preparatus (flupentiksolio dekanatą, flufenazino dekanatą, haloperidolio dekanatą, pipotiazino palmitatą ir zuklopentiksolio dekanatą), rezultatai pateikė keletą ribotų įrodymų, rodančių, kad depo medikamentai, palyginti su tipiniais geriamaisiais antipsichotikais, gali turėti kai kurių pranašumų bendram funkcionavimui. Neaptikta įtikinamų įrodymų apie kurio nors depo medikamento pranašumą, nors kai kurie riboti duomenys rodo, kad zuklopentiksolio dekanatas susijęs su mažesne atkryčio rizika nei flupentiksolio dekanatas ar haloperidolio dekanatas. Be to, flufenazino dekanato vartojimas, palyginti su kitais depo medikamentais, gali būti

susijęs su didesne judesių sutrikimų rizika (vertinama pagal anticholinerginių vaistų vartojimą). Mažų dozių depo medikamentų vartojimas yra mažiau veiksmingas nei skiriant įprastomis dozėmis, tačiau skiriant didelėmis dozėmis efektyvumas nepadidėja.

Galėtų būti svarbios farmakokinetinės žinios gydant ilgą veikimo trukmės depo medikamentais, nes, net vartojant ir įprastas jų dozes, gali būti didelių vaisto koncentracijos plazmoje svyravimų skirtingiems žmonėms (kaip, pvz., haloperidolio dekanato atveju) (Altamura ir kt., 2003). Keičiant to paties neuroleptiko (pvz., haloperidolio) formą iš geriamosios į parenterinę, gali nebūti pasiekta panašaus koncentracijos plazmoje lygio. Tai gali nulemti ankstyvą atkrytį ar prastą atsaką į gydymą ilgo veikimo antipsichotikais (Altamura ir kt., 1990). Vaisto koncentracijos plazmoje nustatymas gali būti naudingas norint nuspėti ir paaiškinti nepageidaujamus šalutinius depo antipsichotikų poveikius (Altamura ir kt., 1985).

Ilgos veikimo trukmės risperidonas rekomendacijų rengimo metu buvo vienintelis atipinis depo formos antipsichotikas. Vaistas sukurtas vandeniniu pagrindu ir turi nemodifikuotą risperidono formą, įterptą į mikrosferas (mažas, mikroorganizmų suskaidomas polimerines ložas) ir gali būti injekuojamas kas dvi savaites. Dėl šio naujo mechanizmo intensyvus risperidono skyrimasis iš injekcijos vietos prasideda 3 sav. po pirmosios injekcijos ir nuolat laipsniškai atsipalaiduoja 4–6 sav. po pirmosios injekcijos (Harrison ir Goa, 2004). Turima įrodymų apie aiškų jo pranašumą, palyginti su placebo (Kane ir kt., 2003b) (C lygis), jokio patikimo skirtumo, palyginti su geriamuoju risperidonu, trumpos ir vidutinės trukmės AIKT duomenimis (Harrison ir Goa, 2004) (C lygis), ir ribotai įrodymų apie ilgalaikį efektyvumą iš vienerius metus trukusio atviro tyrimo, lyginusio dvi skirtingas ilgo veikimo risperidono dozes (25 ir 50 mg) (Fleischhacker ir kt., 2003). Vis dėlto vis dar trūksta ilgą trukmės tyrimų, lyginančių ilgo veikimo risperidoną su geriamaisiais antipsichotikais.

### *Ilgalaikio gydymo rekomendacijų santrauka*

Antipsichotikai stabilios ligos fazės metu labai sumažina atkryčio riziką ir yra primygtinai rekomenduojami. Medikamentas gydyti ilgą laiką turi būti parinktas bendru gydytojo ir paciento susitarimu, parinkimą pagrindžiant adekvačia informacija apie vaisto naudą ir šalutinių poveikių (NICE, 2002; APA, 2004). Jei galima ir reikia, šeimos nariai, artimieji ir, kai kuriais atvejais, advokatai taip pat turėtų būti įtraukti į sprendimo priėmimo procesą. Gydyti ilgą laiką turėtų būti skiriama antipsichozinio medikamento, kuriuo gydant galima pasiekti remisiją, kai šalutinių poveikių profilis yra palankiausias. Antipsichotiko dozės parinkimas stabilios fazės metu yra komplikotas daugiausia dėl to, kad kol kas nėra jokios taktikos, leidžiančios nustatyti minimalią veiksmingą dozę atkryčio prevencijai. Nėra įrodymų, kad didelės palaikomosios dozės (pvz., daugiau kaip 600 mg CPZ ekvivalento pirmosios kartos antipsichotikams) yra veiksmingesnės atkryčio prevencijai nei įprastos dozės. Pacientams po pirmojo psichozės epizodo pakanka mažesnių dozių nei pakartotiniiais epizodais sergantiems pacientams. Turėtų būti parinkta mažiausia dozė, kurią skiriant pageidaujama, kad neatsirastų jokių šalutinių poveikių, atkryčio rizika būtų optimaliai sumažėjusi ir, jei dar yra simptomų, būtų optimizuotas jų slopinimas. Reikia stebėti pacientus, ar neatsiranda

šalutinių poveikių, ir, esant reikalui, koreguoti farmakoterapiją. Antrosios kartos antipsichotikai buvo panašiai veiksmingi ar veiksmingesni atkryčio prevencijai ir ligos simptomams mažinti, palyginti su PKA (turima duomenų apie specifinių vaistų skyrimą laikotarpiu iki 2 m.). Dėl mažesnės EPS, ypač vėlyvosios diskinezijos, rizikos, daugelio tyrimų metu pastebėto geresnio efektyvumo gydant negatyvius, kognityvinius ir depresinius simptomus ir bent jau ne blogesnio (o kai kuriais atvejais ir geresnio, pvz., risperidono ar olanzapino) efektyvumo atkryčio prevencijai bei gydant ilgą laiką pirmenybė turėtų būti teikiama antrosios kartos antipsichotikams (NICE, 2002). Jei yra gera simptomų kontrolė ir nėra sunkių šalutinių poveikių, tipinio antipsichotiko keitimas atipiniu nerekomenduojamas (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004), nors su pacientu turėtų būti aptartas galimas vėlyvosios diskinezijos išsivystymo rizikos sumažėjimas pakeitus gydymą atipiniu antipsichotiku. Nenutrūkstanto vaisto skyrimo taktika pasirodė pranašesnė už pertraukiamą gydymą, o nepertraukiamas geriamosios antipsichotiko formos skyrimas yra geresnis už kitokias gydymo taktikas. Visais atvejais reikia stebėti, ar neatsiranda prodrominių atkryčio ženklų, o, jam gresiant, – koreguoti dozę. Pasiekus stabilią remisiją ar atsiradus svarių priežasčių, dėl kurių negalima tęsti tolimesnio ilgalaikio gydymo (pvz., kai nėra paciento pritarimo), galima mėginti taikyti: atkryčio prevenciją pertraukiamu režimu arba stebint prodromo simptomus, taikyti ankstyvąją intervenciją, ypač pacientams po pirmojo psichozės epizodo, kai palanki prognozė. Laikantis šios taktikos svarbu, kad pacientai patys pastebėtų pavojingų požymių atsiradimą, pvz., keisdami informaciją savitarpio pagalbos grupėse.

Atipinių ilgo veikimo ar tipinių depo preparatų injekcijos turėtų būti pasirenkamos, kai pacientas pats pageidauja tokio gydymo dėl patogumo, arba kaip dalis gydymo plano tais klinikiniais atvejais, kai ypač svarbu, kad pacientas vartotų vaistų (D lygis). Pasireiškę šalutiniams poveikiams, aptarus su pacientu, galima skirti mažų dozių depo medikamentų, jei geriamųjų medikamentų jau buvo pridėta atsiradus prodrominiams atkryčio požymiams (D lygis). Optimaliam atkryčio prevencijos efektyvumui pasiekti depo preparatų turi būti skiriama įprastomis rekomenduojamomis dozėmis ir intervalais (A lygis). Geroje klinikinėje praktikoje patartina prieš skiriant depo medikamento paskirti nedideles bandomąsias to paties vaisto dozes, kad būtų išvengta netikėtų sunkių šalutinių poveikių. Kol kas dar trūksta atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, lyginančių tipinių neuroleptikų depo formas su atipinių neuroleptikų ilgo veikimo injekuojamosiomis formomis. Šiuo metu manoma, kad atipinių neuroleptikų privalumais pasižymi ir jų ilgo veikimo injekcijų formos vaistai.

### **Tam tikri ilgalaikio gydymo ypatumai**

#### *Negatyvieji simptomai*

Negatyvieji simptomai gali dažniau dominuoti ilgai sergant schizofrenija ir yra svarbesni ligos baigtims nei pozityvieji simptomai. Renkantis tolimesnę terapijos strategiją, negatyviąją simptomatiką svarbu suskirstyti į pirminius negatyvius simptomus ir antrinius negatyvius simptomus, atsiradusius dėl pozityviųjų simptomų (pvz., socialinė izoliacija dėl paranoidinių idėjų), EPS (pvz., neuroleptikų indukuota akinezija), depresijos simptomų (pvz., rezidualinė ar farmakogeninė depresija) ar aplinkos veiksmų (pvz., nepakankami

socialiniai ryšiai dėl hospitalizmo) (Carpenter ir kt., 1985). Schizofrenijos gydymas, dominuojant negatyviesiems simptomams, aprašytas kitur (žr. šių rekomendacijų I dalyje: ūminis schizofrenijos gydymas, Falkai ir kt., 2005). Deja, dauguma tyrimų buvo atliekama su ligoniais, sergančiais ūmine psichoze, kurių klinikoje vyravo pozityvieji ir negatyvieji simptomai; dėl to negatyviųjų simptomų sumažėjimas bent jau iš dalies gali būti interpretuojamas kaip antrinių negatyviųjų simptomų sumažėjimas (Moller, 2003). Svarbūs negatyviųjų simptomų ilgalaikio gydymo veiksmingumo aspektai pakartotinai pateikiami šiame skyrelyje.

*Pirmosios kartos antipsichotikų (PKA) veiksmingumas.* Daugumos ilgalaikių tyrimų metu pastebėtas negatyviųjų simptomų sumažėjimas vartojant PKA, tačiau pagrindinis tyrimų dėmesys buvo skirtas pozityviesiems simptomams (Davis ir kt., 1989; Dixon ir kt., 1995) (*A lygis*). Nebuvo atlikta tyrimų su pacientais, kuriems dominuotų negatyvieji simptomai, kad būtų palygintas PKA ir placebo.

*Antrosios kartos antipsichotikų (AKA) veiksmingumas.* Atlikus metus trukusį dvigubai aklą atsitiktinės atrankos palai-komojo gydymo tyrimą, taikant lankstų dozavimą, nustatyta, kad *amisulpridas* nulėmė reikšmingesnį negatyviosios simptomatikos sumažėjimą, palyginti su haloperidoliu (Colonna ir kt., 2000). Atsitiktine atranka paremtas dvigubai aklas ilgos trukmės tyrimas, pasirinkus pacientus, kuriems vyravo negatyvieji simptomai, lygino šešis amisulprido dozes dydžius su haloperidoliu. Po vienerių metų gydymo nustatytas geresnis amisulprido poveikis (Speller su kt., 1997), tačiau nenustatyta didelio negatyviųjų simptomų sumažėjimo. Papildomai du trumpalaikiai AIDA tyrimai atskleidė geresnį amisulprido efektyvumą, palyginti su placebo, gydant negatyvius simptomus grupėje pacientų, varginamų vyraujančių negatyviųjų simptomų (Palliere-Martinot ir kt., 1995; Danion ir kt., 1999). Trijų mažų AIDA tyrimų metu palyginus amisulpridą su placebo gydant pacientus, kuriems vyravo negatyvieji simptomai (Pichot ir Boyer 1989; Speller ir kt., 1997), buvo nustatytas palankesnis amisulprido veikimas, tačiau skirtumas statistiškai nepatikimas. Nepaisant to, remiantis placebo kontroliuotais tyrimais, galima teigti, kad ilgai vartojant 50–300 mg/p. dozėmis (*A lygis*), amisulpridas veiksmingai mažina negatyvius simptomus.

6 mėn. trukmės placebo kontroliuotas AIDA tyrimas parodė, kad *aripiprazolis* geriau mažina negatyvius simptomus (Pigott ir kt., 2003). Bendri dviejų 52-jų sav. trukmės AIDA tyrimų, kurių metu buvo lyginamas aripiprazolis (30 mg/p.) ir haloperidolis (10 mg/p.), duomenys atskleidė aripiprazolio pranašumą, palyginti su haloperidoliu, mažinant negatyvius simptomus (Kasper ir kt., 2003). Apskritai, nors ir yra ilgalaikio gydymo kurso efektyvumo įrodymų gydant negatyvius simptomus (*A lygis*), tikslų duomenų apie pacientų, kuriems vyrauja negatyvieji simptomai, gydymą aripiprazoliu nėra.

Atlikus atvirus trumpalaikius nelyginamuosius tyrimus su gydymui atspariais pacientais, sergančiais ilgalaikėje lėtine schizofrenija su daugiau ar mažiau vyraujančiais negatyviaisiais simptomais, buvo nustatyta, kad *klozapinas* yra veiksmingas (Meltzer ir kt., 1989; Lindenmayer ir kt., 1994); dvigubai aklo tyrimo metu buvo pranašesnis už chlorpromaziną (Kane ir kt., 1988); vieno tyrimo metu buvo nereikšmingai geresnis už halo-

peridolį (Breier ir kt., 1994); kliniškai nedaug pranašesnis buvo neseniai atlikus trumpalaikį dvigubai aklą multipalyginamąjį tyrimą (Volavka ir kt., 2002). Atviras perspektyvusis 6 mėn. trukmės tyrimas (Spivak ir kt., 2003) ir dvigubai aklas 12 mėn. trukmės tyrimas (Rosenheck ir kt., 1998) parodė klozapino pranašumą, palyginti su haloperidoliu, mažinant negatyvius simptomus. Atlikus metaanalizę nustatytas nedidelis klozapino pranašumas, palyginti su PKA, gydant negatyvius simptomus (Wahlbeck ir kt., 1999), kita metaanalizė parodė klozapino pranašumą, įvertinus jo poveikį gydymui atspariems pacientams (Chakos ir kt., 2001). Abi analizės daugiausia apėmė trumpalaikius tyrimus. Apibendrinant galima teigti, kad, nors ir yra klozapino veiksmingumo, gydant negatyvius simptomus (*A lygis*), įrodymų, tačiau trūksta duomenų apie jo poveikį pacientams, kuriems vyrauja negatyvieji simptomai, ir mažai patirties gydant negatyvius simptomus ilgą laiką.

24 sav. trukmės tyrimo metu *olanzapinas* pasirodė veiksmingas gydant negatyvius simptomus, tačiau, vertinant poveikį negatyviesiems simptomams, nenustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp olanzapino ir haloperidolio (Hamilton ir kt., 1998). Ūminės ligos fazės tyrimų analizė parodė, kad daugelis negatyviosios simptomatikos pokyčių negali būti paaiškinti kitomis priežastimis (pozityviųjų simptomų, depresijos, EPS nykimu) (Tollefson ir kt., 1997). Vienas 28 sav. trukmės AIDA tyrimas parodė, kad olanzapinas (vidutinė paros dozė – 17,2 mg) geriau veikė negatyvius simptomus, palyginti su risperidonu (vidutinė paros dozė – 7,2 mg) (Tran ir kt., 1997). Taigi, nors ir esama jo veiksmingumo įrodymų gydant negatyvius simptomus (*A lygis*), tikslų duomenų apie olanzapino poveikį pacientams, kuriems vyrauja negatyvieji simptomai, nėra, o esama negatyviųjų simptomų ilgalaikio gydymo patirtis – ribota (*B lygis*).

Ūminės fazės AIDA tyrimo metu *kvetiapinas*, palyginti su placebo, daug labiau mažino negatyvius simptomus (Arvanitis ir kt., 1997; Small ir kt., 1997). Atvirų ilgalaikio gydymo tyrimų duomenimis, vartojant kvetiapino silpnėjo simptomai, jis buvo veiksmingas, taip pat veikė ir negatyvius simptomus (Buckley, 2004; Cheer ir Wagstaff, 2004; Kasper ir kt., 2004), buvo tiek pat efektyvus, palyginti su kitais vaistais, pvz., risperidonu (Mullen ir kt., 2001). Apskritai kvetiapino veiksmingumo įrodymų ilgą laiką gydant negatyvius simptomus nėra pakankamai (*C lygis*).

Palai-komojo gydymo metu *risperidonas* labiau nei haloperidolis veikė negatyviają simptomatiką (Csernansky ir kt., 2002) ir buvo veiksmingesnis už olanzapiną (Tran ir kt., 1997). Atlikta šešių dvigubai aklų ūminės fazės AIDA tyrimų, lyginusių risperidoną su PKA, duomenų metaanalizė parodė, kad gydant risperidonu negatyvieji simptomai daug labiau sumažėjo (Carman ir kt., 1995). Esama risperidono veiksmingumo gydant negatyviają simptomatiką įrodymų atlikus daugialypius atvirus ilgos trukmės tyrimus. Apibendrinant galima teigti, kad esama įrodymų apie risperidono veiksmingumą gydant negatyvius simptomus (*B lygis*), tačiau nėra pakankamo patyrimo gydant pacientus, kuriems dominuoja negatyvieji simptomai.

Buvo atliktas dvigubai aklas atsitiktine atranka paremtas didelės apimties metų trukmės tyrimas su pacientais, sergančiais lėtine schizofrenija su ryškiais negatyviaisiais simptomais. Tyrimo pabaigoje *ziprazidonas*, palyginti su placebo, daug la-

biau (dozavimas – 40, 80 ir 160 mg/p.) mažino negatyviusius simptomus (Arato ir kt., 2002). Taigi galima teigti, kad esama tam tikrų jo veiksmingumo įrodymų, ilgai gydant pacientus, kuriems dominuoja negatyvioji simptomatika (*C lygis*).

Ūminės fazės AIDA tyrimas nenustatė, kad *zotepinas* stabiliai veiksmingai gerintų negatyviusius simptomus, palyginti su PKA (Moller, 2003). Placebu kontroliuojant atliktas tyrimas su pacientais, kuriems dominavo negatyvieji simptomai, neįrodė zotepino veiksmingumo (Moller ir kt., 2004). Atkryčio prevencijos AIDA tyrimas per 26 sav. neatskleidė jokių reikšmingesnių skirtumų, palyginti su placebo, veikiant negatyviają simptomatiką (Cooper ir kt., 2000). Apibendrinant galima teigti, kad nėra jokių efektyvumo įrodymų, zotepinu ilgą laiką gydant negatyviusius simptomus pacientams, kuriems dominuoja negatyvioji simptomatika.

*Antidepresantų veiksmingumas.* Pacientams, kuriems vyrauja negatyvioji simptomatika, antidepresantų skiriama papildomai prie gydymo atipiniais antipsichotikais (APA, 2004). Tokios gydymo strategijos vaidmuo tebėra neaiškus, kadangi paskelbti tyrimai (dauguma jų atlikta su selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI)) yra prieštaringi ir stokoja metodologinių standartų (Siris, 2003; Moller, 2004b). Ankstesni AIDA tyrimai parodė, kad, pavyzdžiui, prie ilgo veikimo PKA papildomai skiriamas imipraminas gali palengvinti negatyviusius simptomus stabilios psichikos būklės ambulatoriškai gydomiems pacientams (Siris ir kt., 1991). Gydant maprotilinu dvigubai aklo palyginamojo tyrimo metu nenustatyta jokių reikšmingesnių skirtumų (Waehrens ir Gerlach, 1980). Iš šešių placebo kontroliuotų SSRI poveikio negatyviesiems simptomams tyrimų vieno metu nustatyta vidutinis teigiamas fluoksetino (20 mg/p.), papildomai skirto prie ilgo veikimo antipsichozinio preparato, poveikis (Goff ir kt., 1995), kitas nustatė reikšmingai pranašesni fluoksetino poveikį negatyviesiems simptomams (Spina ir kt., 1994), likę keturi nenustatė jokių SSRI pranašumų, palyginti su placebo, skiriant pacientams fluoksetino kartu su klozapinu (Buchanan ir kt., 1996), ir fluoksetinu (Arango ir kt., 2000), citalopramu (Salokangas ir kt., 1996) ar sertraliniu (Lee ir kt., 1998) papildant gydymą PKA. Keturių kontroliuojamų papildomo gydymo fluoksetinu (100 mg/p.) tyrimų metu gauti teigiami rezultatai (Silver ir Nassar, 1992; Silver ir Shmugliakov, 1998; Silver ir kt., 2000, 2003), o, antipsichozinį gydymą papildžius maprotilinu (100 mg/p.), nenustatyta jokių teigiamų pokyčių (Silver ir Shmugliakov, 1998). Dvigubai aklas placebo kontroliuotas mirtazapino tyrimas po 6 sav. parodė, kad negatyvieji simptomai labai sumažėjo (Berk ir kt., 2001). Ir priešingai, reboksetinas (8 mg/p.) neturėjo poveikio negatyviesiems simptomams, tai parodė dvigubai aklas placebo kontroliuotas tyrimas (Schutz ir Berk, 2001).

Apskritai negatyviųjų schizofrenijos simptomų gydymo antidepresantais veiksmingumo įrodymų nepakanka (*C lygis*), ypač turint omenyje faktą, kad kai kuriais atvejais nelengva depresijos simptomų sumažėjimą atskirti nuo negatyviųjų simptomų sumažėjimo. Kadangi dauguma tyrimų atlikta su PKA, gali būti, jog, tiriant antros kartos antipsichotikus, bus gauti kitokie duomenys, nors ši galimybė abejotina (APA, 2004).

*Kitų preparatų veiksmingumas.* Ankstesni pranešimai teigia, kad, antipsichozinį gydymą papildžius ličiu, negatyvieji simptomai specifiškai sumažėja (Small ir kt., 1975; Growe ir

kt., 1979), tačiau naujesnieji tyrimai ir metaanalizės šio teiginio nepatvirtina (Leucht ir kt., 2004). Yra duomenų, kad negatyvieji simptomai mažėja, pridėjus glutamaterginių preparatų, pvz., d-cikloserino (Moler, 2003; APA, 2004), ar skyrus d-serino derinį su PKA ar risperidonu (Tsai ir kt., 1998). Nepakanka duomenų apie gydymo papildymą estrogenais ar kognityvines funkcijas gerinančiais preparatais, tačiau bandomieji tyrimai skelbia palankius rezultatus (Moler, 2003).

*Rekomendacijos.* Esant poreikiui ilgai gydyti negatyviusius simptomus, pirmenybę vertėtų skirti AKA (*A lygis*). Atipiniais preparatais gydant ligonius, kuriems vyrauja negatyvieji simptomai, pranašesnis buvo amisulpridas (*A lygis*), tačiau ilgalaikio gydymo patirtis ribota. Esant nepakankamam atsakui, gydymo papildymas SSRI (*B lygis*), mirtazapinu (*C lygis*) gali turėti palankų poveikį. Skiriant SSRI, būtina atidžiai įvertinti farmakokinetinę tarpusavio sąveiką. Papildoma terapija glutamaterginiais preparatais ar estrogenais turėtų būti vertinama tik kaip eksperimentinė.

### *Kognityviniai simptomai*

Neurokognityviniai sutrikimai pripažinti svarbiu, gal net svarbiausiu schizofrenijos požymiu. Kognityvinis funkcionavimas yra tiek specifinė, tiek globali schizofrenijos pasekmė, ir kognityviniai sutrikimai lemia reikšmingus paciento funkcinės būklės skirtumus (Green, 1996). Skelbiama, kad AKA yra palankesni kognityvinėms funkcijoms nei PKA, tačiau daugelio klinikinių tyrimų metu schizofrenijos kognityvinių funkcijų sutrikimo vertinimo metodika buvo nepakankama (Harvey ir Keefe, 2001). Neurokognityvinių sutrikimų gerinimas laikomas pagrindiniu ilgalaikio gydymo tikslu, ypač pastaraisiais metais.

*Pirmosios ir antrosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.* Daugelis apžvalgų ir tyrimų praneša, kad PKA turėjo nedidelį poveikį pažinimo funkcijoms (Cassens ir kt., 1990; Sharma 1999), tuo tarpu neadekvačiai didelės dozės, kartu su sunkesniais EPS ar drauge skiriamais anticholinerginiais vaistais, galėjo turėti negatyvų poveikį pažinimo funkcijoms. Tyrimų, lyginusių PKA poveikį su placebo ar nelyginusių su jokia vaistu, metaanalizė parodė, kad PKA turėjo nuo lengvo iki vidutinio poveikio, sukėlusio įvairius kognityvinius sutrikimus (Moshara ir Goldberg, 2004). 20 klinikinių tyrimų (11 – keičiant vaistus, 4 – palyginamieji, atsitiktinės atrankos, atviri ir 5 – atsitiktinės atrankos, dvigubai akli tyrimai) metaanalizė parodė AKA pranašumą gerinant pagrindines kognityvines funkcijas, palyginti su PKA (Harvey ir Keefe, 2001) (*A lygis*). Poveikis kai kurioms kognityvinėms funkcijoms iš dalies pasitvirtino atlikus dvigubai aklą atsitiktinės atrankos tyrimą, lyginusį olanzapino, risperidono, klozapino ir haloperidolio poveikį pacientams, kuriems gydymas tipiniais antipsichotikais buvo nepakankamai veiksmingas (Bilder ir kt., 2002). Sisteminė apžvalga parodė geresnį teigiamą poveikį neurokognityvinėms funkcijoms tiems pacientams, kurie buvo gydyti AKA (klozapinu, risperidonu, olanzapinu, kvetiapinu ir zotepinu), palyginti su PKA, nors pavienių tyrimų rezultatai buvo prieštaringi, taip pat pasitaikė nemažai metodologinių trūkumų (Weiss ir kt., 2002). Be to, atsitiktinės atrankos dvigubai aklas tyrimas, palyginęs ūminę psichoze susirgusiems pacientams prieš tai skirtą gydymą (dažniausiai haloperidoliu ar risperidonu) su olanzapino ar ziprazidono poveikiu, parodė pastarųjų kognityvines funkcijas gerinantį poveikį (Harvey ir kt., 2004).

Priešingai nei aukščiau pateikti duomenys, dvejų metų atsitiktinės atrankos dvigubai aklo tyrimo metu nenustatyta, kad neurokognityvinius sutrikimus risperidonas (6 mg/p.) gerintų labiau nei mažos haloperidolio dozės (5 mg/p.) (Green ir kt., 2002). Atsitiktinės imties dvigubai aklo pirmo epizodo psichozės tyrimo metu paaiškėjo, kad olanzapinas (vidutinė dozė – 9,6 mg/p.) yra tik nedaug pranašesnis už mažas haloperidolio dozes (vidutiniškai 4,6 mg/p.), veikiant neurokognityvinius sutrikimus (Keefe ir kt., 2004).

**Rekomendacijos.** Schizofrenija sergantys pacientai, kuriems pasireiškia kognityviniai sutrikimai, gydomi AKA, patiria bent jau vidutiniškai teigiamą poveikį kognityvinėms funkcijoms, palyginti su PKA (*A lygis*), nors kai kurie tyrimai pateikia prieštarigus duomenis. Prieš skiriant AKA (siekiant pagerinti neurokognityvines funkcijas) būtina atsižvelgti į vartojamus papildomus medikamentus, prieš tai skirtą gydymą ir PKA dozes.

#### *Depresijos simptomai*

Depresijos simptomai gali pasireikšti visose schizofrenijos fazėse, ypač kaip rezidualinė depresija, ir gali nulemti liekamuosius schizofrenijos simptomus, tuo tarpu schizofrenija su drauge pasireiškiančia depresija sergančių pacientų dalis svyruoja nuo 7 iki 75 proc. (Siris, 2000). Depresijos simptomus būtina atskirti nuo antipsichozinių preparatų sukeltų šalutinių poveikių (tarp jų vaistų indukuotos disforijos, akinezijos ir akatizijos) ir pirminių negatyviųjų schizofrenijos simptomų (APA, 2004). Dalis PKA (pvz., tioridazinas) (Dufresne ir kt., 1993) ir AKA yra aprašyti kaip veiksmingai gydantys depresinius schizofrenijos simptomus. Pasiūlyta nuomonė, kad šiuo aspektu AKA yra pranašesnis už PKA, tačiau būtina pažymėti, kad įrodymų nepakanka (Tollefson ir kt., 1998; Peuskens ir kt., 2000; Moller, 2005a,b).

Papildomas gydymas antidepresantais, šalia antipsichotikų, yra indikuotinas, kai simptomai atitinka didžiosios depresijos epizodo kriterijus arba yra tokie stiprūs, jog sukelia didelę negalią (pvz., pasireiškia suicidinės mintys) ar sutrikdo funkcionavimą (DGPPN, 1998; APA, 2004; Moller, 2005c). Tricikliai antidepresantai (TCA) pirmiausia buvo tiriami rezidualinei depresijai gydyti (Siris ir kt., 2000) (*B lygis*). Pastebėta, jog SSRI bei serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai gali būti naudingi gydant depresiją schizofrenijos atveju (Siris, 2000) (*B lygis*). Nepaisant to, vienas AIDA tyrimas nenustatė didesnio sertralino pranašumo, palyginti su placebo, ir nustatė stiprų atsaką į placebo (Addington ir kt., 2002). Nedidelis AIDA tyrimas palygino sertralina ir imipramina, esant popsichozinei rezidualinei depresijai, ir atskleidė pastebimą veiksmingumą, greitesnį sertralino atveju (Kirli ir Caliskan, 1998). Nedaug tyrimų nagrinėjo antidepresantų poveikį pacientams, gydomiems AKA, dėl to jų, kaip papildomų antidepresinių preparatų, galimybes nėra lengva įvertinti. Išrašant receptus, antidepresantų skiriama tokiomis pačiomis dozėmis, kaip gydant sunkią depresiją (APA, 2004). Taip pat egzistuoja potenciali farmakokinetinė tam tikrų antipsichozinių preparatų tarpusavio sąveika; pavyzdžiui, SSRI (tokie kaip fluoksetinas, paroksetinas ir fluvoxaminas) yra citochromo P450 enzimų inhibitoriai ir todėl didina antipsichotiko koncentraciją kraujyje. Ir atvirkščiai, kai kurių antidepresantų koncentracija gali padidėti, papildomai paskyrus antipsichozinių medikamentų.

**Rekomendacijos.** Kai depresijos simptomai atitinka didžiosios depresijos kriterijus, indikuotina prie antipsichotikų papildomai skirti antidepresantų. Antidepresiniai preparatai, pvz., SSRI, serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai ar tricikliai antidepresantai (TCA) veiksmingai gydo depresiją sergant schizofrenija (*B lygis*) ir turėtų būti pasirenkami, atsižvelgiant į depresijos simptomus (pvz., gretutinę ažitaciją ir nemigą, ar apatiją ir energijos praradimą), farmakologinę tarpusavio sąveiką ir svarbius šalutinius poveikius.

#### *Gyvenimo kokybė*

Gydant schizofreniją, be psichopatologijos ir socialinių funkcijų pagerinimo, vienas iš pagrindinių tikslų turi būti ir subjektyvios pacientų savijautos bei gyvenimo kokybės optimizavimas. Kadangi iki šiol nėra darnaus sutarimo gyvenimo kokybės termino klausimu, šis apibrėžimas savo esme yra subjektyvus. Siekiant įvertinti neuroleptikais gydomų pacientų gyvenimo kokybės aspektus, buvo sukurta nemaža įvairių metodų (pvz., Subjektyvi geros savijautos gydant neuroleptikais skalė (angl. *Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment scale*, SWN), Gyvenimo kokybės skalė (angl. *Quality of Life scale*, QLS), Ligos poveikio skalė (angl. *Sickness Impact Profile*, SIP), Trumpa sveikatos apklausos forma (angl. *Short Form 36 Health Survey*, SF-36)). Iki šiol tik keli atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai pateikė duomenų apie antipsichotikų įtaką gyvenimo kokybei. Taikomi skirtingi vertinimo instrumentai neleidžia tinkamai atlikti patikimos palyginamosios analizės (Awad ir Voruganti, 2004).

**Pirmosios kartos ir antrosios kartos antipsichotikų veiksmingumas.** Atsitiktinių imčių atviras tyrimas parodė, kad, gydant *amisulpridu*, Gyvenimo kokybės (QLS) socialinio funkcionavimo skalės rezultatai reikšmingai pagerėjo, palyginti su gydymu haloperidoliu ar placebo (Saleem ir kt., 2002). Atsitiktinių imčių atviro tyrimo, lyginusio amisulpridą ir haloperidolį, rezultatai – panašūs (Colonna ir kt., 2000). Dvigubai aklo 16-os sav. trukmės tyrimo metu amisulpridas pagal Gyvenimo kokybės skalės (QLS) rezultatus pagerino pacientų būklę daug labiau nei haloperidolis (Carriere ir kt., 2000). Nenustatyta jokio gyvenimo kokybės pagerėjimo skirtumo, palyginus amisulpridą ir olanzapiną 6-į mėn. trukmės atsitiktinių imčių dvigubai aklo tyrimo metu (Mortimer ir kt., 2004).

Atviras tyrimas, lyginęs klozapino ir PKA poveikį gydymui atspariems pacientams, nustatė panašų gyvenimo aspektų kokybės pagerėjimą (Essock ir kt., 1996b). Atsitiktinės atrankos, dvigubai aklas su paskesniu 1 m. stebėjimo laikotarpiu tyrimas nustatė, kad gydymui atsparių pacientų gyvenimo kokybė (pagal QLS) labiau pagerėjo gydant klozapinu, palyginti su haloperidoliu; taip pat jie geriau bendradarbiavo ir buvo labiau linkę dalyvauti reabilitacijos programose (Rosenheck ir kt., 1997, 1998, 1999b).

Atsitiktine atranka paremta dvigubai aklo ūminės fazės 24 sav. tyrimo metu nustatyta, kad vidutinėmis (7,5–12,5 mg/p.) ar didelėmis (10–20 mg/p.) *olanzapino* dozėmis gydytoje grupėje gyvenimo kokybė pagal QLS smarkiai pagerėjo, palyginti su haloperidolio ir placebo grupėmis (Hamilton ir kt., 1999). Šis rezultatas pasikartojė dviejų atsitiktinės atrankos dvigubai aklo daugiacentrių tyrimų su ilgos trukmės stebėjimo faze metu, kai olanzapinu gydytų pacientų gyvenimo kokybė (pagal QLS, SF-36) ūminės fazės metu labai pagerėjo, palyginti su halo-

peridoliu, ir toliau gerėjo stebėjimo fazės metu (Revicki ir kt., 1999; Hamilton ir kt., 2000). Kitas atsitiktine atranka paremtas dvigubai aklas 12 mėn. trukmės tyrimas, priešingai – nenustatė jokio olanzapino pranašumo, palyginti su haloperidoliu (Rosenheck ir kt., 2003). Neseniai atlikto atsitiktinių imčių dvigubai aklo daugiacentrio tyrimo metu nustatyta, kad olanzapinas nebuvo silpnesnis už klopaziną gyvenimo kokybės pagerėjimo atžvilgiu (pagal Miuncheno Gyvenimo kokybės matmenų sąrašą (angl. *Munich Quality of Life Dimension List*, MLDL)) (Naber ir kt., 2005). Vyresnio amžiaus schizofrenija sergančių pacientų gydymą PKA pakeitus olanzapinu, atsakas į gydymą buvo geresnis nei tų, kurie buvo pradėti gydyti risperidonu, – tai parodė psichologinis PSO (Pasaulinės sveikatos organizacijos) Gyvenimo kokybės skalės (trumposios) rodmuo, atlikus atsitiktinių imčių atviro žymėjimo tyrimą (Ritchie ir kt., 2003). 30 sav. trukmės atsitiktine atranka paremto dvigubai aklo tyrimo metu nustatyta, kad olanzapinu gydytų pacientų gyvenimo kokybė (pagal QLS, SF-36) kai kuriais aspektais pagerėjo daug reikšmingiau nei gydytų risperidonu (Gureje ir kt., 2003).

Profiliuoti duomenys parodė, kad kvetiapienas labiau gerino gyvenimo kokybę, palyginti su PKA, o ilgalaikis vaistų pakeitimo tyrimas parodė panašų gyvenimo kokybės pagerėjimą vartojant kvetiapiną, risperidoną ir olanzapiną (Awad ir Voruganti, 2004).

Atsitiktinių imčių dvigubai aklo tyrimo metu nustatyta, kad gyvenimo kokybė pagerėjo panašiai (įvertinus QLS) schizofrenija sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi *risperidonu* ir olanzapinu, palyginti su pradiniais duomenimis (Tran ir kt., 1997). Kaip nustatyta atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu įvertinus SF-36 ir QLS, risperidonu gydytų pacientų gyvenimo kokybė pagerėjo daug reikšmingiau nei gydytų PKA (Mahmoud ir kt., 1999). Viengubai aklas natūralistinis tyrimas, kurio metu PKA pacientams buvo pakeisti risperidonu, olanzapinu ar kvetiapienu, per vienerių metų stebėjimo periodą parodė didelius teigiamus pokyčius kai kuriais gyvenimo kokybės aspektais (Voruganti ir kt., 2002). Jokių pastebimų subjektyvios gyvenimo kokybės pokyčių skirtumų nepastebėta atliekant dvigubai aklą tyrimą, lyginusį flupentiksoli ir risperidoną, tačiau flupentiksolio grupėje reikšmingai pagerėjo sugebėjimas susidoroti su stresu, ko nors pasiekti ir atsipalaiduoti (Hertling ir kt., 2003).

Kaip teigia atviras profilinis mažos imties tyrimas, *zotepinas* pagerino gyvenimo kokybę (pagal MLDL) labiau nei PKA, bet silpniau nei klopazinas ir risperidonas (Franz ir kt., 1997). Stipriau nei placebo pagerino gyvenimo kokybę (pagal SF-36) 8 sav. trukmės atsitiktinių imčių dvigubai aklo tyrimo metu (Moller ir kt., 2004). Ilgos trukmės tyrimų, vertinančių zotepino poveikį gyvenimo kokybei, nėra.

**Rekomendacijos.** Nors dalies tyrimų duomenys negalutiniai ir prieštaringi, aiškiai matoma tendencija, kad gyvenimo kokybę amisolpridas (*B lygis*), klopazinas, olanzapinas ir risperidonas (*A lygis*), zotepinas (*B lygis*) ir kvetiapienas (*C lygis*) gerina labiau nei PKA. Duomenys apie ilgos trukmės gydymo poveikį gyvenimo kokybės parametrams yra gauti vartojant amisolpridą (*B lygis*), klopaziną, olanzapiną ir risperidoną (*A lygis*), labai riboti vartojant kvetiapiną (*C lygis*). Apibendrinant galima teigti, kad minėti tyrimai gali būti papildomas argumentas rinktis AKA, atsižvelgiant į poveikį gyvenimo kokybei.

### Kitos biologinio gydymo strategijos

#### *Elektrokonvulsinė terapija (EKT)*

Elektrokonvulsinės terapijos įvertinimas, procedūros taikymas ir veiksmingumas buvo aprašyti anksčiau (žr. I šių rekomendacijų dalį: ūminės schizofrenijos gydymas, Falkai ir kt., 2005). Nors duomenys, gauti tiriant pacientus, sergančius depresija, leidžia teigti, kad vienpusis ir, ko gero, bifrontalinis elektrodo uždėjimas gali būti siejamas su mažesniu šalutiniu kognityviniu poveikiu ir kad vienpusio elektrodo uždėjimo poveikis gali priklausyti nuo to, koku laipsniu stimulo intensyvumas viršija priepuolio slenkstį, nėra aišku, kiek šiuos stebėjimų duomenis galima pritaikyti schizofrenija sergantiems pacientams (APA, 2004). Vienos metaanalizės duomenys apie EKT poveikį schizofrenija sergantiems pacientams tvirtina, kad vien tik antipsichozinis gydymas lemia geresnę trumpalaikę baigtį nei vien tik EKT (APA, 2001; Tharyan ir Adams, 2004) (*A lygis*). Taip pat esama duomenų iš mažiausiai trijų tyrimų, kad EKT lemia reikšmingai geresnius rezultatus nei placebo (Tharyan ir Adams, 2004) (*A lygis*). Nepaisant to, egzistuoja skirtingos nuomonės, o kiti tyrinėtojai nenustatė didelio EKT pranašumo, palyginti su placebo, psichikos būklei (APA, 2004). Daugumos (tačiau ne visų) tyrimų metu pastebėta, kad kombinuotas gydymas EKT ir pirmos kartos antipsichoziniais preparatais (PKA) gerokai veiksmingesnis nei gydymas vien tik EKT (APA, 2004). Nėra tyrimų su didele pacientų imtimi, galinčių įrodyti ilgalaikį EKT veiksmingumą.

Taigi, išskyrus katatoniją, EKT turėtų būti taikoma tik išskirtiniais gydymui atsparios schizofrenijos atvejais, nes nėra nuoseklių duomenų, rodančių EKT pranašumą, palyginti su farmakologiniu gydymu (*C lygis*). Dauguma tyrimų nelygino EKT su monoterapija atipiniais preparatais. EKT galėtų būti taikoma pacientams, kenčiantiems dėl sunkių afektinių simptomų, kadangi yra šiek tiek tyrimų ir klinikinių duomenų, patvirtinančių jos veiksmingumą tokiais atvejais (APA, 2004; Tharyan ir Adams, 2004) (*C lygis*).

#### *Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (rTMS)*

Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (rTMS) yra neinvazinis metodas, kai magnetine indukcija stimuliuojami galvos smegenų žievės neuronai, naudojant trumpą aukšto intensyvumo magnetinį lauką. Ši moderni somatinio gydymo technika tyrinėta daugelio neurologinių ir psichikos ligų atvejais, tačiau iki šiol tai nėra aprobuotas minėtų sutrikimų gydymo metodas (Burt ir kt., 2002). Schizofrenijos atveju, rTMS buvo gydomi tokie simptomai, kaip klausos haliucinacijos ir negatyvieji simptomai. Atliekant šiuos tyrimus rTMS buvo taikyta kaip papildoma priemonė prie antipsichozinės terapijos.

Dviejų placebo kontroliuotų AIDA tyrimų ir vieno kryžminio palyginamojo AIDA tyrimo metu (visais atvejais buvo maža ligonių imtis) pastebėta, kad, gydant antipsichotikais ir papildomai stimuliuojant kairiąją temporoparietalinę žievės sritį, susilpnėjo klausos haliucinacijos (Hoffman ir kt., 2000; Hoffman ir kt., 2003; Poulet ir kt., 2005). Du kiti atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuoti tyrimai šių teigiamų rezultatų nepatvirtino ir nenustatė didesnio skirtumo tarp placebo ir transkranialinės magnetinės stimuliacijos (McIntosh ir kt., 2004; Schoenfeldt-Lecuona ir kt., 2004).

Placebu kontroliuotas AIDA tyrimas su 35 schizofrenija ar schizoafektinėmis psichozėmis sergančiais pacientais, kurio

3 lentelė. Antipsichotikų sukeltų šalutinių poveikių gydymas

Šalutinis poveikis	Profilaktika	Gydymas
Ūminės distoninės reakcijos	- pasirinkti AKA su mažesne EPS rizika - pradėti nuo mažų dozių - dozę didinti lėtai	- peroralinis ar intraveninis anticholinerginio vaisto skyrimas (pvz., 2,5–5 mg biperideno, jei reikia, procedūrą pakartoti po 30 min., toliau vartojant geriamąjį biperideną (maksimali dozė – 12 mg/p.)) - pereiti prie AKA
Parkinsonizmas	- pasirinkti AKA - dozę didinti lėtai	- mažinti dozę - geriamojo anticholinerginio vaisto paskyrimas (pvz., biperideno, 4–12 mg/p.) - pereiti prie AKA
Akatizija	- pasirinkti AKA - dozę didinti lėtai	- mažinti dozę 1) geriamojo β blokatoriaus paskyrimas (pvz., propranololis 30–90 mg/p.) 2) geriamųjų benzodiazepinų skyrimas (pvz., diazepamis) 3) pabandyti anticholinerginį vaistą (pvz., biperideną, maksimali paros dozė – 12 mg/p.) - pereiti prie AKA
Vėlyvoji diskinezija	- pasirinkti AKA - įvertinti vėlyvosios diskinezijos rizikos veiksnius - papildomai skirti vitamino E	- pereiti prie klozapino (kaip alternatyva; prie kito AKA, pvz., olanzapino, kvetiapino, aripiprazolio) - geriamojo tiaprido paskyrimas - geriamojo baklofeno skyrimas (20–120 mg/p.) ar valproato (500–1200 mg/p.) - pabandyti papildomai vitamino E (400–1600 TV/p.)
Piktybinis neurolepsinis sindromas	- pasirinkti AKA	- intensyvi slauga - nutraukti antipsichozinį gydymą - dantroleno skyrimas į veną (2,5–10 mg 1 kg kūno svorio per parą) - lorazepamo į veną skyrimas, 4–8 mg/p. - alternatyviai: bromokriptinas, lisuridas, amantadinas, klonidinas - atskirais atvejais EKT

metu buvo taikoma žemo dažnio dešinės prefrontalinės žievės rTMS, nepastebėjo patikimų skirtumų tarp grupių (Klein ir kt., 1999). Atsistatė atrankos dvigubai aklas placebo kontroliuotas tyrimas, kai buvo taikoma aukšto dažnio kairės dorsolateralinės prefrontalinės žievės (DLFPC) rTMS, nustatė reikšmingą BPRS (Trumpa psichiatrinio vertinimo skalė (angl. *Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS)) rezultatų pagerėjimą dvylikai schizofrenija sergančių pacientų, palyginti su stimuliacija placebo (Rollnik ir kt., 2000; Huber ir kt., 2003). Atliekant kitą tyrimą pastebėta laikino pagerėjimo tendencija, kuri tęsėsi iki kitos dienos, tuoj pat po vienetinio 20 Hz rTMS seanso (Nahas ir kt., 1999). Tai patvirtino kitas tyrimas. Jo metu nustatytas stiprus negatyviųjų simptomų sumažėjimas, palyginti su placebo, 20 schizofrenija sergančių pacientų, kurie buvo gydomi 10 Hz aukšto dažnio rTMS (Hajak ir kt., 2004). Priešingai nei šie optimistiniai rezultatai, neseniai paskelbtas tyrimas nenustatė pastebimo skirtumo, palyginti su placebo, po kairės dorsolateralinės prefrontalinės žievės 10 Hz rTMS 22 nuolatiniais stacionaro ligoniams, sergantiems schizofrenija (Holi, 2004). Kaip galima poveikio nebuvimo priežastis buvo vertinama ligos sunkumas ir vaistų dozavimas. Be aukščiau minėtų tyrimų, trys atviri klinikiniai tyrimai ir vienas atvejo aprašymas parodė, kad, taikant aukšto dažnio kairės prefrontalinės žievės rTMS, negatyvieji simptomai pagerėjo 33 proc. (Cohen ir kt., 1999; Rollnik ir kt., 2001).

Apskritai atrodo, kad aukšto dažnio rTMS turėtų tapti daug žadančiu metodu, siekiant sumažinti negatyviuosius simptomus sergantiesiems schizofrenija (*B lygis*), nors jos efektyvumas turėtų būti įrodytas atsistatė atrankos, kontroliuojamų tyrimų su didesnėmis tiriamųjų imtimis metu. Nuolatinėms

klausos haliucinacijoms sumažinti taikomos žemo dažnio rTMS rezultatai yra prieštaringi.

**Svarbių šalutinių poveikių gydymas**

Antipsichozinių preparatų vartojimas susijęs su įvairaus laipsnio daugelio šalutinių poveikių – neurologinių, metabolinių, seksualinių, endokrininių, sedacinių bei širdies ir kraujagyslių – pasireiškimo rizika. Parenkant tinkamus gydyti ilgą laiką medikamentus, tie šalutiniai poveikiai gali būti net svarbesni nei gydant ūminę ligos fazę. Šalutinių poveikių stebėseną remiasi paskirto antipsichotiko sukeltų šalutinių poveikių profiliu. Stabilios fazės metu svarbu reguliariai stebėti pacientų svorį, ekstrapiramidinius simptomus (EPS) (ypač vėlyvosios diskinezijos) ir metabolinius šalutinius poveikius bei poveikius širdies ir kraujagyslių sistemai. Rekomenduojama stebėti nutukimo sukeltus sveikatos sutrikimus (pvz., aukštą arterinį kraujospūdį, lipidų apykaitos sutrikimus ir klinikinius cukrinio diabeto simptomus) ir, esant reikalui, paskirti atitinkamą gydymą. Gydytojai gali pasirinkti sistemingą gliukozės kiekio nevalgį ar gliukuoto hemoglobino (HbA<sub>1c</sub>) koncentracijos nustatymą dėl galimo cukrinio diabeto vystymosi, kadangi pacientai dažnai patiria įvairių cukrinį diabetą sukeliančių rizikos veiksnių poveikį, ypač nutukę ligoniai. Palyginti su PKA, AKA akivaizdžiai pranašesni EPS (ypač vėlyvosios diskinezijos) atžvilgiu ir gali turėti pirmenybę šalinant kognityvinius sutrikimus, negatyviuosius ir depresijos simptomus, gerinant subjektyvią savijautą ir gyvenimo kokybę. Vertinant šiuos pranašumus reikia atsižvelgti ir į kitus šalutinius poveikius, tokius kaip didesnė svorio augimo rizika ir *diabetes mellitus*, atsirandantį vartojant kai kurių preparatų. Tinkamai reguliuojami šalutiniai poveikiai gali nulemti geresnį bendradarbiavimą ir

## Gydymo rekomendacijos

4 lentelė. Antipsichotikų sukeltamų šalutinių poveikių gydymas

Šalutinis poveikis	Prevenција	Gydymas
Svorio augimas	- pasirinkti antipsichotiką su mažesne svorio didinimo rizika	- pagalbėnė dieta, fizinis aktyvumas - kognityvinė elgesio terapija ar psichoedukacija - perėjimas prie kito antipsichotiko - papildymas H <sub>2</sub> receptorių blokatoriumi (pvz., nizatidinas, ranitidinas) - derinti su topiramatu
Hiperlipidemija	- rizikos veiksnių, cholesterolio ir trigliceridų patikra - antipsichotiko su maža hiperlipidemijos sukėlimo rizika pasirinkimas	- dieta, svorio mažinimas - specifinis farmakologinis gydymas (pvz., cholesterolio ir trigliceridų kiekį mažinantys vaistai) - perėjimas prie antipsichotiko su maža hiperlipidemijos sukėlimo rizika
Cukrinis diabetas	- cukrinio diabeto rizikos veiksnių išaiškinimas, gliukozės kiekis kraujyje nevalgius; kai kuriais atvejais hemoglobinas A <sub>1c</sub> - pasirinkti antipsichotiką su maža cukrinio diabeto rizika	- dieta - endokrinologo konsultacija dėl cukrinio diabeto gydymo - pereiti prie antipsichotiko, keliančio mažesnę diabeto riziką
Ortostatinė hipotenzija	- pradėti nuo mažos dozės, didinti lėtai - pasirinkti antipsichotiką su nestipriu α adrenerginius receptorius blokuojančiu profilium	- fizinis aktyvumas - geriamojo dihidroergotamino (maksimali dozė – 6 mg/p.) ar etilefrino (20–60 mg/p.) paskyrimas - pereiti prie kito antipsichotiko (kito receptorių profilio)
QTc pailgėjimas	- pasirinkti antipsichotiką su maža QTc pailgėjimo rizika - kardiologinių rizikos veiksnių įvertinimas - vaistų tarpusavio sąveikos kontrolė - EKG kontrolė	- jei QTc>480–520 ms ar padidėjo daugiau nei 60 ms indikuotinas perėjimas prie kito antipsichotiko
Burnos džiūvimas	- skirti mažas dozes - skirti mažesnės rizikos antipsichotiko	- dažnai gerti nedidelius kiekius vandens - vartoti be cukrius gėrimus ar kramtomąją gumą - mažinti dozę
Seilėtekis	- pasirinkti mažesnės rizikos antipsichotiką	- skirti pirenzepino (25–50 mg/p.) - mažinti dozę (pvz., klozapino)
Seksualiniai sutrikimai	- pasirinkti antipsichotiką, nedidinantį ar minimaliai didinantį prolaktino kiekį - stebėti prolaktino kiekį	- pasirinkti kitą antipsichotiką, nedidinantį prolaktino kiekio
Vidurių užkietėjimas	- pasirinkti antipsichotiką su mažesne rizika	- dieta, fizinis aktyvumas - laktuliozė, 5–10 g/p., ar makrogolis, 13–40 g/p., ar natrio pikosulfatas, 5–10 mg/p.
Šlapimo susilaikymas	- pasirinkti antipsichotiką su silpnu anticholinerginiu šalutiniu poveikiu	- dozės mažinimas - perėjimas prie kito antipsichotiko - geriamojo karbacholio skyrimas, 1–4 mg/p.; jei reikia, 0,25 mg į raumenis ar po oda - geriamojo distigmino paskyrimas, 2,5–5 mg/p.
Leukopenija	- leukocitų skaičiaus kontrolė	- agranulocitozės atveju (granulocitų <1000 mm <sup>3</sup> ) nedelsiant nutraukti gydymą antipsichotikais - konsultuotis su hematologu - infekcijų profilaktika, leukocitų skaičiaus sekimas - atskirais atvejais skirti granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-CSF)/granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (G-CSF) - gydymas klozapinu turi būti nutrauktas, kai baltųjų kraujo kūnelių kiekis <3500 mm <sup>3</sup> ar granulocitų kiekis <1500 mm <sup>3</sup>

palankesnę ligos baigtį. Todėl žalingų šalutinių poveikių stebėsenos ir reguliavimo strategijos yra apžvelgiamos ir aptariamose žemiau pateikiamose dalyse. Trumpa terapinių galimybių, gydant šalutinius poveikius, apžvalga pateikiama 3 ir 4 lentelėse.

#### *Neurologiniai šalutiniai poveikiai*

*Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS).* Šie reiškiniai gali būti skirstomi į ūminius (ūminė distoninė reakcija, parkinsonizmas, akatizija) ir lėtinius (akatizija, vėlyvoji diskinezija). Ūminiai EPS – tai požymiai ir simptomai, atsirandantys pirmosiomis dienomis ir savaitėmis po antipsichotiko paskyrimo, jie priklauso nuo dozės dydžio ir silpnėja, mažinant dozę ar nutraukiant gydymą (APA, 1997).

*Ūminės distoninės reakcijos.* Ūminės distoninės reakcijos greitai kupiruojamos, paskyrus anticholinerginių ar antihistamininių preparatų (APA, 1997). Parenterinis vartojimo būdas veikia greičiau nei peroralinis. Klozapinas ir naujesni medikamentai, atrodo, nesukelia ūminės distonijos. Manoma, kad mažesnės atipinių antipsichotikų dozės ir profilaktinis anticholinerginių preparatų vartojimas mažina ūminės distonijos riziką.

*Parkinsonizmas.* Antipsichotikų sukeltas parkinsonizmas paprastai praeina, nutraukus preparato vartojimą, nors pranešama apie keletą atvejų, kai simptomų išliko (Melamed ir kt., 1991). Pagrindinis vaistų sukulto parkinsonizmo gydymo būdas – prevencinis, terapinis dozės sumažinimas ar atipinio medikamento paskyrimas. Jei to padaryti neįmanoma, galima skirti anticholinerginių preparatų ar dopamino agonistų. Tačiau dopamino agonistai potencialiai gali sukelti psichozės paūmėjimą, o anticholinerginiai vaistai gali sukelti anticholinerginius šalutinius poveikius. Taigi reikia vengti nuolatinio šių preparatų vartojimo ar pernelyg didelių dozių.

*Akatizija.* Akatizijai sumažinti taikomos kelios strategijos. Nėra atsitiktinės atrankos kontroliuotų tyrimų, įrodančių anticholinerginių vaistų naudą akatizijos atveju. Asmeniui kenčiant dėl varginančios akatizijos, be pagrindinio gydymo būdo, gali būti naudingas anticholinerginis vaistas (Lima ir kt., 2004). Akatizijai sumažinti dviejų AIDA tyrimų metu buvo vartoti benzodiazepinai (geriamasis klonazepamas 0–2,5 mg/p.) (Kutcher ir kt., 1989; Pujalte ir kt., 1994). Akatizijos gydymas susideda iš dozės mažinimo ar β blokatorių paskyrimo. Priešingai nei klozapinas, naujausieji antipsichoziniai medikamentai gerokai mažiau linkę sukelti akatiziją. Taigi jie yra tie pirmos eilės vaistai, kai, gydant tipiniais antipsichoziniais medikamentais, išsivysto netoleruojama akatizija. Akatizijai gydyti vartojami centrinio veikimo β blokatoriai, tokie kaip propranololis, mažomis dozėmis (30–90 mg/p.) (Fleischhacker ir kt., 1990). Paskyrus šių medikamentų, būtina stebėti arterinę kraujospūdį ir pulsą, atitinkamai keičiant dozę. Akatizijos simptomams mažinti taip pat veiksmingi benzodiazepinai, tokie kaip lorazepamas ir klonazepamas (APA, 1997).

*Vėlyvoji diskinezija.* Klozapino rekomenduojama skirti tik esant sunkioms ligos formoms, nes šio vaisto diskineziją mažinantis veikimas tebėra diskutuotinas, taip pat siekiant išvengti galimos kumuliacijos rizikos. Nėra atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų duomenų, kurie patikslintų neuroleptikų vaidmenį gydant vėlyvąją diskineziją (VD). Tai tinka ir naujesniems atipiniams antipsichotikams, nors kai kurie preliminarūs neatsitiktinių imčių kontroliuotų tyrimų su klozapinu duomenys leidžia manyti, kad šis vaistas efektyviai gydo VD

(McGrath ir Soares-Weiser, 2004). Nors neuroleptiko nutraukimas rekomenduojamas pirmiausiai ir dažniausiai, vis dėlto AIDA tyrimai nepateikia tai patvirtinančių duomenų (McGrath ir Soares-Weiser, 2004). Dviejų tyrimų metu pastebėta, kad neuroleptiko dozės mažinimas sumažino VD (Kane ir kt., 1983; Cookson, 1987), bet, mažinant neuroleptiko dozę, verta atskirai įvertinti ir atkryčio riziką (Gilbert ir kt., 1995).

Dėl įrodymų stokos ir šalutinių poveikių tokių cholinerginių preparatų, kaip lecitas, deanolis ar meklofenoksatas, vartojimas neuroleptikų sukeltai vėlyvajai diskinezijai gydyti nerekomenduojamas (Tammenmaa ir kt., 2004). Nėra patikimų įrodymų, kad benzodiazepinai tinkamai slopina vėlyvąją diskineziją (Walker ir Skares, 2004). Du atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, apimantys nedidelį pacientų skaičių, neatskleidė jokio kliniškai patikimo benzodiazepinų pranašumo (vidutinė diazepamų dozė – 12–48 mg/p. ir vidutinė alprazolamo dozė – 7,2 mg/p.), palyginti su placebo ar standartinė slauga, nevarojant vaistų (Weber ir kt., 1983; Csernansky ir kt., 1988).

Nesant patikimų įrodymų, gydant VD galimi kalcio kanalų blokatorių privalumai turėtų būti vertinami, atsižvelgiant į potencialius šalutinius poveikius, pvz., arterinio kraujo spaudimo mažinimą ar net VD simptomų stiprinimą (Soares-Weiser ir Rathbone, 2004).

Buvo pranešta apie VD simptomų silpnėjimą gydant GASR (gama aminosviesto rūgštis) – agonistiniais vaistais (baklofenu, progabidu 20–40 mg/kg per parą, natrio valproatu 500–1200 mg/p. ar tetrahidroizoksazolopiridinu – THIP), tačiau trijų atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų metu nebuvo nustatytas kliniškai reikšmingas pagerėjimas (sumažėjimas daugiau nei 50 proc. pagal bet kokią VD skalę), palyginti su placebo (Soares ir kt., 2004). Atliekant palyginamuosius tyrimus reikšmingas būklės pagerėjimas nustatytas dviejų baklofeno (20–120 mg/p.) tyrimų (Gerlach ir kt., 1978; Ananth ir kt., 1987) metu, vartojant 900 mg/p. natrio valproato (Linnoila, 1976) ir THIP 60–120 mg/p. (Thaker ir kt., 1987), tačiau šie tyrimai atskleidė platų vidutinių ir sunkių šalutinių poveikių spektrą. Atliekant palyginamąjį baklofeno (iki 90 mg/p.) tyrimą stebėjimo periodu nenustatyta nei pagerėjimo, nei šalutinių poveikių (Nair ir kt., 1978).

Nedideli tyrimai su neaiškios kokybės atsitiktine atranka teigia, kad vitaminas E apsaugo nuo VD pablogėjimo, bet įrodymų, kad vitaminas E mažina VD simptomus, nėra (Soares ir McGrath, 2004).

*Rekomendacijos.* Ūminės distoninės reakcijos turėtų būti gydomos anticholinerginiais medikamentais (*D lygis*). Esant sunkiai ar neatidėliotinai būklei, anticholinergikų turi būti skiriama parenteriniu būdu. Siekiant išvengti sunkaus antipsichotikų sukulto parkinsonizmo, rekomenduojamos mažesnės PKA dozės, taip pat gali padėti vartojamos PKA dozės mažinimas. Antipsichotikų sukeltas parkinsonizmas gali būti veiksmingai gydomas anticholinerginiais medikamentais (*D lygis*). Akatizija gali būti gydoma β blokuojančiais preparatais (pvz., propranololiu), stebint širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, ar benzodiazepiniais (*C lygis*). Gydant vėlyvąją diskineziją, perėjimas prie klozapino gali būti efektyviausias (*A lygis*), jei tai neįmanoma, rekomenduojama sumažinti neuroleptiko dozę (*B lygis*).

*Piktybinis neurolepsinis sindromas.* Piktybiniam neurolepsiniam sindromui (PNS) būdinga distonija, rigidiškumas, karščiavimas, tachikardija, deliras, mioglobulinurija ir padidėjusi kreatinkinazės, leukocitų ir kepenų enzymų koncentracija. Išsivysčius PNS, antipsichozinis gydymas turi būti nedelsiant nutrauktas; atidžiai stebint, stabilizuotos gyvybinės funkcijos ir atitinkamai gydoma hipertermija. Nepaisant didelio gydymo būdų pasirinkimo, gali būti pasirenkami specifiniai medikamentiniai ar somatiniai gydymo būdai. Elektrokonvulsinė terapija (EKT) turi kai kurių privalumų, tačiau trūksta atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų (Supprian, 2004).

Dantrolenas (dozavimas: 2,5–10 mg/kg kūno svorio per parą, i/v.) sėkmingai ir geriausiai mažina mirtingumą, palyginti su bromokriptinu ir amantadinu (Sakkas ir kt., 1991). Yra aprašyta keletas atvejų, kai buvo sėkmingai gydoma amantadinu, skiriant 200–400 mg/p. (Susman, 2001). Pagal klinikinių situacijų aprašymus, dopaminerginiai preparatai, pvz., levodopa, su ar be karbidopos ir apomorfino, buvo veiksmingi gydant PNS (Wang ir Hsieh, 2001). Klinikinių atvejų aprašymai rekomenduoja vartoti *bromokriptiną*, po 7,5–45 mg/p. (Susman, 2001). Taip pat pranešama, kad *lisuridas* yra veiksmingas ir galbūt pranašesnis už bromokriptiną, kadangi papildomai gali būti injekuojamas į veną ir po oda. Tradiciškai rekomenduojami *benzodiazepinai*, o konkrečiai vartotini, kai PNS negalima atskirti nuo katatonijos („katatoninė dilema“). Gydant benzodiazepiniais, šalutinių poveikių nebuvo (pvz., rekomenduojamas lorazepamas, po 4–8 mg/p.) (Susman, 2001). Gydymas *klonidinu* buvo sėkmingas ir gerinantis PNS eigą (pvz., sutrumpėjo gulėjimo laikas intensyviosios slaugos skyriuje) (Gregorakos ir kt., 2000). Nors pranešama, kad anticholinerginiai preparatai gali būti naudingi, jie patys gali sukelti hipertermiją. Todėl PNS gydyti anticholinergikai nerekomenduojami (Caroff ir kt., 2000).

Atviri tyrimai ir atvejų aprašymai teigia, kad EKT veiksmingai gydo PNS (Davis ir kt., 1991), palyginti su kontroline grupe. Prieš pradėdant EKT, gali būti naudingas dantrolenas (Nisijima ir Ishiguro, 1999). Po PNS gydymo rekomenduojama grįžti prie antipsichozinės terapijos, pirmenybę teikiant atipiniam preparatui, kuris nesiejamas su PNS atsiradimo rizika.

*Rekomendacijos.* Gydant PNS, būtina intensyvi slauga ir gyvybinių funkcijų stebėjimas. Įtarus PNS, antipsichozinis gydymas turi būti nutrauktas ir pradėta gydyti benzodiazepiniais (*D lygis*). Galimo ar kliniškai patvirtinto PNS atveju papildomai skirti dantroleno, o, simptomams nepagerėjus, bandyti EKT (*C lygis*).

*Traukuliai.* Traukuliai vidutiniškai pasitaiko 0,5–0,9 proc. pacientų, gydomų antipsichoziniais medikamentais. Gydant klozapinu ir zotepinu tokių atvejų pasitaiko daugiausia (iki 17 proc.), ir jie tiesiogiai priklausomi nuo dozės dydžio. Traukuliai gali būti veiksmingai gydomi benzodiazepiniais ar vaistais nuo epilepsijos, tokiais kaip fenitoinas ar valproinė rūgštis (APA, 1997). Karbamazepino nevartoti drauge su klozapinu dėl galimos neutropenijos ir agranulocitozės. Apskritai, esant traukuliams rekomenduojama mažinti dozę arba klozapiną ar zotepiną keisti kitu antipsichoziniu vaistu, jei prieš tai buvęs nebetinka dėl klinikinių ir psichopatologinių priežasčių.

*Kognityviniai šalutiniai poveikiai.* Nors antipsichoziniai medikamentai gali veiksmingai pagerinti schizofrenija ser-

gančių pacientų kognityvines funkcijas, šalutiniai antipsichozinės terapijos poveikiai gali būti atminties pablogėjimas ir kognityviniai sutrikimai, kurie dalinai atsiranda dėl antipsichozinių vaistų anticholinerginio poveikio ir tokių anticholinerginių preparatų, kaip biperidenas, vartojimo. Dažniausiai apie vaistų sukeltus kognityvinius sutrikimus pranešama gydant tipiniais antipsichoziniais medikamentais (Harvey ir Keefe, 2001).

*Slopinimas* yra dažniausias PKA šalutinis poveikis (taip pat ir kai kurių AKA) ir gali būti siejamas su antagonistiniu šių vaistų poveikiu histaminerginiams, adrenerginiais ir dopaminerginiams receptoriams. Slopinimas dažniau atsiranda gydant mažos potencijos tipiniais antipsichotikais ir klozapinu. Dažniausiai slopinimas būna pradinių gydymo etapų metu, kadangi ilgiau gydant dauguma pacientų pradeda toleruoti slopinamąjį poveikį. Slopinimo sunkumą galima reguliuoti mažinant kasdienę dozę, visą paros dozę skiriant vakare, skiriant mažiau slopinantį antipsichotiką. Nėra sisteminių duomenų apie specifinį farmakologinį poveikį slopinimui, tačiau kofeinas galėtų būti reliatyviai saugus pasirinkimas. Kai kurie psichostimuliatoriai (pvz., modafinilas) buvo vartojami mieguistumui dieną gydyti. Tačiau yra aprašyta atvejų, kai klozapinas, skiriamas drauge su modafinilu ir kitais stimulatoriais, veikė toksiškai, todėl tokie vaistų deriniai turi būti taikomi apgalvotai ir atsargiai. Jei, siekiant išvengti ar susilpninti EPS (pvz., gydant PKA), reikalingas anticholinerginis gydymas, kuris gali sukelti kognityvinius šalutinius poveikius, turi būti apsvarstoma galimybė pereiti prie AKA.

### *Nutukimas ir svorio augimas*

Antipsichotikais gydomi pacientai turi būti įspėti dėl galimo svorio augimo. Gydant vaistų sukeltą schizofrenija sergančių pacientų svorio augimą, reikia atsižvelgti į daugialypę šio fenomeno patofiziologiją. Psichikos ligonių elgsena ir gyvenimo būdas yra svarbūs svorio reguliavimo veiksniai. Todėl gydytojai turi nuosekliai ir pamažu skatinti pacientų fizinį aktyvumą, derindami su dietos apribojimais, kad pasiektų neigiamą energijos balansą (Ananth ir kt., 2004).

Deja, *psichologinio* poveikio priemonės, padedančios mažinti schizofrenija sergančių pacientų svorį, veikia silpnai, nors penki ankstesni dietos ir elgsenos tyrimai, atlikti dar prieš atsirandant galimybei taikyti AKA, teigia, kad psichikos liga sergantys pacientai pajėgūs keisti gyvenimo būdą ir mažinti svorį (Birt, 2003). Negatyvieji simptomai, kognityvinė negalia, mažos pajamos, kaloringo maisto pasirinkimas, sotumo jausmo sutrikimas, slopinimo lygis ir sumažėjęs gebėjimas tvarkytis su kasdieniais rūpesčiais (pvz., apsipirkimas, valgio gaminimas) stipriai veikia svorio reguliavimo galimybes (Sharpe ir Hills, 2003). Hospitalizuotiems klozapinu gydytiems pacientams, kuriems jau prieš tai buvo metabolizmo sutrikimų, dietos apribojimai vidutiniškai sumažino svorį: vyrams – 7,1 kg, moterims – 0,5 kg, tuo tarpu nesilaikiusieji dietos vyrai priaugo 2,0 kg, o moterys – 6,1 kg per 6 mėn. (Heimberg ir kt., 1995). Įprastinėmis sąlygomis mažai riebalų turinti ir mažo kaloringumo dieta nepajėgė pakeisti vidutinio kūno svorio per 2 m., tačiau klozapinu ir olanzapinu gydyti ligoniai, kurie priaugo svorio, sugebėjo jį numesti pagal specializuotą mitybos programą (Aquila ir Emanuel, 2000). Taikant švietimo programą dalyvaujant bendruomenei, klozapinu gydytiems pacientams

svoris nekrito, nors olanzapinu gydytiems pacientams pasireiškė tam tikras teigiamas poveikis (Wirshing ir kt., 1999b). Nedidelės imties olanzapinu gydytiems poliklinikos pacientams Svorio stebėtojų programa su 10 savaitinės trukmės seansų padėjo vidutiniškai sumažinti svorį vyrams, tačiau buvo naudinga tik pavienėms programoje dalyvavusioms moterims (Ball ir kt., 2001). Aprašyta, kad grupė pacientų, dalyvavusių specialiai psichikos liga sergantiems ligoniams sukurtoje svorio metimo programoje, paremtoje konsultacijomis dietos klausimais, mankšta ir savistaba, sėkmingai sumažino vaistų sukeltą svorio padidėjimą per 6 mėn. (Centorrino ir kt., 2002). Pacientams, gydomiems skirtingais atipiniais antipsichotikais, veiksminga buvo 12 mėn. trukmės multimodalinė intensyvio svorio priežiūros programa, kurią sudarė mankšta, mitybos ir elgesio reguliavimas. Jos pabaigoje labai sumažėjo svoris ir pagerėjo žinios apie mitybą, palyginti su kontroline grupe (Menza ir kt., 2004). Atsitiktinės parinkties eksperimentinė intensyvio psichoedukacijos programa su savaitiniais 1 val. seansais, pabrėžiant mitybą ir gerą fizinę būklę, per 4 mėn. labiau padėjo apsaugoti nuo olanzapino sukeliama svorio augimo, palyginti su standartine priežiūra, susidedančia iš patarimų dietos klausimais ir mankštos (Littrell ir kt., 2003). Kognityvinė elgesio terapija (KET), kurios metu įvyko nuo septynių iki devynių individualių ir 10 dvisavaitinių grupės seansų bei 6 grupiniai seansai, skirti svoriui reguliuoti, labai sumažino vidutinį kūno masės indeksą nedidelės imties klopazapinu ir olanzapinu gydytiems poliklinikos pacientams, tačiau ilgalaikės pasekmės nebuvo įvertintos (Umbricht ir kt., 2001). 13-os tyrimų sisteminė elgesio reguliavimo antipsichotikų sukulto svorio padidėjimo atvejais apžvalga nustatė, kad kalorijų reguliavimas griežtoje palatos aplinkoje, specializuotos konsultacijos kartu su KET, patarimai gyvenimo stiliaus klausimais ir privalumų turint mažesnį svorį išaiškinimas potencialiai gali mažinti svorį. Kadangi naudota silpnoka metodologija, šie teiginiai riboti; dar daugiau, iš septynių kontroliuojamų grupių tyrimų tik du pateikė reikšmingus rezultatus (Werneke ir kt., 2003).

Nors *farmakologiniai* metodai, tokie kaip dozės mažinimas ar perėjimas prie AKA, pasižyminčių mažesne svorio didinimo rizika, atrodo gana daug žadančiai svorio mažinimo atžvilgiu, ši strategija turi būti vertinama, atsižvelgiant į didesnę galimo atkryčio riziką, atsisakius veiksmingo preparato (Sharpe ir Hills, 2003). Atviras 8 sav. trukmės tyrimas parodė, kad kitus antipsichotikus pakeitus *aripiprazoliu*, svoris labai sumažėjo (Casey ir kt., 2003b). Atviro žymėjimo tyrimas, kuriame dalyvavo 12 stabilios būklės schizofrenija, schizoafekciniu ir bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų, kuriems dėl gydymo olanzapinu labai padidėjo svoris, parodė, kad, perėjus prie gydymo *kvetiapinu*, kūno svoris per 10 sav. vidutiniškai sumažėjo 2,25 kg (Gupta ir kt., 2004). Atlikus didelės imties stabilios psichikos būklės ambulatorinių pacientų, kuriems pasireiškia nuolatiniai simptomai ar šalutiniai poveikiai, atviro žymėjimo paralelinių grupių 6 sav. trukmės tyrimą nustatyta, kad, perėjus prie gydymo *ziprazidonu*, reikšmingai sumažėjo svoris, padidėjęs gydant risperidonu (vidutiniškai 0,9 kg) ir olanzapinu (vidutiniškai 1,8 kg), bet nedaug padidėjo, palyginti su gydymu PKA (vidutiniškai 0,3 kg) (Weiden ir kt., 2003a,b). Visų šių tyrimų metu nepastebėta psichopatologijos paūmėjimo. Nesergančių psichikos ligomis specifinis nutukimo gydymas išimtinai re-

komenduojamas kaip sudedamoji integralios pacientų, kurių kūno masės indeksas (KMI) per 30 kg/m<sup>2</sup>, terapijos dalis; ar kai yra su nutukimu susijusių rizikos veiksnių arba ligų, kai KMI daugiau nei 27 kg/m<sup>2</sup>, derinys (Zimmermann ir kt., 2003). Yra aprašytas vienas atvejis, kai svoris vidutiniškai sumažėjo, gydymą amisulpridu papildžius *orlistatu*, lipazės inhibitoriumi, mažinančiu riebalų absorbciją žarnyne (Angheliescu ir kt., 2000). Atviras 19 pediatriinių pacientų, gydytų olanzapinu, risperidonu, kvetiapinu ir valproatu, tyrimas atskleidė, kad vidutinis kūno svoris sumažėjo (2,9 kg po 12 sav.), papildomai paskyrus antidiabetinio vaisto *metformino* (po 500 mg 3 kartus per dieną) (Morrison ir kt., 2002). Ir priešingai, jokio metformino poveikio nenustatyta ilgos trukmės penkių pacientų gydymo haloperidoliu, flufenazinu, trifluoperazinu ar risperidonu metu (Baptista ir kt., 2001). Atviro žymėjimo gydymą papildžius *amantadinu*, pranešta apie dešimties pacientų, gydytų PKA, svorio sumažėjimą po 2 sav. (Correa ir kt., 1987). Šis svorio mažinimo poveikis patvirtintas, papildomai skiriant amantadino (100–300 mg/p.) 3–6 mėn. laikotarpiu dvylikai pacientų, kurie priaugo svorio, besigydydami olanzapinu (Floris ir kt., 2001), ir atliekant dvigubai aklą 16 sav. trukmės 60-ies schizofrenija, schizofreniforminiu ar bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų tyrimą, palyginti su placebo (Deberdt ir kt., 2005). Dopamino agonistas amantadinas gali pasunkinti psichozę (Ananth ir kt., 2004). Pranešama, kad periferinių H<sub>2</sub> receptorių blokatorius *nizatidinas*, kuris greičiausiai sukelia ankstyvą sotumo jausmą, padidindamas cholecistokinino ir sumažindamas skrandžio rūgšties išsiskyrimą, jo skiriant po 300 mg/p. olanzapinu gydomiems pacientams, sumažina svorio augimą (Sachetti ir kt., 2000). 8 sav. trukmės atsitiktinės atrankos dvigubai akli placebo kontroliuoti tyrimai patvirtino svorį mažinantį nizatidino veikimą olanzapinu gydytiems pacientams (vidutinis svorio sumažėjimas – 1,0 kg) (Atmaca ir kt., 2003), taip pat jis sustabdė svorio augimą kvetiapinu gydytiems pacientams (Atmaca ir kt., 2004). Vėlesni AIDA tyrimai su olanzapinu (5–20 mg/p.) gydomais pacientais parodė, kad labai svorio augimas sumažėjo po 4 sav. papildomo gydymo nizatidinu (po 300 mg 2 kartus per dieną), nenustačius reikšmingų skirtumų vertinant šalutinius poveikius (Cavazzoni ir kt., 2003), tačiau po 16 sav. skirtumas nebuvo statistiškai patikimas. 16 sav. atsitiktinių imčių atviro tyrimo metu pastebėtas teigiamas svorio augimo prevencijos poveikis, gydymą olanzapinu papildžius *ranitidinu* (300–600 mg/p.) (Lopez-Mato ir kt., 2003), tuo tarpu didesnio famotidino veiksmingumo dvigubai aklo placebo kontroliuoto tyrimo metu nenustatyta (Poyurovsky ir kt., 2004). Keturiuose paskelbtuose atvejų aprašymuose teigiama, kad prie valproato, karbamazepino, kvetiapino ir olanzapino papildomai paskyrus vaisto nuo epilepsijos *topiramato*, svoris mažėja (Birt, 2003). Be to, papildomai paskyrus *topiramato* (125 mg/p. 5 mėn.), svoris krito ir klopazapinu gydomiems pacientams (Dursun ir Devarajan, 2000). Tokius anoreksinius preparatus, kaip fenterminas, chlorfenterminas, sibutraminas ir fenilpropanolaminas, psichikos ligoniams reikia skirti atsargiai, kadangi gali sustiprėti psichikos ligos simptomai. Dėl šių priežasčių tokie preparatai nerekomenduojami schizofrenija sergantiems pacientams. Maža to, papildomai paskyrus fentermino ir chlorfentermino pacientams, kuriems svoris didėjo dėl chlorpromazino (Sletten ir kt., 1967), ar pridėjus fenilpropan-

nolamino klopazinu gydomiems ligoniams (Borovicka ir kt., 2002), nenustatyta jokio didesnio poveikio svorio augimui.

Fluoksetino (20 mg/p. vieno ir 60 mg/p. kito AIDA tyrimo metu) ir olanzapino derinys neparodė reikšmingesnio poveikio svorio mažėjimui ar svorio augimo prevencijos atžvilgiu, palyginti su placebo (Poyurovsky ir kt., 2002; Bustillo ir kt., 2003). AIDA tyrimo metu prie klopazino (dozė iki 250 mg/p.) pridėjus fluvoksamino (50 mg/p.), svorio augimas buvo daug mažesnis nei taikant klopazino monoterapiją (dozė iki 600 mg/p.), kontrolę abiejose grupėse atliekant, esant panašioms klopazino koncentracijoms (Lu ir kt., 2004). Atlikus atsitiktinės atrankos kontroliuojamą tyrimą, nustatyta, kad papildomas gydymas *reboksetinu* labai sumažino vidutinį kūno svorį olanzapinu gydytų pacientų grupėje, palyginti su placebo (Poyurovsky ir kt., 2003).

**Rekomendacijos.** Taigi, nors ir nėra pakankamai įrodymų, kad svorio mažinimo programos, tarp jų ir KET, padeda labai sumažinti svorį, gydytojai turėtų skatinti nutukusių pacientų dalyvavimą psichologinėse priemonėse, skirtose mitybai, fiziniam aktyvumui ir savistabai (*C lygis*). Jei toks požiūris neturės teigiamo poveikio, galima mažinti vartojamo antipsichotiko dozę (*D lygis*) ar skirti kito AKA, darančio mažesnę poveikį svorio augimui, pvz., ziprazidono, aripiprazolio ar kvetiapino (*C lygis*).

### *Metaboliniai šalutiniai poveikiai*

**Cukrinis diabetas.** Esama įrodymų, kad schizofrenija yra savarankiškas gliukozės toleravimą bloginantis rizikos veiksnys, didinantis 2 tipo cukrinio diabeto riziką, nesvarbu, ar pacientai gydomi antipsichoziniais vaistais (Ryan ir kt., 2003; Bushe ir Holt, 2004). Panašu, kad schizofrenija sergantiesiems cukrinį diabetą sukelia daugelis, tarp jų genetiniai ir aplinkos veiksniai. Farmakologiniai tyrimai atskleidė sąsajas tarp cukrinio diabeto ir atipinių antipsichotikų. Nors tyrimų išvados nepakankamai pagrįstos, galima teigti, kad didžiausia rizika siejama su klopazino ir olanzapino terapija (Marder ir kt., 2004). Taip pat visiems pacientams prieš pradėdant gydyti nauju antipsichotiku, turėtų būti nustatoma gliukozės koncentracija (nevalgus) (kaip alternatyva – galima matuoti hemoglobina  $A_{1c}$ ) (Marder ir kt., 2004). Pacientai ir jų globėjai turi žinoti cukrinio diabeto požymius, pacientus būtina reguliariai stebėti, ar neatsiranda šios ligos simptomų. Reikia atsakingai įvertinti ne tik cukrinio diabeto riziką ir pasekmes, bet ir poveikį psichikos simptomams, norint pereiti prie gydymo kitu preparatu, keliančiu mažesnę cukrinio diabeto riziką.

**Hiperlipidemija.** Retrospektyvieji pranešimai ir farmakoeidemiologiniai tyrimai pastebėjo labai reikšmingą lipidų padidėjimą gydant pacientus kai kuriais atipiniais antipsichoziniais medikamentais (ypač olanzapinu ir klopazinu) (Wirshing ir kt., 2002). Prieš ir gydymo metu turi būti matuojama bendro cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų ir didelio tankio lipoproteinų cholesterolio bei trigliceridų koncentracija (Marder ir kt., 2004). Mažo tankio lipoproteinų koncentracijai padidėjus daugiau nei 7,22 mmol/l, pacientas turi būti nusiųstas pas vidaus ligų specialistą konsultuotis dėl cholesterolio kiekį mažinančių vaistų skyrimo.

### *Kiti šalutiniai poveikiai*

**Hiperprolaktinemija ir seksualiniai sutrikimai.** Įtarus schizofrenija sergančiam pacientui hiperprolaktinemiją, turi būti

matuojamas prolaktino kiekis kraujyje ir nustatyta priežastis (pvz., atmesti hipofizės auglį), jei to negalima paaiškinti antipsichozinio vaisto vartojimu (Marder ir kt., 2004). Jei antipsichotiko sukelta hiperprolaktinemija susijusi su menstruacijų ar seksualinės funkcijos sutrikimais, reikia apsvarstyti galimybę pakeisti esamą medikamentą kitu, nedidinančiu prolaktino kiekio vaistu. Sumažėjus prolaktino kiekiui ir išnykus jo padidėjimo sukeltiems požymiams bei simptomams, galima apsieiti be endokrinologo pagalbos. Gydymo taktika tokiu atveju – medikamento pakeitimas ir bromokriptino paskyrimas. Ginekologija ir priapizmas yra retos antipsichozinės terapijos komplikacijos.

**Šalutiniai poveikiai širdies ir kraujagyslių sistemai.** Gydydant *ortostatine hipotenzija*, mažinamos ar dažninamos antipsichotiko dozės, pereinama prie kito antipsichotiko, nepasižyminčio antiadrenergininiu veikimu. Pacientus, kenčiančius dėl ortostatinės hipotenzijos, būtina įspėti, kad staigiai ir be kitų pagalbos nesistotų, nes krisdami, ypač vyresni pacientai, gali patirti šlaunies lūžių ir kitų nelaimių. Pamažu didinant dozes, pradėdant nuo mažų dozių ir atidžiai stebint ortostatinės hipotenzijos požymius, galima minimaliai sumažinti ortostatinės hipotenzijos komplikacijų riziką. Dėl anticholinerginio poveikio atsiradusi *tachikardija* be arterinės hipotenzijos gali būti gydoma mažomis periferinio veikimo  $\beta$  blokatoriaus (pvz., atenololio) dozėmis (Miller, 2000).

Visi antipsichotikai (priklauso nuo dozės) gali sukelti įvairaus laipsnio šalutinius poveikius širdies ir kraujagyslių sistemai; iš PKA tuo labiausiai pasižymi tricikliai fenotiazino tipo neurolepsiniai preparatai (pvz., chlorpromazinas, prometazinas, perazinas ir ypač tioridazinas) ir pimozidas. Iš AKA, nustatyta, kad sertindolis ir ziprazidonas labai pailgina QT intervalą. *QTc pailgėjimas* (QTc tarpas viršija 500 ms) padidina *torsade de pointes* ir perėjimo į skilvelių virpėjimą riziką. Jei taip nutinka gydymo neuroleptikais metu, medikamento vartojimas turi būti nutrauktas ir pereita prie gydymo antipsichotiku, kuris sukelia mažesnę širdies veiklos sutrikimų riziką (Marder ir kt., 2004). Atvejų aprašymai teigia, kad klopazino vartojimas susijęs su miokardito rizika (nuo 1 iš 500 iki 1 iš 10 000 gydytų pacientų). Jei galima miokardito diagnozė, klopazino vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas, o pacientas skubiai nusiųstas pas vidaus ligų specialistą (Marder ir kt., 2004).

**Hematologiniai šalutiniai poveikiai.** Sunkiausias šalutinis klopazino ir kai kurių kitų PKA (pvz., chlorpromazino) poveikis yra *agranulocitozė*. Pavieniais atvejais tai gali sukelti ir kiti antipsichoziniai medikamentai. Jei gydymo klopazinu metu nustatoma, kad baltųjų kraujo kūnelių (BKK) kiekis  $<2000/\text{mm}^3$  ar absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)  $<1000/\text{mm}^3$ , tai rodo, jog prasideda ar jau sergama agranulocitoze; gydytojas turi tuoj pat nutraukti gydymą klopazinu, kasdien tikrinti BKK ir kitus žymenis, stebėti infekcijos požymius, pagalvoti apie kaulų čiulpų punkciją ir apsauginį izoliavimą, esant granulopozės nepakankamumui. BKK kiekis  $2000\text{--}3000/\text{mm}^3$  ar ANS  $1000\text{--}1500/\text{mm}^3$  rodo didelę agranulocitozės riziką, gydytojas turi nedelsiant nutraukti gydymą, kasdien tikrinti BKK ir kitus žymenis, stebėti galimus infekcijos požymius. Jei BKK skaičius yra  $3000\text{--}3500/\text{mm}^3$  ir ANS yra  $>1500/\text{mm}^3$ , BKK parametras nustatymas turi būti kartojamas du kartus per savaitę, kol BKK skaičius taps  $>3500/\text{mm}^3$ .

*Kiti.* Gydant klozapinu *seilėtekis* pasitaiko reliatyviai dažnai ir panašu, kad taip atsitinka dėl susilpnėjusio seilių pasišalinimo/reabsorbcijos, nes sutrinka rijimo mechanizmas, ar galbūt dėl muskarininio cholinerginio antagonistinio veikimo  $M_4$  receptoriams arba dėl  $\alpha$  adrenerginio agonistinio veikimo (Rabinowitz ir kt., 1996). Seilėtekiui gydyti galima pasirinkti pirenzepiną, 25–50 mg/p. ir, jei įmanoma, mažinti klozapino dozę.

Alerginiai ir dermatologiniai poveikiai (tarp jų fotojautrumas) pasitaiko nedažnai, bet būdingiausi mažos potencijos fenotiazino grupės preparatams. Pacientams reikėtų patarti mažiau būti saulės atokaitoje ir naudoti apsauginį kremą (APA, 2004).

*Poveikį kepenims*, tokį kaip kepenų enzymų pagausėjimas, gali sukelti daugelis antipsichozinių medikamentų, paprastai tai vyksta be simptomų. Tiesioginis hepatotoksinis veikimas ar cholestazinė gelta būna nepaprastai retai ir pasitaiko vartojant mažos potencijos fenotiazinų (APA, 2004). Olanzapino tyrimo metu pastebėtas laikinas, dažniausiai nedidelis kepenų enzymų kiekio padidėjimas.

Kaip šalutinės antipsichozinių medikamentų reakcijos aprašyti ir *oftalmologiniai poveikiai*, atsiradę dėl pigmento kaupimosi akies lęšiuje ir ragenoje, retinopatijos, ragenos edema, akomodacijos sutrikimai ir glaukoma. Siekiant išvengti pigmentinių retinopatijų, ragenos drumstėjimo ir kataraktos, pacientus, gydomus tioridazinu ir chlorpromazinu, reguliariai turi tikrinti oftalmologas (vidutiniškai kas 2 m. pacientams, kurie gydomi daugiau nei 10 m. nuolat); rekomenduojama maksimali tioridazino dozė – 800 mg/p. (APA, 2004). Kadangi pastebėta katarakta šunims, gavusiems kvetiapino, psichiatrai turėtų domėtis regėjimo kokybe ir neaiškiu regėjimu, taip pat kasmet ar kas dvejus metus tikrinti regėjimą (Marder ir kt., 2004).

*Šlapimą išskiriančių organų sutrikimai.* Šlapimo susilaikymas ir šlapimo nelaikymas iš dalies gali būti išprovokuota antipsichozinių medikamentų, pasižyminčių anticholinerginiu veikimu (kaip fenotiazinai), ar preparatų, pasižyminčių cholinerginiu veikimu. Ūminės šlapimo susilaikymo problemos gali būti gydomos mažomis karbacholio dozėmis.

Dažnai skelbiama, kad gydymo PKA metu dėl adrenerginės ir anticholinerginės stimuliacijos *džiūsta burna ir sausėja akys* bei pasitaiko *vidurių užkietėjimas*. Pacientams galima patarti naudoti becukrę kramtomąją gumą ar lašus nuo burnos džiūvimo. Gydant vidurių užkietėjimą, pacientams patartina daugiau gerti, kartais naudinga paskirti laktuliozės.

Paprastai aprašytus pavienius šalutinius poveikius pacientai patiria gydymo antipsichotikais pradžioje ar padidinus vaisto dozes.

### **Psichoterapija ir psichosocialinės intervencijos gydant ilgą laiką**

Kryptinga ilgalaikio schizofrenijos gydymo strategija turi taip suderinti ilgalaikį gydymą antipsichotikais bei psicho- ir socioterapines procedūras, kad vis mažėtų atkryčių skaičius ir gerėtų ligos eiga (NICE, 2002; APA, 2004).

Kaip pažymėta aukščiau, šios rekomendacijos sutelkia dėmesį į biologinį (somatinį) schizofrenijos gydymą. Todėl psichoterapijos ir psichosocialinių priemonių derinimas su farmakoterapija bei jų reikšmė ilgai gydant bus tik trumpai apžvelgti. Nuoseklus jų veiksmingumo įvertinimo nebuvo atlikta, o įrodymais pagrįstos rekomendacijos apsiriboja pagrindinė-

mis kryptimis, metaanalizėmis ir sisteminėmis apžvalgomis. Duomenys apie specialių slaugos sistemų taikymą neįtraukti, kadangi jų galimybės gali smarkiai skirtis atskirose šalyse ar kultūrose. Pasiekus stabilios remisijos fazę, psichoterapijos ir psichologinės priemonės gali duoti daugiausia naudos gydant schizofreniją.

#### *Psichoterapija*

Daug psichologinių priemonių skirta gydyti ilgą laiką. Psichologinių schizofrenijos sutrikimų gydymo metodų tikslai yra stiprinti sugebėjimą kovoti su stresu, sušvelninti išorinio stresoriaus poveikį, pagerinti gyvenimo kokybę, susilpninti sutrikimo simptomus bei vystyti ir gerinti paciento bendravimo įgūdžius, sugebėjimą kovoti su liga. Psichoterapija turi atkreipti dėmesį į schizofrenijos biologinius veiksnius ir privalo stengtis padėti pacientui susidoroti su liga ir jos pasekmėmis (supratimas apie atkryčius, savitvarda, problemų sprendimas). Ypač neblogai ilgus trukmės gydymo programose (ilgiau nei 3 mėn. ar daugiau nei 10 gydymo sesijų per 6 mėn.) pasirodė *kognityvinė-elgesio terapija* (KET), kurios dėka sumažėjo atkryčių skaičius, susilpnėjo psichozės simptomai ir pagerėjo psichikos būklė (*A lygis*) (NICE, 2002). Būta įrodymų, kad KET gali susilpninti schizofrenijos simptomus mažiausiai metams. Taip pat KET gali pagerinti supratimą bei bendradarbiavimą ir teigiamai paveikti socialinį funkcionavimą (NICE, 2002).

Vertinant *kognityvines intervencijas*, skirtas paveikti konkrečius kognityvinius sutrikimus, nustatyta, kad yra ribotas įrodymų kiekis apie jų poveikį regimajai ir verbalinei atminčiai bei neverbaliniam suvokimui. Dvejų metų atsitiktinės atrankos kontroliuoto tyrimo metu nustatyta, kad kognityvinė terapija buvo pranašesnė už sustiprintą palaikomąją terapiją, įvertinus poveikį neurokognityvinėms funkcijoms, socialinei kognityvinei veiklai ir socialiniam prisitaikymui (Hogarty ir kt., 2004). Nepaisant to, kognityvinės intervencijos nerekomenduojamos įprastiniam schizofrenijos gydymui, nes nepakanka jų veiksmingumo įrodymų (NICE, 2002).

*Psichoedukacijos* veiksmingumo įrodymai kontroversiški. Vienos sisteminės metaanalizės metu nustatyti riboti psichoedukacijos poveikio psichikos būklei ir bendradarbiavimui įrodymai, ji neturėjo įtakos atkryčių skaičiui, palyginti su įprasta slauga (NICE, 2002), kita metaanalizė (Pekala ir Merinder, 2004) atskleidė didelį atkryčių ar pakartotinio stacionarizavimo sumažėjimą, todėl manoma, kad psichoedukacija pozityviai paveikė asmens savijautą. Dėl to nemažai rekomendacijų siūlo psichoedukacines priemones kaip naudingas ir siūlo įtraukti jas į schizofrenijos ir susijusių ligų gydymo programas (Pekala ir Merinder, 2004). Psichoedukacija turi informuoti pacientus ir jų artimuosius apie ligą ir jos gydymą, gerinti jų supratimą apie ligą, paskatinti juos prisiimti daugiau asmeninės atsakomybės kovojant su liga, teikti paramą gydymo metu (Bauml ir Pitschel-Walz, 2003).

Atsižvelgiant į pacientų pasirinkimą ir nesant pakankamai patikimų kitokių psichologinių metodų, dauguma schizofrenijos gydymo rekomendacijų siūlo *konsultacinę/paramos psichoterapiją* (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004). Priėmimas ir palankus išklausa gerina terapinę sąjungą (NICE, 2002). Į gydymo procesą būtina kiek įmanoma plačiau įtraukti šeimos narius. Tyrimai atskleidė, kad mažai žinių apie schizofrenijos įtaką elgesiui turintys šeimos nariai gali būti pernelyg kritiški

ir per daug tausojantys pacientus, o toks elgesys gali padidinti atkryčio tikimybę (Brown ir kt., 1972; Bebbington ir Kuipers, 1994).

Dauguma rekomendacijų nesiūlo *psichodinaminės terapijos* schizofrenija sergantiems pacientams dėl potencialaus psichozės paūmėjimo pavojaus, nes trūksta atsitiktinių imčių kontroliuotų tyrimų, o jos poveikis stebėtas tik stabilios būklės pacientams (DGPPN, 1998; Lehman ir Steinwachs, 1998; NICE, 2002). Psichodinaminės terapijos turėtų būti palaikomųjų priemonių dalis, tuomet galėtų suteikti individualių privalumų (Gottdiener ir Halsam, 2002).

Keletas klinikinių tyrimų ir kai kurios apžvalgos palaiko *socialinių įgūdžių lavinimo* veiksmingumą (APA, 2004), nors, atlikus sisteminę metaanalizę, nustatyta, kad nėra pakankamų įrodymų, kad socialinių įgūdžių lavinimas turėtų poveikį mažinant rehospitalizacijos rodiklius ar gerinant gyvenimo kokybę, palyginti su visomis kitomis programomis (NICE, 2002).

### Psichosocialinės intervencijos

*Šeimos intervencijos* pasiūlytos papildomai prie gydymo vaistais. Jos sumažino stresą šeimoje ir atkryčių skaičių (Alygis) (Pharoah ir kt., 2004). Be to, šios intervencijos pagerino bendradarbiavimą, socialinę situaciją ir emocinę būklę šeimoje. Dauguma rekomendacijų rekomenduoja šeimos intervencijas schizofrenijai gydyti (NICE, 2002; APA, 2004).

*Atkaklus bendruomenės gydymas (ABG)* apima atvejų vadybą ir aktyvias, integruojančias gydomasias intervencijas, lemiančias atkryčių mažėjimą ir gerinančias socialinį funkcionavimą (NICE, 2002).

Apskritai *psichikos rehabilitacija* siekia optimalios schizofrenija sergančių asmenų rehabilitacijos, naudodamasi plačiu biopsichosocialinių priemonių spektru, stiprindama bendruomenei prieinamą paramą ir resursus, telkdama kolektyvines pacientų ir jų globėjų pastangas, pabrėždama funkcijų sugrąžinimą, o ne kovą su simptomais. Stengiamasi pagerinti ir optimizuoti socialinį, profesinį, auklėjamąjį ir šeimos vaidmenį, siekiant aukščiausio sergančiųjų schizofrenija gyvenimo ir veiklos pro-

duktyvumo. *Profesinė rehabilitacija* gali naudoti *globos namų/prieglaudų dirbtuves* ir sutrumpintas darbo valandas tiems ligoniams, kurie nepasiruošę konkuruoti įprastomis sąlygomis, *darbo paramą*, pvz., remiamos įdarbinimo programos, suteikiančios profesinę paramą darbo vietose, ir *tarpinį užimtumą*, pagrįstą pagalba sau ir įgaliojimų suteikimu (APA 1997, 2004).

*Savitarpio pagalbos grupės* aktyviai įtraukia pacientus ir jų šeimos narius į gydymo procesą. Reikia didinti šių grupių įtaką planuojant ir skiriant gydymą, stengiantis padaryti ligonius mažiau priklausomus nuo profesionalų, sumažinti psichikos ligos sukeltą stigmą. Taip pat reikia siekti tolygios paramos sergamumo psichikos ligomis tyrimams (APA, 1997; DGPPN, 1998).

### Rekomendacijos

Ilgalaikio schizofrenijos gydymo metu taikomos įvairiausių gydymo taktikos, tarp jų farmakologinė, psichoterapinė ir psichosocialinė terapija. Geresnių baigčių, socialinio funkcionavimo ir geresnės gyvenimo kokybės gali padėti pasiekti papildomi priežiūros komponentai, tokie kaip integruota slauga. Šalia antipsichozinio gydymo psichoedukacija, šeimos intervencijos ir kognityvinė elgesio terapija yra tarp geriausių metodų, mažinančių psichozės simptomus, sutrikusias socialines funkcijas, gyvenimo kokybę ir subjektyvią savijautą.

### Padėkos

Mes norime padėkoti Jacqueline Klesing (Liudviko-Maksimiliano universiteto Psichiatrijos skyrius, Miunchenas) už bendrą ir redakcinę pagalbą rengiant šias rekomendacijas. Šių rekomendacijų projektas buvo išsiųstas visiems įvairių nacionalinių biologinės psichiatrijos draugijų prezidentams WFSBP nariams; reiškiamo padėką tiems iš jų, kurie atsiuntė savo komentarus šioms rekomendacijoms.

**Vertė gyd. Dainius Pažėra,  
Kauno medicinos universitetas, Medicinos fakultetas,  
gyd. Alvyda Pilkauskienė,  
Šilainių šeimos sveikatos centras**

### LITERATŪRA:

- Adams C.E., Fenton M.K., Quraishi S. et al. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia // Br. J. Psychiatry. – 2001, 179, p. 290–299.
- 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.
- Altamura A.C., Curry S.H., Montgomery S. et al. Early unwanted effects of fluphenazine esters related to plasma fluphenazine concentrations in schizophrenic patients // Psychopharmacology (Berlin). – 1985, 87 (1), p. 30–33.
- Altamura A.C., Colacurcio F., Mauri M.C. et al. Haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: A follow-up study of 12 months with plasma levels // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 1990, 14, p. 25–35.
- Altamura A.C., Sasselva F., Santini A. et al. Intramuscular preparations of antipsychotics (uses and relevance in clinical practice) // Drugs. – 2003, 63 (5), p. 493–512.
- American Psychiatric Association. Practice guideline 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.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. // Am. J. Psychiatry. – 2004, 161 (Suppl 2), p. 1–114.
- Ananth J., Djenderedjian A., Beshay M. et al. Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia // Curr. Ther. Res. – 1987, 42, p. 111–114.
- Ananth J., Venkatesh R., Burgoyne K. et al. Atypical antipsychotic induced weight gain: pathophysiology and management // Ann. Clin. Psychiatry. – 2004, 16 (2), p. 75–85.
- Anghelescu I., Klawe C., Benkert O. Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain // J. Clin. Psychopharmacol. – 2000, 20 (6), p. 716–717.
- Aquila R., Emanuel M. Interventions for weight gain in adults treated with novel antipsychotics // Primary. Care. Companion. J. Clin. Pract. – 2000, 2, p. 20–23.
- 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.
- 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.
- Arvanitis L.A., Miller B.G. (The Seroquel Trial 13 Study Group). Multiple fixed doses of „Seroquel“ (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo // Biol. Psychiatry. – 1997, 42, p. 233–246.
- Atmaca M., Kuloglu M., Teczan E. et al. Nizatidine treatment and its relationship with leptin levels in patients with olanzapine-induced weight gain // Hum. Psychopharmacol. – 2003, 18 (6), p. 457–461.
- Atmaca M., Kuloglu M., Teczan E. et al. Nizatidine for the treatment of patients with quetiapine-induced weight gain // Hum. Psychopharmacol. – 2004, 19 (1), p. 37–40.
- Awad A.G., Voruganti L.N.P. Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia // CNS Drugs. – 2004, 18 (13), p. 877–893.
- Ball M.P., Coons V.B., Buchanan R.W. A program for treating olanzapine-related weight gain // Psychiatr. Serv. – 2001, 52 (7), p. 967–969.
- Baptista T., Hernandez L., Prieto L.A. et al. Metformin in obesity associated with antipsychotic drug administration: A pilot study // J. Clin. Psychiatry. – 2001, 62 (8), p. 653–655.
- Barnas 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.
- Bäumli J., Pitschel-Walz G. Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen. Konsensuspapier der Arbeitsgruppe „Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen“. – Stuttgart, Schattauer, 2003.
- Bebbington P., Kuipers L. The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: An aggregate analysis // Psychol. Med. – 1994, 24, p. 707–718.
- 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.
- 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.

26. Birt J. Management of weight gain associated with antipsychotics // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2003, 15 (1), p. 49–58.
27. Borovicka M.C., Fuller M.A., Konicki P.E. et al. Phenylpropanolamine appears not to promote weight loss in patients with schizophrenia who have gained weight during clozapine treatment // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63 (4), p. 345–348.
28. 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.
29. 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.
30. Brown G.W., Birley J.L., Wing J.K. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: A replication // *Br. J. Psychiatry.* – 1972, 121, p. 241–258.
31. 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.
32. Buckley P.F. Maintenance treatment for schizophrenia with quetiapine // *Hum. Psychopharmacol.* – 2004, 19, p. 121–124.
33. Bushe C., Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 2004, 184 (Suppl 47), p. 67–71.
34. Bustillo J.R., Lauriello J., Parker K. et al. Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients // *Neuropsychopharmacology.* – 2003, 28 (3), p. 527–529.
35. Carman J., Peuskens J., Vangeneugden A. Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: A meta-analysis // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1995, 10 (4), p. 207–213.
36. Caroff S.N., Mann S.C., Campbell E.C. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome // *Psychiatr. Ann.* – 2000, 30, p. 314–321.
37. Carpenter W.T. Jr., Heinrichs D.W., Alphas L.D. Treatment of negative symptoms // *Schizophr. Bull.* – 1985, 11, p. 440–452.
38. Carpenter W.T. Jr., Buchanan R.W., Kirkpatrick B. et al. Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156 (2), p. 299–303.
39. 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 (5), p. 321–329.
40. 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).* – 2003, 166 (4), p. 391–399.
41. 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.
42. Cavazzoni P., Tanaka Y., Roychowdhury S.M. et al. Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2003, 13 (2), p. 81–85.
43. Centorrino F., Wurtzman J.J., Duca K.K. et al. Comprehensive weight loss program for overweight subjects treated with atypical antipsychotics. Poster presented at 155th APA Annual Meeting. – May 18–23, Philadelphia, PA, 2002.
44. 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.
45. 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.
46. Cohen E., Bernardo M., Masana J. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: A pilot study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1999, 67 (1), p. 129–130.
47. Colonna L., Saleem P., Dondey-Nouvel L. et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in sub-chronic or chronic schizophrenia // *Int. J. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 15 (1), p. 13–22.
48. 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.
49. Cookson I.B. The effects of a 50% reduction of cis(z)-flupenthixol decanoate in chronic schizophrenic patients maintained on a high dose regime // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1987, 2, p. 141–149.
50. 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).* – 2000, 150, p. 237–243.
51. Correa N., Opler L.A., Kay S.R. et al. Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1987, 7 (2), p. 91–95.
52. 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.
53. Crow T.J., MacMillan J.F., Johnson A.L. et al. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment // *Br. J. Psychiatry.* – 1986, 148, p. 120–127.
54. Csernansky J.G., Tacke U., Rusen D. et al. The effect of benzodiazepines on tardive dyskinesia symptoms // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1988, 8, p. 154–155.
55. 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.
56. Danion J.M., Rein W., Fleurot O. et al. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 610–616.
57. David A.S., Adams C. Depot antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia: (1) meta-review; (2) patient and nurse attitudes // *Health Technol. Assessments.* – 2001, 5 (34), p. 1–61.
58. Davis J.M. Overview: Maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1975, 132, p. 1237–1245.
59. Davis J.M., Barter J.T., Kane J.M. Antipsychotic drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. Comprehensive textbook of psychiatry. 5th ed. – Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1989, p. 1591–1626.
60. Davis J.M., Janicak P.G., Sakkas P. et al. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome // *Convuls. Ther.* – 1991, 7, p. 111–120.
61. Davis J.M., Kane J.M., Marder S.R. et al. Dose response of prophylactic antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* – 1993, 54 (Suppl. 2), p. 24–30.
62. Davis J.M., Chen N., Gluck L.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003, 60, p. 553–564.
63. Deberdt W., Winokur A., Cavazzoni P.A. et al. Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2005, 15 (1), p. 13–21.
64. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), editors. Praxisleitlinien in der Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1, Behandlungsleitlinie Schizophrenie. – Darmstadt, Steinkopff, 1998.
65. Dixon L.B., Lehman A.F., Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1995, 21 (4), p. 567–577.
66. Dossenbach M.R., Folnegovic-Smalc V., Hotujac L. et al. Olanzapine HGCH Study Group. Double-blind, randomized comparison of olanzapine versus fluphenazine in the long-term treatment of schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2004, 28, p. 311–318.
67. Dossenbach M., Arango-Davila C., Silva Ibarra H. et al. Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month followup of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005, 66 (8), p. 1021–1030.
68. Dufresne R.L., Valentino D., Kass D.J. Thioridazine improves affective symptoms in schizophrenic patients // *Psychopharmacol. Bull.* – 1993, 29, p. 249–255.
69. Dursun S.M., Devarajan S. Clozapine weight gain, plus topiramate weight loss // *Can. J. Psychiatry.* – 2000, 45 (2), p. 198.
70. Essock S.M., Hargreaves W.A., Dohm F.A. et al. Clozapine eligibility among state hospital patients // *Schizophr. Bull.* – 1996a, 22, p. 15–25.
71. 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.
72. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part I: acute treatment of schizophrenia // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2005, 6, p. 132–191.
73. Fleischhacker W.W., Roth S.D., Kane J.M. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1990, 10, p. 12–21.
74. Fleischhacker W.W., Eerdeken M., Karcher K. et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: A 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64 (10), p. 1250–1257.
75. Floris M., Lejeune J., Deberdt W. Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2001, 11 (2), p. 181–182.
76. Franz M., Lis S., Pluddemann K. et al. Conventional versus atypical neuroleptics: Subjective quality of life in schizophrenic patients // *Br. J. Psychiatry.* – 1997, 170, p. 422–425.
77. Gaebel W., Jänner M., Frommann N. et al. First vs. multiple episode schizophrenia: Two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies // *Schizophr. Res.* – 2002, 53, p. 145–159.
78. Gaebel W., Moller H.J., Buchkremer G. et al. Pharmacological long-term treatment strategies in first episode schizophrenia – Study design and preliminary results of an ongoing RCT within the German Research Network on Schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2004, 254 (2), p. 129–140.
79. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis // *Br. Med. J.* – 2000, 321 (7273), p. 1371–1376.
80. Gerlach J., Rye T., Kristjansen P. Effect of baclofen on tardive dyskinesia // *Psychopharmacology.* – Berlin, 1978, 56, p. 145–151.
81. Gilbert P.L., Harris M.J., McAdams L.A. et al. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1995, 52, p. 173–188.
82. 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.
83. Gottdiener W.H., Haslam N. The benefits of individual psychotherapy for people diagnosed with schizophrenia: A meta-analytic review // *Eth. Hum. Sci. Serv.* – 2002, 4, p. 163–187.
84. Gottdiener W.H., Haslam N. A critique of the methods and conclusions in the patient outcome research team (PORT) report on psychological treatments for schizophrenia // *J. Am. Acad. Psychoanal. Dyn. Psychiatry.* – 2003, 31 (1), p. 191–208.
85. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? // *Am. J. Psychiatry.* – 1996, 153, p. 321–330.
86. 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.
87. Gregorakos L., Thomaides T., Stratouli S. et al. The use of clonidine in the autonomic overactivity in neuroleptic malignant syndrome // *Clin. Auton. Res.* – 2000, 10, p. 193–196.
88. Grove G.A., Crayton J.W., Klass D.B. et al. Lithium in chronic schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1979, 136, p. 454–455.
89. Gupta S., Masand P.S., Virk S. et al. Weight decline in patients switching from olanzapine to quetiapine // *Schizophr. Res.* – 2004, 70, p. 57–62.
90. Gureje O., Miles W., Keks N. et al. Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: A randomized double-blind trial in Australia and New Zealand // *Schizophr. Res.* – 2003, 61 (2–3), p. 303–314.
91. Hajak G., Marienhagen J., Langguth B. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: A combined treatment and neuroimaging study // *Psychol. Med.* – 2004, 34 (7), p. 1157–1163.
92. 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.
93. Hamilton S.H., Revicki D.A., Edgell E.T. et al. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial // *Pharmacoeconomics.* – 1999, 15 (5), p. 469–480.
94. Hamilton S.H., Edgell E.T., Revicki D.A. et al. Functional outcomes in schizophrenia: A comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 15, p. 245–255.
95. Harrison T.S., Goa K.L. Long-acting risperidone. A review of its use in schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2004, 18 (2), p. 113–132.
96. 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.
97. 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.
98. Heimberg C., Gallacher F., Gur R.C. et al. Diet and gender moderate clozapine-related weight gain // *Hum. Psychopharmacol.* – 1995, 10, p. 367–371.
99. Hertling I., Philipp M., Dvorak A. et al. Flupenthixol versus risperidone: Subjective quality of life as an important factor for compliance in chronic schizophrenic patients // *Neuropsychobiology.* – 2003, 47 (1), p. 37–46.
100. 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.
101. Hoffmann R.E., Boutros N.N., Hu S. et al. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia // *Lancet.* – 2000, 355 (9209), p. 1073–1075.
102. Hoffmann 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 (1), p. 49–56.
103. Hogarty G.E., McEvoy J.P., Munitz M. et al. Dose of fluphenazine, familial expressed emotion, and outcome in schizophrenia. Results of a two-year controlled study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1988, 45, p. 797–805.
104. Hogarty G.E., Flesher S., Ulrich R. et al. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: Effects of a 2-year randomized trial on cognition and behaviour // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2004, 61 (9), p. 866–876.
105. Holi M.M., Eronen M., Toivonen K. et al. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 2004, 30 (2), p. 429–434.

106. Huber T.J., Schneider U., Rollnik J.D. Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia // *J. Psychiatry. Res.* – 2003, 120 (1), p. 103–105.
107. Huq Z.U., RIS-GBR-32 Investigators. A trial of low doses of risperidone in the treatment of patients with first-episode schizophrenia, schizophreniaform disorder, or schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 24 (2), p. 220–224.
108. Joy C.B., Adams C.E., Lawrie S.M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester. – 2004, UK, John Wiley & Sons, Ltd.
109. Kane J.M., Rifkin A., Quilkin F. et al. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1982, 39, p. 70–73.
110. Kane J.M., Rifkin A., Woerner M. et al. Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. I. Preliminary results for relapse rates // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1983, 40, p. 893–896.
111. 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.
112. 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.
113. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D. et al. (eds.). *The Expert Consensus Guideline Series. Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders* // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003a, 63 (Suppl 12), p. 1–100.
114. Kane J.M., Eerdeken M., Lindenmayer J.P. et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic // *Am. J. Psychiatry.* – 2003b, 160 (6), p. 1125–1132.
115. 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.
116. Kasper S., Brecher M., Fitton L. et al. Maintenance of long-term efficacy and safety of quetiapine in the open-label treatment of schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 19, p. 281–289.
117. 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.
118. Kirli S., Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1998, 33, p. 103–111.
119. Kissling W. (edd.). *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia.* – Berlin, Springer, 1991.
120. Klein E., Kolsky Y., Puyevrovsky M. et al. Right prefrontal slow repetitive magnetic stimulation in schizophrenia: A double-blind sham-controlled pilot study // *Biol. Psychiatry.* – 1999, 46, p. 1451–1454.
121. Kujawa M.J., McQuade R.D., Jody D.N. et al. Long-term weight effects of aripiprazole vs. olanzapine in a 26-week, double-blind study. Poster XXIVth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologic Congress. – Paris, France, 2004, June 20–24.
122. Kutcher S., Williamson, Mackenzie S., Marton P. et al. Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: A double-blind, placebo controlled study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1989, 9, p. 403–406.
123. Lecrubier Y. Amisulpride: Progress and outcomes // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2002, 18 (Suppl 3), S18–22.
124. 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.
125. Lehman A.F., Steinwachs D.M. and PORT Co-investigators. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations // *Schizophr. Bull.* – 1998, 24, p. 1–10.
126. 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.
127. 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.
128. Leucht S., Barnes T.R., Kissling W. et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory metaanalysis of randomized controlled trials // *Am. J. Psychiatry.* – 2003b, 160, p. 1209–1222.
129. 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.
130. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *New Engl. J. Med.* – 2005, 353 (12), p. 1209–1223.
131. Lima A.R., Weiser K.V.S., Bacalchuk J. et al. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library, Issue 2.* – 2004, Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.
132. 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.
133. Littrell K.H., Hilligoss N.M., Kirshner C.D. et al. The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain // *J. Nurs. Scholarsh.* – 2003, 35 (3), p. 237–241.
134. Lopez-Mato A., Rovner J., Illa G. et al. Randomized, open label study on the use of ranitidine at different doses for the management of weight gain associated with olanzapine administration // *Vertex.* – 2003, 14 (52), p. 85–96.
135. Lu M.L., Lane H.Y., Lin S.K. et al. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 766–771.
136. Mahmoud R., Engelhart L., Ollendorf D. et al. The Risperidone Outcomes Study of Effectiveness (ROSE): A model for evaluating treatment strategies in typical psychiatric practice // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999, 60 (Suppl 3), p. 42–47.
137. Maier W., Mo'ler H.J.. Metaanalyses – Highest level of empirical evidence? // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* in press. – 2005.
138. Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1994, 151, p. 825–835.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. McCreadie R.G., Wiles D., Grant S. et al. (Scottish Schizophrenia Research Group). The Scottish first episode schizophrenia study: VII. Two-year follow-up // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1989, 80, p. 597–602.
143. McGorry P., Killackey E., Elkins K. et al. Lambert T 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.
144. McGrath J.J., Soares-Weiser K.V.S. Neuroleptic reduction and/or cessation and neuroleptics as specific treatments for tardive dyskinesia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester. – UK, John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
145. McIntosh A.M., Semple D., Tasker K. et al. Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 2004, 127 (1–2), p. 9–17.
146. Melamed E., Achiron A., Shapira A. et al. Persistent and progressive parkinsonism after discontinuation of chronic neuroleptic therapy: An additional tardive syndrome? // *Clin. Neuropharmacol.* – 1991, 14, p. 273–278.
147. Meltzer H.Y., Bastani B., Kwon K.Y. et al. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. // *Psychopharmacology (Berlin).* – 1989, 99 (Suppl), S68–72.
148. Menza M., Vreeland B., Minsky S. et al. Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65 (4), p. 471–477.
149. 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.
150. Miller D.D. Review and management of clozapine side effects // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61 (Suppl 8), p. 14–17.
151. Mishara A.L., Goldberg T.E. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: Opening a closed book // *Biol. Psychiatry.* – 2004, 55 (10), p. 1013–1022.
152. Möller H.J. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: Methodological issues and clinical consequences // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2000, 1, p. 75–91.
153. Möller H.J. Management of the negative symptoms of schizophrenia. New treatment options // *CNS Drugs.* – 2003, 17 (11), p. 793–823.
154. Möller H.J. Novel antipsychotics in the long-term treatment of schizophrenia // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2004a, 5, p. 9–19.
155. Möller H.J. Non-neuroleptic approaches to treating negative symptoms in schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2004b, 254, p. 108–116.
156. 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 (6), p. 270–278.
157. Möller H.J. Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: A review of the clinical data // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2005a, 255 (2), p. 83–93.
158. Möller H.J. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: Two different pharmacological mechanisms? // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2005b, 255 (3), p. 190–201.
159. Möller H.J. Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosyndromality in schizophrenic psychoses: Conceptual and treatment issues. // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2005c, 6, p. 247–263.
160. Morrison J.A., Cottingham E.M., Barton B.A. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs // *Am. J. Psychiatry.* – 2002, 159 (4), p. 655–657.
161. 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.
162. Mullen J., Jibson M.D., Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: The quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study // *Clin. Ther.* – 2001, 23, p. 1839–1854.
163. Naber D., Riedel M., Klimke A. et al. Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 2005, 111 (2), p. 106–115.
164. Nahas Z., Molloy M., Risch S.C. et al. TMS in schizophrenia. // George M.S., Belmaker R.H. (eds.). *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry.* – 2000, Washington, DC: American Psychiatric Press, p. 237–252.
165. Nair N.P., Yassa R., Ruiz-Navarro J. et al. Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia // *Am. J. Psychiatry.* – 1978, 135 (12), p. 1562–1563.
166. National Institute for Clinical Excellence. *Core Interventions in the Treatment of Schizophrenia.* – 2003, NICE, London, www.nice.org.uk.
167. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia // Technology Appraisal Guidance.* – 2002, No. 43, London, www.nice.org.uk
168. Nisijima K., Ishiguro T. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases // *J. ECT.* – 1999, 15, p. 158–163.
169. 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.
170. Pekala E., Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library, Issue 2.* – Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
171. Peuskens J., van Baelen B., de Smedt C. Effects of risperidone on affective symptoms in patients with schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 15, p. 343–349.
172. Pharoah F.M., Rathbone J., Mari J.J. et al. Family intervention for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library, Issue 2.* – Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
173. 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. Psychiatric.* – 1989, 3 (3 bis), p. 312–320.
174. 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.
175. Poulet E., Brunelin J., Bediou B. et al. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2005, 57 (2), p. 188–191.
176. Poyurovsky M., Pashinian A., Gil-Ad I. et al. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition // *Am. J. Psychiatry.* – 2002, 159 (6), p. 1058–1060.
177. Poyurovsky M., Isaacs I., Fuchs C. et al. Attenuation of olanzapine-induced weight gain with rebo-xetine in patients with schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study // *Am. J. Psychiatry.* – 2003, 160 (2), p. 297–302.
178. Poyurovsky M., Tal V., Maayan R. et al. The effect of famotidine addition on olanzapine-induced weight gain in first-episode schizophrenia patients: A double-blind placebo-controlled pilot study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004, 14 (4), p. 332–326.
179. Pujalte D., Bottai T., Hue B. et al. A double-blind comparison of clonazepam and placebo in the treatment of neuroleptic-induced akathisia // *Clin. Neuropharmacol.* – 1994, 17, p. 236–242.
180. 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.

181. 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 clinical outcomes of a randomized clinical trial // *Qual. Life Res.* – 1999, 8, p. 417–426.
182. Ritchie C.W., Chiu E., Harrigan S. et al. The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2003, 18, (5), p. 432–440.
183. 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.* – 1999, 56, p. 241–247.
184. Robinson D.G., Woerner M.G., McMeniman M. et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2004, 161, p. 473–479.
185. 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 (18), p. 4013–4015.
186. Rollnik J.D., Seifert J., Huber T.J. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in a patient with treatment-resistant schizoaffective disorder // *Depress Anxiety.* – 2001, 13 (2), p. 103–104.
187. Rosenheck R., Cramer J., Xu W. et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia // *New Engl. J. Med.* – 1997, 337 (12), p. 809–815.
188. Rosenheck R., Cramer J., Xu W. et al. Multiple outcome assessment in a study of the cost-effectiveness of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia // *Health Serv. Res.* – 1998, 33 (5 Pt 1), p. 1237–1261.
189. Rosenheck R., Dunn L., Peszke M. et al. (Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia). Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1999a, 156, p. 88–93.
190. 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.* – 1999b, 25, p. 709–719.
191. Rosenheck R., Perlick D., Bingham S. et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: A randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* – 2003, 290 (20), p. 2693–2702.
192. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP). Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia. Draft only. – 2003
193. Ryan M.C., Collins P., Thakore J.H. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2003, 160 (2), p. 284–289.
194. Sacchetti E., Guarneri L., Bravi D. H(2) antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry.* – 2000, 48 (2), p. 167–168.
195. Sakkas P., Davis J.M., Janicak P.G. et al. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome // *Psychopharmacol Bull.* – 1991, 27, p. 381–384.
196. Saleem P., Olie J.P., Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: Advantage of amisulpride // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2002, 17 (1), p. 1–8.
197. Salokangas R.K., Saarijärvi S., Taiminen T. et al. Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: A double-blind placebo-controlled study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1996, 94, p. 175–180.
198. Sartorius N., Fleischacker 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–S11.
199. Schönfeldt-Lecuona C., Gron G., Walter H. et al. Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia // *Neuroreport.* – 2004, 15 (10), p. 1669–1673.
200. Schooler N.R. Reducing dosage in maintenance treatment of schizophrenia. Review and prognosis // *Br. J. Psychiatry.* – 1993, (Suppl), p. 58–65.
201. Schooler N.R., Keith S.J., Severe J.B. et al. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1997, 54, p. 453–463.
202. Schooler N., Rabinowitz J., Davidson M. et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: A long-term randomized trial // *Am. J. Psychiatry.* – 2005, 162 (5), p. 947–953.
203. 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.
204. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Psychosocial Interventions in the Management of Schizophrenia. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), SIGN Publication Number 30, 1998, [www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html](http://www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html)
205. 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.
206. Sharma T. Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotic in schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1999, 174 (Suppl 38), p. 44–51.
207. Sharpe J.K., Hills A.P. Atypical antipsychotic weight gain: a major clinical challenge // *Aust. NZ J. Psychiatry.* – 2003, 37 (6), p. 705–709.
208. Shekelle P.G., Woolf S.H., Eccles M. et al. Developing guidelines // *Br. Med. J.* – 1999, 318, p. 593–596.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. Silver H. Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2003, 18, p. 305–313.
214. Siris S.G., Bermanzohn P.C., Mason S.E. et al. Antidepressant for substance-abusing schizophrenic patients: A minireview // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 1991, 15, p. 1–13.
215. Siris S.G. Depression in schizophrenia: Perspective in the era of “atypical” antipsychotic agents // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157, p. 1379–1389.
216. Siris S., Pollack S., Bermanzohn P. Adjuvant imipramine for a broader group of post-psychotic depressions in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2000, 44, p. 187–192.
217. Sletten I.W., Ognjanov V., Menendez S. et al. Weight reduction with chlorpheniramine and phenmetrazine in obese psychiatric patients during chlorpromazine therapy // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* – 1967, 9 (11), p. 570–575.
218. 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.
219. Small J.G., Hirsch S.R., Arvanitis L.A. et al. (Seroquel 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.
220. Soares-Weiser K., Rathbone J. Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
221. Soares K.V.S., McGrath J.J., Deeks J.J. Gamma-aminobutyric acid agonists for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
222. Soares K.V., McGrath J.J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
223. 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.
224. 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.
225. Spivak B., Shabash E., Sheitman B. et al. The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: An open, nonrandomized, 6-month study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64 (7), p. 755–760.
226. Supprian T. Therapie // *Assion H.J., Volz H.P., Hrsg. Malignes neuroleptisches Syndrom.* – Stuttgart, New York: Thieme, 2004, p. 28–34.
227. Susman V.I. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome // *Psychiatr. Q.* – 2001, 72, p. 325–336.
228. Tammenmaa I.A., McGrath J.J., Sails E. et al. Cholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
229. Tamminga C.A., Thaker G.K., Moran M. et al. Clozapine in tardive dyskinesia: Observations from human and animal model studies // *J. Clin. Psychiatry.* – 1994, 55 (Suppl B), p. 102–106.
230. Thaker G.K., Tamminga C.A., Alphas L.D. et al. Brain gamma-aminobutyric-acid abnormality in tardive dyskinesia: Reduction in cerebrospinal fluid GABA levels and therapeutic response to GABA agonist treatment // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1987, 44, p. 522–529.
231. Tharyan P., Adams C.E. Electroconvulsive therapy for schizophrenia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – 2004, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
232. 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.
233. 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.
234. Tollefson G.D., Sanger T.M., Lu Y. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: A prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998, 55, p. 250–258.
235. Tran P.V., Hamilton S.H., Kuntz A.J. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 17 (5), p. 407–418.
236. Tran P.V., Dellva M.A., Tollefson G.D. et al. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses // *Br. J. Psychiatry.* – 1998, 172, p. 499–505.
237. 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.
238. Umbricht D., Flury H., Bridler R. Cognitive behavior therapy for weight gain // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158 (6), p. 971.
239. 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.* – 2002, 159, p. 255–262.
240. Voruganti L., Cortese L., Oyewumi L. et al. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life // *Schizophr. Res.* – 2000, 43 (2–3), p. 135–145.
241. Voruganti L., Cortese L., Oyewumi L. et al. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: Results of a prospective naturalistic study // *Schizophr. Res.* – 2002, 57 (2–3), p. 201–208.
242. Wahrens J., Gerlach J. Antidepressant drugs in anergic schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1980, 61, p. 438–444.
243. 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.
244. Walburn J., Gray R., Gournay K. et al. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication // *Br. J. Psychiatry.* – 2001, 179, p. 300–307.
245. Walker P., Soares K.V.S. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2004.
246. Wang H.C., Hsieh Y. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with subcutaneous apomorphine monotherapy // *Mov. Disord.* – 2001, 16, p. 765–767.
247. Weber S.R., Dufresne R.L., Becker R.E. et al. Diazepam in tardive dyskinesia // *Drug. Intell. Clin. Pharmacy.* – 1983, 17, p. 523–527.
248. Weiden P.J., Simpson G.M., Potkin G. Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003a, 64, p. 580–588.
249. Weiden P.J., Daniel D.G., Simpson G. et al. Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003b, 23 (6), p. 595–600.
250. Weiden P.J., Kozma C., Grogg A. et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia // *Psychiatr. Serv.* – 2004, 55 (8), p. 886–891.
251. 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.
252. Werneke U., Taylor D., Sanders T.A. et al. Behavioural management of antipsychotic-induced weight gain: A review // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003, 108 (4), p. 252–259.
253. Wirshing D.A., Marshall B.D. Jr, Green M.F. et al. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1999a, 156, p. 1374–1379.
254. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar L. et al. Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999b, 60 (6), p. 358–363.
255. 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.
256. Working Group for the Canadian Psychiatric Association and the Canadian Alliance for Research on Schizophrenia. Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia // *Can. J. Psychiatry.* – 1998, 43 (Suppl 2), p. 25–40S.
257. World Health Organization. WHO guide to mental health in primary care. – London: WHO, 2000 [www.roysoemed.ac.uk].
258. Zimmermann U., Kraus T., Himmerich H. et al. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients // *J. Psychiatr. Res.* – 2003, 37 (3), p. 193–220.