

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) asmenybės sutrikimų biologinio gydymo rekomendacijos

Spausdinama WFSBP, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2007, 8(4), p. 212–244.

Sabine C. HERPERTZ¹, Mary ZANARINI², Charles S. SCHULZ³, Larry SIEVER⁴, Klaus LIEB⁵, Hans Jürgen MÖLLER⁶ ir WFSBP asmenybės sutrikimo gydymo rekomendacijų sudarymo darbo grupė*

¹Rostoko universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Rostokas, Vokietija,

²McLean ligoninė, 115 Mill g., Belmontas, MA, JAV,

³Minesotos universiteto medicinos mokyklos Psichiatrijos departamentas, MN, JAV,

⁴Bronkso medicinos centro Mt. Sinai medicinos mokyklos Psichiatrijos departamentas, NY, JAV,

⁵Mainz universiteto Psichiatrijos departamentas, Mainz, Vokietija,

⁶Liudviko-Maksimiliano universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Miunchenas, Vokietija

SANTRAUKA

Šias asmenybės sutrikimų biologinio gydymo praktines rekomendacijas parengė Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, WFSBP) sudaryta tarptautinė darbo grupė. Grupės darbo tikslas – sistemingai apžvelgti visus esamus įrodymus, susijusius su trijų specifinių asmenybės sutrikimų – ribinio tipo, šizotipinio, nerimastingo (vengiančio) tipo – gydymu ir, remiantis jais, pateikti kliniškai bei moksliai paremtas praktines gydymo rekomendacijas. Jos apima dabartines žinias apie biologinius šių sutrikimų pagrindus, jų apibrėžimą, klasifikavimą, epidemiologiją, eigą ir taip pat pateikia išsamią naujausio klinikinio gydymo apžvalgą. Šiose rekomendacijose daugiausia nagrinėjamas biologinis gydymas (antidepresantais, neuroleptikais, nuotaikos stabilizatoriais ir kai kuriais kitais farmakologiniais preparatais) ir aptariama medikamentų, iki dabar taikomų įvairiose gydymo strategijose, gydant asmenybės sutrikimų turinčius pacientus, svarba. Rekomendacijos turėtų padėti gydytojams įvertinti įvairių psichotropinių vaistų efektyvumą ir taip pasirinkti individualaus paciento specifinei psichopatologijai gydyti tinkamiausią medikamentą.

Raktažodžiai: ribinio tipo asmenybės sutrikimas, šizotipinis asmenybės sutrikimas, nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimas, įrodymais pagrįstos rekomendacijos, biologinis gydymas, farmakoterapija, antidepresantai, neuroleptikai, nuotaikos stabilizatoriai

ABSTRACT

These practical guidelines for the biological treatment of personality disorders in primary care settings were developed by an international Task Force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). They embody the results of a systematic review of all available clinical and scientific evidence pertaining to the biological treatment of three specific personality disorders, namely borderline, schizotypal and anxious/avoidant personality disorder in addition to some general recommendations for the whole field. The guidelines cover disease definition, classification, epidemiology, course and current knowledge on biological underpinnings, and provide a detailed overview on the state of the art of clinical management. They deal primarily with biological treatment (including antidepressants, neuroleptics, mood stabilizers and some further pharmacological agents) and discuss the relative significance of medication within the spectrum of treatment strategies that have been tested for patients with personality disorders, up to now. The recommendations should help the clinician to evaluate the efficacy spectrum of psychotropic drugs and therefore to select the drug best suited to the specific psychopathology of an individual patient diagnosed for a personality disorder.

Key words: high school seniors, fatigue, learning load, daily time budget.

Adresas susirašinėti: Sabine C. Herpertz, MD, Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Rostock University, Gehlsheimer Str. 20, 18147 Rostock, Germany. Tel: +49 381 494 9500. Faksas: +49 381 494 9502. El. paštas: sabine-herpertz@med.uni-rostock.de

*Mary Zanarini (pirmininkas; JAV), Charles S. Schulz (pirmininko pavaduotojas; JAV), Larry Siever (pirmininko pavaduotojas; JAV), Sabine C. Herpertz (sekretorė; Vokietija), Hans-Jürgen Möller (WFSBP Komiteto mokslinių publikacijų pirmininkas; Vokietija), Anthony W. Bateman (JK), Martin Bohus (Vokietija), Jose Luis Carrasco (Ispanija), Alexandre Dailliet (Belgija), Frances Frankenburg (JAV), John Gunderson (JAV), Natsuko Hirashima (Japonija), Eric Hollander (JAV), Miro Jakovlievic (Kroatija), Hans-Peter Kapfhammer (Austrija), Harold W. Koenigsberg (JAV), Klaus Lieb (Vokietija), Paul J. Markovitz (JAV), Josef Marksteiner (Austrija), Antonia New (JAV), Joel Paris (Kanada), Thomas Rinne (Olandija), Kenneth Silk (JAV), Joaquín Soler (Ispanija), Dan Stein (Pietų Afrikos respublika), Jutta Stoffers (Vokietija), Siu Wa Tang (Hong Kongas).

VYKDOMOJI REKOMENDACIJŲ SANTRAUKA

Nors asmenybės sutrikimams bendroje gyventojų populiacijoje tenka apie 10 proc., o tarp psichikos ligomis sergančių pacientų – iki 40 proc., ir nors šių sutrikimų turintys pacientai dažnai naudojasi specializuotomis psichiatrinėmis paslaugomis, informacijos apie įrodymais pagrįstą jų gydymą yra nedaug. Toliau bus pateiktos specifinės rekomendacijos apie ribinio tipo asmenybės sutrikimo (RTAS), šizotipinio (STAS) ir nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimo (NVAS) gydymą. Kitų tipų asmenybės sutrikimų farmakologinio gydymo tyrimai praktiškai beveik neatliekami.

Duomenys, panaudoti rengiant šias rekomendacijas, paimti iš visų originaliųjų anglų kalba paskelbtų straipsnių nuo 1980 m. (DSM–III publikacija) iki 2007 m., kurie buvo rasti MEDLINE duomenų bazėje. Išskirtinis dėmesys buvo skiriamas atsitiktinių imčių kontroliuojamiems tyrimams (AIKT), t.y. kryžminiai ir atviri tyrimai buvo vertinami tik tais atvejais, kai tinkamų įrodymų iš AIKT nepakako atskiriems rekomendacijų patikimumo lygiams.

RTAS atveju tėra nedidelis vidutiniškos kokybės nedidelių imčių ir trumpos stebėjimo trukmės AIKT skaičius. Atrodo, kad nė vienos klasės farmakologinis preparatas apskritai negali susilpninti RTAS psichopatologijos, nors tyrimų metu, be specifinių psichopatologijos aspektų, buvo vertinamas ir bendras funkcionavimas. Gydymo tikslu medikamentai dažniausiai buvo pasirenkami pagal vyraujančius konkretaus paciento simptomus. Esama vidutiniškų įrodymų apie antros kartos antipsichotikų poveikį kognityviniams-suvokimo simptomams ir nekontroliuojamam impulsyviam elgesiui, pvz., pykčiui, esant asmenybės sutrikimams. Atrodo, kad šie medikamentai veikia skiriant juos mažesnėmis dozėmis nei šizofrenijos atveju. Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) geriausiai veikia tokius emocijų sutrikimus, kaip depresinė nuotaika, nerimas ir nuotaikų kaita ir, atrodo, taip pat pagerina būklę sergant gretutiniais nuotaikos ir nerimo sutrikimais. Tačiau nėra įrodymų, kad SSRI veiksmingi esant tokiems simptomams, kaip emocinis tuštumo, vienatvės, monotonijos pojūtis ar lėtinė disforija. Be to, nėra patikimų įrodymų, kad, esant RTAS, antidepresantai sumažina impulsyvų, agresyvų ar save žalojančių elgesį. Pacientams, esant RTAS ir gretutiniam intermisiniam eksplozyvaus elgesio sutrikimui (IEES), gydymas SSRI mažina impulsyvią agresiją, tačiau koks SSRI efektas, kai nesergama IEES, duomenų nepakanka. Nors vienas tyrimas parodė, kad gydant impulsyvią agresiją olanzapino monoterapija pranašesnė už fluoksetino, reikia daugiau tyrimų, norint kaip pirmąjį vyraujančio impulsyvumo ir (auto)agresijos gydymo metodą rekomenduoti atipinius neuroleptikus. Jei gydymo poveikis nepakankamas, galima skirti nuotaikos stabilizatorių, tokių kaip valproatai, topiramatas ar lamotriginas, kurių efektyvumas, gydant impulsyvų, agresyvų elgesį, buvo įrodytas kai kuriais kontroliuojamais tyrimais. Deja, bet nuotaikos stabilizatorių tyrimų metu pacientų imčių dydžiai apskritai buvo nedideli, o duomenų apie jų ilgalaikį veiksmingumą visiškai nėra.

Be to, kad neatidėliojant būtina atlikti daugiau geros kokybės kontroliuojamų RTAS gydymo tyrimų apskritai, reikia ir daugiau tyrimų, kurie telktų dėmesį į afektinio nestabilumo mažinimą. Ši RTAS psichopatologija ne tik žinoma kaip

stabiliausias RTAS požymis, bet jis taip pat daug sunkiau, palyginti su impulsyvumu, gydomas. Dar daugiau, visiškai nėra tinkamai iširtas vaistų poveikis RTAS turinčių pacientų tarpasmeniniams santykiams.

Kadangi turintieji RTAS prastai laikosi gydymosi režimo, jie gali būti labai jautrūs net ir švelniems nepageidaujamiems poveikiams. Atitinkamai klasikiniai neuroleptikai nėra indikuotini daugiausia todėl, kad esama nedaug duomenų, jog jie mažina nerimą, depresiją, pyktį ar pagerina bendrą funkcionavimą gydant RTAS. Galiausiai RTAS turintiems pacientams reikia saugių vaistų su mažesne perdozavimo dėl galimų suicidinių poelgių rizika, o tai reiškia, kad negrįžtamo veikimo monoaminooksidazės (MAO) inhibitoriai ir litis, nepaisant kai kurių veiksmingumo įrodymų, negali būti plačiau taikomi RTAS gydyti. Jokių patikimų pasiūlymų nėra pateikta apie farmakologinio gydymo trukmę, kuri dar priklauso ir nuo to, kokia psichopatologija yra gydoma. Tačiau galima rekomenduoti ne trumpesnę kaip 3 mėn. gydymą, tinkamai įvertinus pradinę psichopatologiją, tiksliai nustačius gydymo tikslus ir įvertinus gydymo nutraukimo galimybes, negavus teigiamo rezultato.

Apibendrinant reikia pasakyti, jog joks vaistas nėra registruotas asmenybės sutrikimams gydyti ir nėra jokių įrodymų, kad tokiems pacientams gydyti efektyvi polifarmakoterapija. Nors ir esama kai kurių įrodymų apie selektyvų veikimą, psichotropinių preparatų grupės visgi labiau veikia platų simptomų spektrą, o duomenų apie kelių vaistų derinio poveikį atskiriems simptomams nėra. Pacientus, turinčius RTAS, derėtų informuoti, jog bet kurio vaisto paskyrimas nėra patikimai pagrįstas įrodymais. Tačiau receptiniai psichotropiniai vaistai gali padėti esant RTAS palengvinti afektinius simptomus ir sumažinti impulsyvumą. Taip pat farmakoterapija gali būti skiriama esant sunkiems atvejams, siekiant palengvinti psichosocialines intervencijas ar tiesiog padaryti jas įmanomas, nors įrodymų apie tai, kada/kaip derinti farmakoterapiją/psichoterapiją, nėra daug. Kadangi farmakoterapija tampa multimodalinio gydymo programos dalimi, drauge su individualia ir/ar grupine psichoterapija, tai psichoterapijos specialistai turėtų būti įtraukti į gydymo procesą kiek galima anksčiau.

Iki šiol atlikta labai nedaug šizotipinio asmenybės sutrikimo (STAS) tyrimų. Esama kai kurių įrodymų apie teigiamą atipinių neuroleptikų poveikį pacientams, turintiems STAS ir gretutinių STAS bei RTAS sutrikimų.

Farmakologinio NVAS gydymo rekomendacijas riboja tai, kad didžioji dalis naudojamų duomenų yra gauti AIKT, kurie buvo atliekami su sergančiaisiais (generalizuota) socialine fobija. Tačiau tai leidžia pagrįsti ekstrapoliavimą duomenų, pirmiausia gautų tiriant nerimo, o ne asmenybės sutrikimus, ir rekomenduoti analogišką taktiką gydant asmenis, sergančius šiomis glaudžiai susijusiomis/giminingomis ligomis. Išskyrus šį trūkumą, yra nemažai duomenų apie SSRI ir selektyviojo serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriaus (SNRI) venlafaksino efektyvumą ir nedidelį nepageidaujamų poveikių skaičių gydant šiais vaistais. Ekspertų nuomone, medikamentai turi būti vartojami mažiausiai 1 metus. Negrįžtamo veikimo MAO inhibitoriai taip pat veiksmingi, bet dėl saugumo aspektų gali būti rekomenduojami tik kaip alternatyva, negavus atsako į gydymą pirmos eilės antidepresantais ir kruopščiai įvertinus rimtų nepageidaujamų poveikių prielaidas. Vaisto nuo

epilepsijos gabapentino ir gama aminosviesto rūgšties (GASR) analogo pregabalino veiksmingumas turi būti intensyviau tiriama ateityje.

TRŪKUMAI/IŠLYGOS

Asmenybės sutrikimų farmakologiniai tyrimai tebėra pradinių stadijų ir ateityje turi būti atliekami daug intensyviau. RTAS tyrimai atliekami dalyvaujant mažoms poliklinikos, o ne ūminės būklės stacionaro pacientų imtims. Taigi dauguma turimų įrodymų gauti tiriant poliklinikų pacientus. Reikia pridurti, kad šios praktikai skirtos rekomendacijos pirmiausia grindžiamos atsitiktinių imčių kontroliuojamais dvigubai aklais tyrimais, nors panaudoti ir atvirų tyrimų duomenys. Vertinant atvirų tyrimų rezultatus, reikia turėti omenyje, kad farmakologiniuose tyrimuose dalyvauja asmenų grupės, kuriose menkas simptomų stabilumas laikui bėgant, pvz., esant ribinio tipo asmenybės sutrikimui. Be to, reikia įvertinti ir bendrus kontroliuojamų tyrimų trūkumus, pvz., tai, kad atmetami tokie sunkiai sergantys pacientai, kuriems pasireiškia keletas gretutinių ligų ir polinkis į savižudybę. Tai yra didelis iki šiol atliktų farmakologinių tyrimų trūkumas, nes tarp turinčiųjų asmenybės sutrikimų praktiškai didžiausia yra ta dalis pacientų, kurie skundžiasi keliomis gretutinėmis ligomis ir latentiniu ar net ūminiu suicidiškumu. Didžiosios dalies kontroliuojamų farmakologinių RTAS tyrimų trukmė buvo neilga, tik kai kurių truko 6 mėn., o duomenų apie ilgalaikį poveikį visai nėra. Ilgos trukmės tyrimų poreikis kertasi su dideliais pasitraukimo iš RTAS tyrimų, kuriuose stebėjimo trukmė ilgesnė nei 10 sav., rodikliais (iki >50 proc.). Dėl to gali būti sunku gauti duomenų apie ilgalaikį veiksmingumą. Pagaliau tėra vos keletas tyrimų apie preparatų, derinamų su psichoterapija, poveikį, nors tokia kombinuota terapija yra plačiai taikoma psichiatrijoje, gydant pacientus, turinčius asmenybės sutrikimų.

1. ASMENYBĖS SUTRIKIMAI

1.1 Įvadas

Šiuolaikinėje praktinėje psichiatrijoje asmenybės sutrikimai užima pagrindinę vietą. Jie apibūdinami kaip asmenybės charakterio struktūros ir elgesio tendencijų pasireiškimas, sukkeliantis stresą ir trikdamas funkcionavimą emocijų, pažinimo, tarpasmeninių santykių ir impulsų kontrolės srityje. Pagal TLK–10, asmenybės sutrikimai skirstomi į 9 skirtingas diagnostines grupes, šiek tiek besiskiriančias nuo DSM–IV (pvz., papildomai pateikia šizotipinį asmenybės sutrikimą II ašyje). Iki šiol buvo tiriamos tik trijų asmenybės sutrikimų farmakologinio gydymo strategijos; todėl specifinės rekomendacijos bus pateikiamos tik apie ribinio tipo (RTAS), šizotipinio (STAS) ir nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimo (NVAS) gydymą.

Asmenybės sutrikimų turintys asmenys gydomi sveikatos priežiūros įstaigose ne tik dėl būdingų tiems sutrikimams požymių, bet ir dėl padidėjusios kitų psichikos ligų, tokių kaip nuotaikos sutrikimai, nerimas ir priklausomybės nuo psichotropikų, rizikos. Be to, asmenybės sutrikimai daro poveikį somatinių ligų eigai (tai gali būti bendradarbiavimo problemos, neadaptyvūs psichologinės gynybos mechanizmai).

Epidemiologiniai asmenybės sutrikimų dažnumo bendrojoje populiacijoje tyrimai rodo, kad šie sutrikimai

pasitaiko nuo 6,7 proc. (Lenzenweger ir kt., 1999) iki 14,6 proc. (Zimmermann ir oryell, 1989). Skelbiama, kad tarp psichikos ligonių šis rodiklis daug aukštesnis – tarp 40 ir 60 proc. (Oldham ir kt., 1992). Plačiame Pasaulinės sveikatos organizacijos tyrime (Loranger ir kt., 1994) skelbiama, kad tarpe visų dėl psichikos sveikatos problemų besikreipusių į poliklinikas ir stacionarus ligonių 39,5 proc. buvo bent vieno asmenybės sutrikimo simptomų. Dažniausiai buvo diagnozuojamas nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimas – 15,2 proc. Naujaisi duomenys rodo, kad gydymo rezultatai yra geresni nei tikėtasi. Kolaboratyvinis ilgos trukmės asmenybės sutrikimų tyrimas (angl. *The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study*, CLPS) rodo, kad trumpu laikotarpiu (1 metai) diagnozių stabilumas siekia nuo 35 iki 55 proc., vidutiniškai – 44 proc. (Shea ir kt., 2002). Tačiau, nepaisant didesnių nei tikėtasi diagnozės pakeitimų, funkcionavimo sutrikimas gana reikšmingas. Po 2 tyrimo metų CLPS autoriai teigia, kad galima atskirti gana stabilius asmenybės bruožus nuo besikeičiančių/permainingų elgsenos, reakcijos savybių (McGlashan ir kt., 2005). Psichosocialinis funkcionavimas pagerėja ribotai (Skodel ir kt., 2005), o savižudybės rizika yra tris kartus didesnė nei bendroje populiacijoje ir dar labiau didėja, susirgus gretutiniais nuotaikos sutrikimais ar priklausomybėmis nuo psichotropikų (Stone ir kt., 1987). Apskritai turintieji asmenybės sutrikimų sukelia daug problemų sveikatos priežiūros sistemai ir sunaudoja nemažai jos išteklių (Skodol ir kt., 2005). Ilgą laiką asmenybės sutrikimai buvo laikomi labai atspariais, sunkiai pasiduodančiais gydymui. Be to, dėl diagnostinių kategorijų daugiaprasmiškumo atsiranda daug skirtumų/neatitiktimų diagnozėse; laikui bėgant, išryškėja dažni įvairūs ir skirtingi klinikinės eigos ir ligos sunkumo variantai; didelis gretutinio sergamumo lygis tarp I ašies sutrikimų, vėlgi priklausomas nuo laiko; didelis suicidiškumo lygis; sunkiai suformuojamas ir palaikomas bendradarbiavimas ir pagaliau didelis ilgalaikių pasekmių tyrimų poreikis sukelia nemažų sunkumų, norint įvertinti gydymo efektyvumą ar net atlikti kontroliuojamus klininius tyrimus. Dėl to vokiškai kalbančiose šalyse 2005 m. paskelbti duomenys apie psichofarmakologinių preparatų skyrimą asmenybės sutrikimų turintiems pacientams pateikia informaciją apie simptominių, labai pragmatišką, dažnai nepagrįstą jokiais įrodymais psichotropinių preparatų vartojimą (Heinze ir kt., 2005). Neatrodė, kad gydymo kokybė kitose šalyse būtų geresnė (Bender ir kt., 2006).

Farmakoterapija gali daryti poveikį konkreitiems asmenybės sutrikimo simptomams, tokiems kaip nerimas, emocijų ar kognityviniai-suvokimo sutrikimai. Todėl dažnai atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu (AIKT) rezultatams įvertinti pasirenkamas ribotas simptomų skaičius, o rekomendacijose, pvz., tokiose, kurias paskelbė APA (Amerikos psichiatrų asociacija) (2001), pateikiami skirtingi farmakoterapijos tikslai. Kadangi gydytojams svarbu žinoti apie asmenybės sutrikimų turinčių pacientų bendro funkcionavimo pagerėjimą, o įvairios psichotropinių preparatų klasės dažnai veikia platų simptomų spektrą, neseniai pirmenybė pradėta teikti nozologiniam pirminių pasiekimų įvertinimo požiūriui, bent jau kalbant apie ribinio tipo (RTAS) ir šizotipinio (STAS) asmenybės sutrikimo gydymą. Tai, žinoma, nereikia, kad vaistai neveikia viso sudėtingo asmenybės sutrikimo komplekso.

Nors į psichiatrinės įstaigas dažnai kreipiamasi dėl asmenybės sutrikimų, iki šiol nėra patvirtintų vaistų jiems gydyti. Todėl šiose rekomendacijose rašoma tik apie vaistų vartojimą nepatvirtintoms indikacijoms (angl. *off-label use*). Be to, nemažas skaičius tyrimų buvo atliekamas su mažomis pacientų imtimis. Tai reiškia, kad AIKT gautą reikšmingą rezultatą, nors ir su maža imtimi, galima traktuoti kaip gerai tyrimais pagrįstą įrodymą, o tuo atveju, kai veiksmingumo nenustatoma, galima manyti, kad tyrimas tiesiog buvo nepakankamos imties/nepakankamai pagrįstas (β klaidos problema). Taip pat būtina atsižvelgti į tai, kad ši metodologinė problema greičiau implikuoja didesnę klaidingai negatyvių nei pozityvių duomenų riziką, vertinant turimą asmenybės sutrikimų duomenų bazę.

Kadangi beveik nėra farmakologinių tyrimų apie daugelį asmenybės sutrikimų, kurie nėra išsamiai aptariami šiose rekomendacijose, visais tais atvejais psichofarmakologija gali būti išimtinai nukreipta į gretutinių būklių gydymą, t.y. gretutinių nerimo ir depresijos būsenų, kurios dažnai išsivysto asmenims, turintiems, pvz., narcisistinio, histrioninio ir priklausomo tipo asmenybės sutrikimų. Tokiais atvejais SSRI gali būti pranašesni už triciklius antidepresantus (TCA), nes tvirtinama, kad jie nepriklausomai veikia asmenybės sutrikimo simptomus (Reich ir kt., 2002). Kalbant apie gretutinius nerimo sutrikimus, įrodyta, kad visi šiuo metu prieinami SSRI drauge su venlafaksinu yra pranašesni gydant panikos sutrikimą ir agorafobiją (Bakker ir kt., 2000). Teigiama, kad venlafaksinas ir mirtazapinas yra veiksmingi gydant dažnai pasitaikantį depresijos ir nerimo derinį (Rudolph ir kt., 1998; Fawcett ir Barkin, 1998). Kadangi medikamentai gali sukelti laikiną nerimo simptomų pasunkėjimą, reikėtų pradėti gydyti mažomis dozėmis, lėtai didinant jas iki reikiamos terapinės dozės. Pacientams, turintiems asmenybės sutrikimų, visiškai nerekomenduojami benzodiazepinai, nes jie gali sukelti sedaciją, kognityvinę ir motorinę negalią bei negatyviai sąveikauti su psichoterapija. Papildomai pranešama apie paradoksinį, slopinamąjį poveikį (Cowdry ir Gardner, 1998). Kadangi asmenybės sutrikimai yra lėtiniai, psichologinės ir fizinės priklausomybės rizika gali būti didesnė nei epizodinių I ašies sutrikimų atveju. Ribinio tipo asmenybės sutrikimo atveju rizika ypač išauga, nes pacientai gali piktnaudžiauti benzodiazepiniais dėl dažnų disforijos būsenų. Esant asmenybės sutrikimams dėl priklausomybių, drauge su psichoterapijos priemonėmis galima skirti potraukį slopinančių preparatų.

1.2 WFSBP rekomendacijų tikslas ir vartotojai

Šios rekomendacijos pateikia naujausią informaciją apie ribinio, šizotipinio ir nerimastingo (vengiančio) tipų asmenybės sutrikimus ir įrodymais pagrįstas gydymo rekomendacijas. Kadangi pastebėta, kad tiek ribinio, tiek nerimastingo (vengiančio) tipų asmenybės sutrikimų atvejais gali būti sėkmingai taikoma psichoterapija, asmenybės sutrikimų gydymas neturėtų apsiriboti vien tik farmakoterapija. Tačiau visų pirma šios rekomendacijos yra apie biologinį, farmakologinį pacientų gydymą. Psichoterapijos metodai yra aprašomi trumpai, pateikiant literatūrą tolimesniam skaitymui apie įrodymais pagrįstas rekomendacijas apie psichoterapiją.

Rekomendacijas rengė autorių kolektyvas, jos skelbiamos suderinus su WFSBP darbo grupe, kurią sudaro 23 tarptautiniai šios srities ekspertai. Tikslas – pateikti kliniškai ir moksliai

pagrįstas asmenybės sutrikimų gydymo rekomendacijas, atlikus sisteminę esamų geriausių įrodymų apžvalgą. Kadangi dauguma atliktų atsitiktinių imčių kontroliuojamų asmenybės sutrikimų tyrimų neatitinka išankstinės bendros WFSBP sąlygos, reikalaujančios, kad imtis būtų ne mažesnė kaip 50 tiriamųjų, todėl iš dalies buvo naudotasi ir atvirais šizotipinio ir ribinio tipo asmenybės sutrikimų tyrimais. Šiose rekomendacijose pateikiama apibendrinta tarptautinių atstovų ir ekspertų nuomonė apie naujausius asmenybės sutrikimų farmakologinio gydymo metodus. Jos yra skirtos visiems gydytojams, kurie tiria, diagnozuoja ir gydo asmenybės sutrikimų turinčius pacientus.

1.3 Literatūros paieškos ir duomenų gavimo metodikos

Rengiant rekomendacijas, naudotasi visais originaliais moksliniuose žurnaluose anglų kalba paskelbtais straipsniais, apimant laikotarpį nuo 1980 m. (DSM–III publikacija) iki 2007 m. birželio mėn. Duomenys apie „ribinio“, „šizotipinio“ ir „nerimastingo (vengiančio) tipų asmenybės sutrikimų“ farmakoterapiją rasti MEDLINE duomenų bazėje. Papildoma duomenų apie kitus DSM–IV pateikiamus asmenybės sutrikimus paieška nedavė jokių rezultatų. Taip pat buvo naudotasi tokiais papildomais informacijos šaltiniais:

- *American Psychiatric Association (2001) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Borderline Personality Disorder;*
- *The Cochrane Database of Systematic Reviews (2006), Issue 1, Art. No.: CD005653, DOI: 10.1002/14561858.CD005653, Pharmacological Interventionas for People with Borderline Personality Disorder;*
- *Work Group for Systematic Reviews and Metaanalyses in personality disorders at the University of Freiburg, Germany, in close cooperation with the Cochrane Collaboration (contact reviewer: K. Lieb);*
- *Draft from the German Task Force for the development of Practice Guidelines for the Treatment of Patients with personality Disorders.*

Pagrindinis dėmesys buvo skiriamas atsitiktinių imčių kontroliuojamiems tyrimams, o kryžminių ir atvirų tyrimų medžiaga buvo naudojama tik tuomet, kai AIKT duomenų nepakako atitinkamam rekomendacijų lygiui (žr. 1.4 skyrių). Taip pat buvo atsižvelgiama į individualią WFSBP darbo grupės narių klinikinę patirtį.

Buvo naudojama tik tokių tyrimų duomenimis, kurie tiesiogiai tyrė specifinio asmenybės sutrikimo gydymą, atmetant tokius, kurie tyrė mišrius asmenybės sutrikimus ir nediferencijavo rezultatų, bei tokius, kurių tikslas buvo ištirti vaistų efektyvumą gydant I ašies sutrikimus, esant gretutiniam asmenybės sutrikimui. Buvo patikrinti visų tyrimų metodologiniai aspektai ir tik tie buvo panaudoti, kurie atitiko TLK–10 ar DSM–II/DSM–IV diagnostinius RTAS kriterijus, tyrė mažiausiai 10 subjektų ir taikė patvirtintus diagnozės bei jos pakeitimo vertinimo būdus.

1.4 Įrodymais pagrįsta rekomendacijų klasifikacija

Remiantis principiniu metodologiniu WFSBP požiūriu į įrodymais grindžiamą mediciną, rekomendacijos suskirstytos į keturis lygius:

A lygis. Gerai tyrimais pagrįsti įrodymai. Įrodymai gauti iš mažiausiai trijų vidutiniškai didelių (ne mažiau nei 50 dalyvių) atsitiktinių imčių kontroliuojamų (dvigubai aklų) (AIDA)

tyrimų su teigiamais rezultatais. Be to, mažiausiai vienas iš šių trijų tyrimų gerai parengtas metodologiškai ir kontroliuojamas placebo.

B lygis. Pakankamai tyrimais pagrįsti įrodymai. Įrodymai gauti iš mažiausiai dviejų vidutiniškai didelių atsitiktinių imčių kontroliuojamų (dvigubai aklu) tyrimų (du ar daugiau palyginamųjų tyrimų arba vienas palyginamasis ir vienas placebo kontroliuojamas tyrimas, su teigiamais rezultatais) arba iš vieno vidutinio dydžio atsitiktinių imčių kontroliuojamo (dvigubai aklo) tyrimo (palyginamojo arba placebo kontroliuojamo, su teigiamais rezultatais) ir mažiausiai vieno perspektyviojo vidutinio dydžio atviro natūralistinio tyrimo.

C lygis. Rekomendacija paremta minimaliais tyrimais pagrįstais įrodymais. Įrodymai gauti iš vieno perspektyviojo atsitiktinių imčių kontroliuojamo (dvigubai aklo) tyrimo (palyginamojo arba placebo kontroliuojamo, su teigiamais rezultatais) ir vieno perspektyviojo atviro tyrimo ar atvejų analizės (mažiausia imtis – 10 dalyvių) arba iš mažiausiai dviejų perspektyviųjų atvirų tyrimų ar atvejų analizės (mažiausia imtis – 10 dalyvių).

D lygis. Rekomendacijos paremtos mažiausiai vienu perspektyviuoju atviro tyrimu ar atvejų analize (mažiausia imtis – 10 dalyvių) ir patvirtintos ekspertų (šių rekomendacijų autorių ir WFSBP asmenybės sutrikimų darbo grupės narių).

Nėra įrodymais pagrįstų įrodymų. Ekspertų nuomonė apie bendras gydymo procedūras ir principus.

1.5 Asmenybės sutrikimų gydymo indikacijos ir tikslai

Asmenybės sutrikimų turinčių asmenų psichopatologija gali pasireikšti nuo švelnių iki labai sunkių formų. Paprastai jie pradeda gydyti vaistais, skirtais trumpai trunkančioms I ašies ligoms gydyti. Trumpalaikis įrodymais pagrįstas I ašies sutrikimų (pvz., nuotaikos ir nerimo sutrikimų) farmakologinis ar psichoterapinis gydymas yra tinkamas pacientams, kurių būklė pablogėja tik po tam tikrų veiksmų poveikio, o visais kitais atvejais jų socialinis gyvenimas yra pakankamai adekvatus. Specifinis asmenybės sutrikimų ar disforijos ir dezadaptooto elgesio gydymas indikuotinas pacientams, kurių socialinio funkcionavimo problemos trunka ilgiau, o vien tik psichoterapija dažniausiai visiškai nepadeda. Specifinis farmakologinis gydymas taip pat indikuotinas, siekiant palengvinti (ar iš viso padaryti įmanomą) psichoterapiją, esant sunkiai sutrikimo eigai. Farmakoterapija ne visada yra pirmo būtinumo pasirinkimas gydant suicidinį elgesį (Lieb ir kt., 2004), nes nėra patikimų įrodymų apie medikamentų efektyvumą gydant asmenybės sutrikimų turinčiųjų suicidines krizes. Be to, esama sėkmingai suicidinį elgesį mažinančių psichoterapijos programų, pvz., esant ribinio tipo asmenybės sutrikimui.

Asmenybės sutrikimų gydymo paskirtis – funkcionavimo lygį pagerinti taip, kad būtų pasiekti iš anksto numatyti tikslai, ar, geriausiu atveju, – gydant išnyksta pagrindiniai asmenybės sutrikimo simptomai. Todėl reikia tiksliai įvertinti ne tik bendrą funkcionavimą, bet ir pradinę psichopatologinę būklę – simptomus „taikinius“ ir pagal jų kitimą laikui bėgant vertinti terapijos poveikį. Praktiškai nėra duomenų apie ilgalaikį asmenybės sutrikimų gydymą. Todėl laikoma, kad asmenybės sutrikimų farmakoterapija yra indikuotina ilgesniam ar trumpesniam laikui ir gali būti nutraukta, kai pacientai išmoksta savimi pasirūpinti ir naudotis savo stipriosiomis savybėmis.

Remiantis klinikinio požiūriu, galima rekomenduoti konkrečių medikamentų vartoti mažiausiai 3 mėnesius, tinkamai įvertinant jo veiksmingumą.

Prieš pradėdant gydyti reikia sudaryti glaudų bei stabilų aljansą tarp gydytojo ir paciento. Tai padeda sumažinti nutraukiančiųjų gydymą pacientų skaičių. Taip pat, pasirenkant vaistą, sprendimas turi būti priimamas drauge/pasitarus su pacientu. Pacientas turi žinoti, kokie simptomai bus gydomi, galimus šalutinius poveikius ir tikėtiną gydymo trukmę. Medikamentinis gydymas turėtų užimti tik dalį numatyto gydymo plano, drauge su psichoterapijos priemonėmis ir socialine pagalba. Gydymo planas turi būti sudaromas atsižvelgiant į individualią psichopatologiją, ligos sunkumą bei anamnezę. Apskritai gydymas turi būti gerai subalansuotas tarp paties paciento atsakomybės už gydymo rezultatą ir gydytojo teikiamos paramos.

2. RIBINIO TIPO ASMENYBĖS SUTRIKIMAS

2.1 Diagnostika, epidemiologija, etiologija ir eiga

Ribinį tipą geriausiai apibūdina keturi psichopatologiniai simptomai: afektinis nestabilumas, impulsyvumas, sutrikusi kognicija, įtempti ir nestabilūs tarpusavio santykiai (Zanarini ir kt., 1990a; Lieb ir kt., 2004).

Ribinio tipo asmenybės sutrikimo (RTAS) afektinę simptomatiką charakterizuoja disforinis afektas, paprastai pasireiškiantis vidine įtampa su įniršiu, baime, sielvartu, gėda, kaltės bei nuolatinio tuštumo jausmu. Pacientams dienos bėgyje būna intensyvi ir greita nuotaikų kaita, pasireiškianti tarpusavio santykiuose. Impulsyvumas pasireiškia stipresniais ar silpnesniais savęs žalojimo veiksmais, suicidiniu elgesiu, taip pat netvarkinga mityba, piktnaudžiavimu narkotinėmis medžiagomis, pinigų švaistymu, nesaugiu vairavimu ir t.t. Gali pasireikšti agresija prieš kitus, dėl to teismo medicinos įstaigose RTAS registruojamas dažniau nei kiti asmenybės sutrikimai (Coid ir kt., 1992).

Sutrikusios kognicijos apraiškos dažniausiai yra ne psichozinės kilmės ir pasireiškia kaip savęs pervertinimo idėjos, depersonalizacija, derealizacija ir haliucinacijos (t.y. pacientai suvokia iliuzinę jų prigimtį) (Zanarini ir kt., 1990b). Tačiau klaidėjimo idėjos ir haliucinacijos paprastai trumpalaikės, dažnai susijusios su praeityje patirta trauma ir paprastai išsivysto afektiniame kontekste (todėl vadinama kvazipsichozės simptomais). Tarpusavio santykiuose dominuoja išsiskyrimo baimė ir netikėti elgesio pokyčiai, kai idealizavimą ir artumo poreikį staiga pakeičia barniai ir staigūs santykių nutraukimai.

Tyrimų duomenimis, paplitimo dažnis siekia nuo 0,7 proc. Norvegijoje iki 18 proc. JAV. Tarp poliklinikos ligonių, RTAS diagnozuojama iki 20 proc. pacientų, vyrauja moterys (apie 75 proc.). Tačiau lyties atžvilgiu atlikti bendros populiacijos tyrimai nenustatė aiškių skirtumų. Pirmieji RTAS simptomai paprastai atsiranda ankstyvos paauglystės periodu, tačiau asmenybės sutrikimų paplitimas labai mažėja sulaukus pilnametystės (Johnson ir kt., 2000). Palyginti su sunkiomis psichikos ligomis, tokiomis kaip šizofrenija ar bipolinis sutrikimas, RTAS prognozė yra geresnė. Dviejų perspektyviųjų tyrimų metu (Zanarini ir kt., 2003; Grilo ir kt., 2004) buvo tiriami 290 ir 154 RTAS turintys pacientai. Po 2 metų tik 65 proc. būklė atitiko RTAS diagnostinius kriterijus. Zanarini ir kt.

1 lentelė. Emociškai nestabilus, ribinio tipo asmenybės sutrikimo (pagal TLK–10*) ir ribinio tipo asmenybės sutrikimo (pagal DSM–IV**) kriterijai

TLK–10 (mokslinio tyrimo kriterijai)	DSM–IV
F-60.3 Emociškai nestabilus tipo asmenybės sutrikimas	Ribinio tipo asmenybės sutrikimas
F-60.30 Impulsyvus tipas	Visur pasireiškia nestabilūs tarpasmeniniai santykiai, sutrikę afektai ir „savęs“ suvokimas bei didelis impulsyvumas; prasideda jaunystėje ir pasireiškia daugybėje situacijų; turi būti bent 5-i iš šių kriterijų:
(A) Turi būti bendri asmenybės sutrikimo (F-60) kriterijai	(1) besaikės pastangos bet kokia kaina išvengti išsiskyrimo (tikro ar įsivaizduojamo). Pastaba: neapima savižudiško ar save žalojančio elgesio, kurie įtraukti į (5) kriterijų;
(B) Vyrauja emocinis nestabilumas ir nepakankama impulsų kontrolė. Turi būti bent 3-ys iš šių kriterijų:	(2) įtempti ir nestabilūs tarpasmeniniai santykiai, kurie pasižymi kaitaliojimu kraštutinio idealizavimo ir kraštutinio nuvertinimo;
(1) ryškus polinkis elgtis impulsyviai, nesvarstant apie pasekmes;	(3) sutrikusi tapatybė (nestabilus savo asmens įvaizdžio suvokimas yra nuolatinis ir ryškus);
(2) ryškus polinkis elgtis vaidingai ir priekabiai, prieštarauti ir konfliktuoti, ypač kai impulsyvūs veiksmai yra kritikuojami arba jiems trukdoma;	(4) impulsyvumas, pasireiškiantis bent 2-jose, galimai kenksmingose pačiam asmeniui, srityse (pvz., išlaidavimas, lytiniai santykiai, piktnaudžiavimas priklausomybę sukeliančiomis medžiagomis, vairavimas, persivalgymas). Pastaba: neapima savižudiško ar save žalojančio elgesio, kurie įtraukti į (5) kriterijų;
(3) polinkis pykčio ar smurto proveržiams, nesugebant valdyti pasekmių, ypač kai impulsyvūs veiksmai yra kritikuojami arba jiems trukdoma;	(5) pasikartojantis savižudiškas elgesys, gestai ar grasinimai, ar žalojantis save elgesys;
(4) sugebėjimas planuoti ateitį gali būti minimalus;	(6) emocinis nestabilumas dėl smarkių nuotaikos pokyčių (pvz., stiprios epizodinės disforijos, irzlumo ar nerimo), kurie dažniausiai trunka kelias valandas, o retai – ilgiau nei kelias dienas);
(5) kintama nuotaika ir užgaidumas.	(7) nuolatinis „tuštumo“ jausmas;
F-60.31 Ribinis tipas	(8) neadekvatus stiprumo pyktis ar sunkiai valdomas pyktis (pvz., nuolatinis pyktis, dažnas kartotinis pyktis, kartotinės muštynės);
(A) Turi būti bendri asmenybės sutrikimo (F-60) kriterijai	(9) trumpalaikės, susijusios su stresu paranoidinės mintys ar sunkūs disociaciniai simptomai.
(B) Turi būti bent 3-ys iš kriterijų, nurodytų F-60.30 (B) dalyje, ir bent 2-u iš šių:	
(6) sutrikęs ir neaiškus „savęs“ suvokimas, savo tikslų ir vidinių vertybių (įskaitant seksualines) pasirinkimas;	
(7) emocinės krizės gali kartotis dėl polinkio įtraukti į įtemptus ir kintamus savitarpio santykius;	
(8) besaikės pastangos bet kokia kaina išvengti išsiskyrimo;	
(9) pasikartojantys grasinimai susižaloti ar savęs žalojimo veiksmai;	
(10) nuolatinis „tuštumo“ jausmas.	

* Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos dešimta redakcija (TLK–10) (angl. *International statistical classification of diseases and related health problems*, ICD–10)

** Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovas (angl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition, DSM–IV)

(2003, 2006) stebėjo pacientus 10 metų ir nustatė, kad po 4 metų RTAS tebeturėjo 35 proc., po 6 metų – 25 proc., o po 10 metų – 12 proc. ligonių. Atkryčių rodikliai buvo žemi, iš pasiekusių remisiją juos patyrė tik 6 proc., o 4 proc. nusižudė. 40 proc. pacientų pasiekė visišką remisiją po dvejų stebėjimo metų. Nepaisant palankios eigos, turintieji RTAS kenčia dėl sunkių simptomų, ypač dėl ilgai trunkančio afektinio nestabilumo. Be to, tarp tokių pacientų dažnai pasitaiko mėginimų žudytis, o tarp nusižudžiusių 40–65 proc. buvo asmenybės sutrikimų, daugiausia RTAS (Welch ir Linehan, 2000).

RTAS pacientai dažnai serga gretutinėmis I ir II ašies ligomis (Zanarini ir kt., 2004 a,b). Tarp gretutinių I ašies ligų didžiausia dalis tenka didžiajai depresijai, distimijai, bipoliniam sutrikimui, priklausomybėms, potrauminio streso sutrikimui, socialinei fobijai ir valgymo sutrikimams, o iš gretutinių II ašies sutrikimų dažniausiai diagnozuojami vengiančio, priklausomo ir paranoidinio tipo asmenybės sutrikimai.

Nors priežastys tik dalinai nustatytos, tačiau tikrai žinoma, kad RTAS atsiradimui turi reikšmės genetiniai ir nepalankūs psichosocialiniai veiksniai. Žinoma, kad dažnai psichosocialiniai stresoriai būna vaikystėje patirta fizinė ir seksualinė prievarta, be to, neurobiologiniais tyrimais nustatyta, kad, palyginti su sveikais asmenimis, esama tūrio ir funkcijų pokyčių smegenų struktūrose, darančiose įtaką reguliavimui ir impulsyvumui, pvz., migdoliniame kūne, Amono rage, prefrontalinėse smegenų žievės dalyse. Funkcinių neurologinių tyrimų duomenys nuolat rodo migdolinio kūno hiperreaktyvumą, drauge su

nepakankama kontrole ventromedialinėse prefrontalinėse smegenų žievės dalyse ir limbinėje sistemoje. Prefrontalinės žievės ir limbinės sistemos serotoninerginė disfunkcija, atrodo, dalyvauja sukeldami impulsyvumą ir impulsyvią agresiją.

JAV duomenimis, RTAS turintys pacientai dažnai naudojami psichiatrine pagalba poliklinikose ir stacionaruose (Lieb ir kt., 2004). Gyvenimo eigoje, dėl RTAS simptomų į poliklinikas kreipiasi 97 proc. pacientų, kuriuos vidutiniškai (per gyvenimą) gydo 6 terapeutai, 37 proc. gydomi dienos stacionaruose ir 72 proc. – psichiatrijos stacionaruose. Vokietijoje metiniai rehospitalizacijos rodikliai siekia 80 proc. (Vokietijos gydymo rekomendacijos, angl. *German Treatment Guidelines*). Ilgalaikio 6 m. perspektyviojo RTAS tyrimo duomenimis, nustatyti aukšti intensyvios polifarmakoterapijos rodikliai; 40 proc. pacientų vartojo tris ir daugiau medikamentų, 20 proc. – keturis ir daugiau, 10 proc. – penkis ir daugiau (Zanarini ir kt., 2003). RTAS gydymo metodai yra kritikuojami dėl to, kad vaistai paprasčiausiai pasirenkami iš medikamentų, rekomenduojamų nuo I ašies ligų, kurių simptomatika daugiau ar mažiau panaši. Iki šiol niekas neužsiima specialiu RTAS gydyti skirtu vaistų kūrimu, kurie specifiskai veiktų pvz., afektinį nestabilumą, blogą streso toleravimą, disociaciją, jautrumą ir t.t.

2001 m. paskelbtos APA (Amerikos psichiatrų asociacija) praktinės rekomendacijos apie RTAS gydymą siūlo vadovautis į simptomų gydymą orientuotu požiūriu (APA, 2001). Pasiremiant palyginamąja įrodymų ir „geriausios praktikos“ RTAS gydymo strategijų analize, pirmiausia pasirenkama

laikoma psichoterapija, medikamentams paliekant pagalbinį vaidmenį, gydant atskirus simptomus. Trims pagrindinėms RTAS simptomų grupėms: kognityviniams suvokimo sutrikimų simptomams, afekciniams sutrikimams ir impulsų- elgesio kontrolės sutrikimams buvo sudaryti specifiniai gydymo algoritmai. Kognityvinių suvokimo sutrikimų simptomams gydyti pirmiausia rekomenduojamos mažos neuroleptikų dozės. Afekciniams sutrikimams gydyti skiriami selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) ar panašūs antidepresantai; negavus atsako, siūloma keisti gydymą antru SSRI ar kitu antidepresantu. Impulsų elgesio kontrolės sutrikimams gydyti pirmos eilės vaistai taip pat yra SSRI, pakeičiant kitu antidepresantu ar papildant mažomis neuroleptikų dozėmis, kai atsakas nepakankamas. Atrodo, kad SSRI išrašomi gydyti gretutinėms ligoms, tokioms kaip didžioji depresija, o ne nuo RTAS impulsų elgesio kontrolės ar afekcinių sutrikimų. Neuroleptikai plačiau vartojami nekontroliuojamo impulsyvaus elgesio, o ne kognityvinių suvokimo sutrikimų simptomams gydyti. Šie duomenys vėl skatina kontroversišką diskusiją: ar į simptomus orientuotas gydymas yra pakankamai pagrįstas įrodymais, ar pagrindžia dažną polifarmakoterapiją RTAS atveju. Todėl žemiau pateikiama apžvalga apie skirtingų klasių farmakologinių preparatų gydymą potencialą tiek gydant bendrą psichopatologiją, tiek atskirus simptomus. Rekomendacijos turėtų padėti įvertinti psichotropinių vaistų efektyvumą ir taip padėti pasirinkti tinkamiausią vaistą konkretaus RTAS turinčio paciento specifinei psichopatologijai gydyti.

2.2 Gydymas antidepresantais (2 lentelė)

2.2.1 Klasifikavimas ir efektyvumas.

Kadangi ryškiausi RTAS požymiai yra afekto nestabilumas ir nuotaikų kaita, juos gydyti reikėtų antidepresantais. Kadangi ne kartą įrodyta, jog impulsyvumas esant RTAS ir kitiems impulsyviojo tipo asmenybės sutrikimams susijęs su sumažėjusia serotoninerge transmisija prefrontalinėje žievėje, impulsyviame elgesiui nuslopinti taip pat gali būti vartojami serotoninerginio poveikio antidepresantai. Iš tikrųjų RTAS atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu dažniausiai buvo vartojami antidepresantai, skiriant jų vidutinėmis dozėmis.

Toliau pateikiamos tyrimų metu vartotų antidepresantų klasės: tricikliai antidepresantai (TCA), selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) ir negrįžtamo veikimo monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI). Antidepresantų efektyvumui ir gydymo atsakui įvertinti buvo naudojamos tyrėjo klinicisto ir paties paciento pildomos skalės (Hamilton depresijos vertinimo skalė (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D-17), Nuotaikos profilio skalė (angl. *Profile of Mood States*, POMS), Beck depresijos skalė (angl. *Beck Depression Inventory*, BDI), Pykčio būsenos išraiškos klausimynas (angl. *State Trait Anger Expression Inventory*, STAXI) ir Overt agresijos skalė (angl. *Overt Aggression Scale*, OAS R), Spielberg nerimo skalė (angl. *Spielberger Scale of Anxiety*, STAI), disociacijos potyrių skalė (angl. *Dissociative Experiences Scale*, DES), Bendro funkcionavimo įvertinimo skalė (angl. *Global Assessment of Functioning*, GAF). Tik maža dalis tyrimų dar taikė specialius RTAS psichopatologijos įvertinimo būdus, tokius kaip RTAS sunkumo indeksas (Rinne

ir kt., 2002), Asmenybės sutrikimo vertinimo skalė (Salzmann ir kt., 1995) ir Ribinių simptomų indeksas (angl. *Borderline Symptom Index*) (Soloff ir kt., 1989, 1993).

Iki šiol yra atlikti devyni atsitiktinės atrankos kontroliuojami tyrimai (AAKT), kurių metu buvo vertinamas antidepresantų veiksmingumas (2 lentelė): vienas tyrė triciklį antidepresantą amitriptilina (Soloff ir kt., 1989), vienas – mianseriną (Montgomery ir Montgomery, 1982), du – negrįžtamo veikimo monoamino oksidazės inhibitorius (MAOI) (ūminei ligos fazei Cowdry ir Gardner (1988), Soloff ir kt. (1993); tęstinei fazei Cornelius ir kt. (1993)), penki – SSRI (keturi tyrė fluoksetiną (Salzmann ir kt., 1995; Coccaro ir Kavoussi, 1997; Simpson ir kt., 2004; Zanarini ir kt., 2004c); vienas – fluvoksaminą (Rinne ir kt., 2002)). Išskyrus mianseriną, kuris po 6 gydymo mėnesių 58-iems pacientams (30 iš jų atitiko RTAS diagnostinius kriterijus) dvigubai aklo tyrimo nebuvo veiksmingesnis už placebą (vertintas jo poveikis slopinti suicidinių elgesį), visi tyrimai atskleidė nuolatinį didelį poveikį gydant nuotaikos (depresija) ir nerimo sutrikimus. Tačiau poveikio impulsyvumui ir agresijai atžvilgiu įrodymai nevienareikšmiai. SSRI mažino RTAS impulsyvią agresiją, drauge pasireiškiant gretutiniam intermisiniam eksplozyvaus elgesio sutrikimui (IEED) (Coccaro ir Kavoussi, 1997; New ir kt., 2004), tačiau nepasireiškiant minėtam gretutiniam susirgimui, duomenys prieštaringi (Rinne ir kt., 2002). Beveik į visus tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kurie sirgo gretutiniais nuotaikos ir nerimo sutrikimais. Remiantis dviem tyrimais (Salzmann ir kt., 1995; Zanarini ir kt., 2004c), iš kurių buvo pašalinti pacientai, sergantys gretutine didžiąja depresija, ir Rinne su kolegomis (2002) atliktu tyrimu, tarsi būtų galima padaryti išvadą, jog antidepresantai ne tik daro poveikį gretutiniam afekciniams sutrikimams, bet ir gerina nuotaiką, mažina nerimą ir greitą nuotaikų kaitą. Tačiau visiškai nėra duomenų apie poveikį tuštumo, monotoniškumo jausmui, vienatvei ir lėtinei disforijai, o kaip tik šiais simptomais turintieji RTAS dažniausiai ir skundžiasi. Todėl gydytojui būtina atskirti tikrus depresijos simptomus nuo vienišumo, tuštumo, nuobodulio ir lėtinės disforijos. Klinikinė praktika pateikia kai kurių įrodymų, kad politerapijos priežastis gali būti klaidingas minėtų simptomų priskyrimas gydymui atspariai depresijai. Tuomet gydytojas mėgina skirti įvairių klasių vaistus ar vaistų derinius, kad paveiktų tuos simptomus, nors mums nežinoma, ar jie reaguoja į kurį nors farmakologinį preparatą. Visų trijų tyrimų rezultatai parodė, kad pagerėjo bendras funkcionavimas.

Papildomai buvo tiriamas olanzapino ir fluoksetino derinio veiksmingumas, palyginti su monoterapija fluoksetinu ir olanzapinu. Visi trys variantai efektyviai mažino RTAS turinčiųjų disforiją ir impulsyvią agresiją. Tačiau olanzapino ir fluoksetino derinys ir monoterapija olanzapinu buvo pranašesnė už fluoksetino monoterapiją (Zanarini ir kt., 2004c). Tik vieno tyrimo metu buvo tiriamas fluoksetino veiksmingumas, papildant juo efektyvų psichosocialinį gydymą (dialektinė elgesio terapija), bet nenustatyta jokie papildomo pridėto vaisto veiksmingumo (Simpson ir kt., 2004). Placebo grupėje pastebėtas smarkus depresijos ir, gydytojų vertinimu, bendro funkcionavimo pagerėjimas, tuo tarpu fluoksetino grupėje didesnių pokyčių pagal joki rodiklį nepastebėta. Kadangi šio tyrimo buvo maža imtis, tik 20 subjektų, reikia manyti, kad gauti įrodymai nepakankami. Todėl, norint įvertinti galimus

2 lentelė. Atsitiktinės atrankos kontroliuojami tyrimai su antidepresantais esant ribinio tipo asmenybės sutrikimui

Autoriai/Žurnalai	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/Dozė	Rezultatai
Montgomery ir Montgomery (1982, 1983), <i>J. Affect. Disord., Br. J. Clin. Pharmacol.</i>	Pacientai, kuriems pasikartoja suicidinio elgesio epizodai n=58 (iš jų n=30 su RTAS ¹)	AAKT ² 6 mėn.	Mianserinas vs placebo	Nebuvo geresnio poveikio, palyginti su placebo, mažinant suicidinį elgesį
Cowdry ir Gardner (1988), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	RTAS n=16 – šiuo metu neserga didžiąja depresija	Atsitiktinės atrankos kryžminis tyrimas; po pirmos fazės 1 sav. palaipsniui mažinant dozę + 1 sav. be vaistų; kiekvienas tyrimas 6 sav.	1. fazė: placebo vs alprazolamas vs karbamazepinas 2. fazė: trifluoperazinas vs tranilciprominas (nMAOI ³)	Gydytojai nurodė bendrą reikšmingą pagerėjimą vartojusiems tranilciprominą ir karbamazepiną, pacientai – tik vartojusieji tranilciprominą; nekontroliuojamas elgesys sumažėjo vartojant karbamazepiną, padidėjo vartojant alprazolamą
Soloff ir kt. (1989), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	RTAS n=90, nėra bipolinio sutrikimo	5 sav. trukmės AAKT, palyginamasis vaistas haloperidolis (4–16 mg/p.)	Amitriptilinas (TCA ⁴) 100–175 mg/p. vs haloperidolis 4–16 mg/p.	Reikšmingas visų depresijos simptomų susilpnėjimas ir priešiškumo sumažėjimas; mažai pasitraukė iš tyrimo
Soloff ir kt., Corneluis ir kt. (1993), <i>Arch. Gen. Psychiatry, Am. J. Psychiatry</i>	RTAS n=108 ūminėje fazėje, n=54 besitęsiant fazei, įskaitant kartu pasireiškiantį depresijos sutrikimą	AAKT 5 sav., po to sekė 16 sav. tęstinis gydymas, palyginamasis vaistas haloperidolis (1–6 mg/p.)	Fenelzinas (nMAOI) 15–90 mg/p. vs haloperidolis	Fenelzinas geriau nei placebo ir haloperidolis veikė depresiją, nerimą, pyktį, priešiškumą, labai nedidelis poveikis tęstinio gydymo laikotarpiu irzlumui ir depresijai; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo visoje grupėje
Salzmann ir kt. (1995), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	RTAS n=22, būklė nuo vidutinės iki sunkios (be savęs žalojančio elgesio), be gretutinių ligų I ašyje	AAKT 13 sav.	Fluoksetinas (SSRI ⁵) 20–60 mg/p. vs placebo	Reikšmingas pagerėjimas gydant pyktį, nerimą ir depresiją; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo visoje grupėje
Coccaro ir Kavoussi (1997), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	Asmenybės sutrikimai su impulsyviu, agresyviu elgesiu (n=40), 33 proc. su RTAS	AAKT 12 sav.	Fluoksetinas (SSRI) 20–60 mg/p. vs placebo	Reikšmingas verbalinės ir impulsyvios agresijos ir irzlumo sumažėjimas, jokio poveikio savo agresijos suvokimui, bendro funkcionavimo pagerėjimas; daug pasitraukė iš tyrimo ir fluoksetino, ir placebo grupėse
Rinne ir kt. (2002), <i>Am. J. Psychiatry</i>	RTAS n=38 (moterys), būklė nuo vidutinės iki sunkios, dauguma su unipoline nuotaikų kaita ir nerimo sutrikimu, sergančios bipoliniu sutrikimu neįtrauktos	AAKT 6 sav., pusiau kryžminis 6 sav., po to 12 sav. atviras tyrimas	Fluvoksaminas (SSRI) 150–250 mg/p. vs placebo	Reikšmingas greitos nuotaikų kaitos sumažėjimas, bet jokios įtakos agresyvumui ir impulsyvumui; mažai pasitraukė iš tyrimo
Simpson ir kt. (2004), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS n=25 (moterys), sergančios bipoliniu sutrikimu neįtrauktos	AAKT 10–11 sav. DET ⁶ + fluoksetinas vs DET + placebo	Fluoksetinas (SSRI) 40 mg/p. vs placebo	Duomenys iš n=20 baigusiųjų tyrimą. Prie DET pridėjus fluoksetino nepagerėjo bendras funkcionavimas, nesumažėjo nerimas, disociacinis elgesys ir depresija; mažai pasitraukė iš tyrimo
Zanarini ir kt. (2004c), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS n=45 (moterys), sergančios didžiąja depresija ir bipoliniu sutrikimu neįtrauktos	8 sav. trukmės AAKT, palyginamieji vaistai: olanzapinas 2,5 mg/p., olanzapinas + fluoksetinas	Fluoksetinas (SSRI) 15 mg/p. (vidutinė), palyginamasis vaistas olanzapinas 3,3 mg/p. (vidutinė), olanzapinas + fluoksetinas	Vienas olanzapinas ir olanzapinas kartu su fluoksetinu veikė geriau mažinant impulsyvią agresiją ir depresiją, negu vienas fluoksetinas; mažai pasitraukė iš tyrimo

¹Ribinio tipo asmenybės sutrikimas; ²atsitiktinės atrankos kontroliuojamas tyrimas; ³negrįžtami monoaminooksidazės inhibitoriai; ⁴tricitikliai antidepresantai; ⁵selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai; ⁶dialektinė elgesio terapija.

Mažai pasitraukė iš tyrimo – <15 proc.; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo – 15 proc. <x< 50 proc.; daug pasitraukė iš tyrimo – ≥50 proc.

privalumus antidepresantais papildant psichoterapinį gydymą, reikia tolimesnių tyrimų. Yra atliktas ir kitas 32-jų RTAS bei gretutine didžiąja depresija sergančių pacientų kombinuotos terapijos tyrimas. Gydymas psichoterapijos ir fluoksetino deriniu buvo efektyvesnis ne tik gydant didžiąją depresiją, bet ir pagerino kai kuriuos gyvenimo kokybės bei tarpasmeninio funkcionavimo aspektus (Bellino ir kt., 2006b).

Atvirų RTAS tyrimų duomenys turi būti interpretuojami atsargiai, nes jų metu dažnai būna aukšti atsako į placebo rodikliai (Salzmann ir kt., 1995; Lieb ir kt., 2004). Kalbant

apie antidepresantų atvirus tyrimus ir atvejų analizes, yra atlikti keturi SSRI tyrimai (du su fluoksetinu (Norden ir kt., 1989; Markovitz ir kt., 1991) ir vienas su venlafaksinu (Markovitz ir kt., 1995)). Atliekant visus tyrimus, kuriuose dalyvavo 1245 pacientai, nustatytas reikšmingas bendros psichopatologijos sumažėjimas, be to, dviejuose iš jų pranešama apie sumažėjusį save žalojantį elgesį. Be to, atliktas vienas kontroliuojamas, bet ne atsitiktinių imčių RTAS tyrimas, kurio metu buvo vertinamas negrįžtamo poveikio MAOI fenelzino efektyvumas, palyginti su imipraminu (Parsons ir kt., 1989). Buvo nustatyta,

kad fenelzinas pranašesnis už placebo ir gydymą tricikliais antidepresantais.

Apskritai tenka pripažinti, kad duomenų bazė nėra pakankama, imčių dydžiai maži, kartu gauti įrodymai apie triciklį antidepresantą amitriptiliną, negrįžtamo veikimo MAOI fenelziną ir SSRI fluoksetiną bei fluvoksaminą tesiekia C lygį. Tačiau amitriptilinas ir fenelzinas buvo tiriami tik vieno iš atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo metu, tuo tarpu su SSRI buvo atlikti 6 tokie tyrimai. Taigi, reliatyviai vertinant, efektyvumo įrodymai, gauti tiriant naujesnės kartos antidepresantus, yra geriausi, nes stebėjimo trukmė buvo ilgesnė (14 sav.), nors imtys neviršijo 50 subjektų. Be to, pirmosios ribinio tipo asmenybės sutrikimų AIKT metaanalizės duomenys leidžia teigti, kad antidepresantai teigiamai veikia afektų nestabilumą (Nosé ir kt., 2006).

2.2.2 Palyginamasis efektyvumas ir tolerancija.

Praktiškai nėra pranešimų apie jokių palyginamuosius antidepresantų tyrimus, išskyrus vieną mažą placebo kontroliuojamą tyrimą, kurio metu buvo vertinamas fenelzino efektyvumas, palyginti su imipraminu ir placebo (daugumos dalyvių būklė neatitiko visų RTAS kriterijų) (Parsons ir kt., 1989). Tai reiškia, kad nėra galimybės pateikti kokio nors patikimo apibendrinimo, ar antidepresantų klasės pagal savo efektyvumą yra lygios. Tuo atveju, kai negaunama atsako į pirmąjį SSRI, nėra žinoma, ar padės kitas preparatas, bet pacientui gali būti paskirta kitokio veikimo mechanizmo antidepresanto ar kito SSRI. Negrįžtamo veikimo MAOI nėra laikomi pirmos eilės vaistais dėl nepageidaujamų poveikių (potencialiai fatališkos hipertenzinės krizės rizikos; serotonerginio sindromo, kai vartojamas tiramino turintis maistas; dėl toksiškumo, kai, mėginant žudyti, viršijama dozė), nors jų efektyvumo įrodymų pateikiama su didžiausiu pacientų skaičiumi atliktame AAKT (Soloff ir kt., 1993). Jie, laikantis visų atsargumo priemonių, dalinai skiriami pacientams, kurie blogai bendradarbiauja ir pasižymi dideliu impulsyvumu.

Nepageidaujami poveikiai priklauso nuo antidepresantų klasės ir labai skiriasi. Parenkant vaistus RTAS gydyti, gydytojams reikia atsižvelgti, kad tokie pacientai daug dažniau kenčia dėl nutukimo, hipertenzijos ir diabeto (Frankenburg ir Zanarini, 2004). Būtina atsižvelgti ir į TCA nepageidaujamus anticholinerginius/antimuskarininius poveikius. Dėl ilgos RTAS turinčių pacientų gydymo trukmės jie gali nutraukti gydymą dėl šalutinio poveikio (Lieb ir kt., 2004). Pacientams, kurie linkę į suicidinius grasinimus ar bando žudyti, gydytojai laiko SSRI pirmos eilės vaistais, nes kiti gali veikti toksiškai, kai perdozuojama.

2.3 Gydymas neuroleptikais (3 lentelė)

2.3.1 Klasifikavimas ir efektyvumas.

Neuroleptikai gali būti veiksmingi, gydant kognityvinius suvokimo sutrikimus. Be to, esama įrodymų, kad atipiniai antros kartos antipsichoziniai vaistai taip pat gali turėti stabilizuojamąjį poveikį nuotakai ir nerimui, greičiausiai dėl jų antagonistinio poveikio 5-HT_{2a} receptoriams (pvz., aripiprazolis, klozapinas, olanzapinas, risperidonas, ziprazidonas), taip pat jie gali nuslopinti impulsyvumą ir agresiją. Paskelbti AAKT, kuriuose buvo tiriamas klasikinių neuroleptikų haloperidolio ir flupentiksolio, bei atipinių neuroleptikų, tokių kaip olanzapinas ir aripiprazolis, poveikis RTAS turintiems pacientams. Neuroleptikų efektyvumui

nustatyti buvo naudojami metodai, kurie įvertino platų psichopatologijos simptomų spektrą (angl. *Hopkins Symptom Checklist*, SCL-90), tarp jų psichozės simptomus, paranoidines idėjas, pyktį/priešišumą ir tarpasmeninių santykių nestabilumą/jautrumą. Taip pat dažnai buvo naudojamosi GAF skalės duomenimis. Be to, buvo vertinami ir specifiniai psichopatologijos simptomai, naudojant skales pykčiui ir agresijai (STAXI, AIAQ (angl. *Assault Questionnaire*, OAS)), depresijai (BDI, HAM-D-17, Montgomery-Asberg depresijos (angl. *Montgomery-Asberg depression rating scale*, MADRS), o kartais ir disociacijos (DES) simptomams vertinti. Kliniškai sunkiausių RTAS simptomų save žalojančio ir kitokio sau kenkiančio elgesio pakitimai buvo tiriami tik vieno tyrimo metu (Soler ir kt., 2005).

Norint patikrinti neuroleptikų efektyvumą, gydant RTAS, buvo atlikti 9 tyrimai (3 lentelė). Keturiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose buvo tiriami klasikiniai neuroleptikai: tioridazinas (1 tyrimas), haloperidolis (2 tyrimai) ir trifluoperazinas (1 tyrimas) (Goldberg ir kt., 1986; Cowdry ir Gardner, 1988; Soloff ir kt., 1989; Cornelius ir kt., 1993; Soloff ir kt., 1993). Penkiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose buvo tiriami atipiniai neuroleptikai: olanzapinas (4 tyrimai) ir aripiprazolis (1 tyrimas) (Zanarini ir Frankenburg, 2001, 2004c; Bogenschutz ir Nurnberg, 2004; Soler ir kt., 2005; Nickel ir kt., 2006, 2007). Kalbant apie haloperidolį, tik Soloff su kolegomis atliktame pirmame tyrime buvo pastebėtas į psichozę panašių simptomų susilpnėjimas, nors, vėliau tyrimą pakartojus su panašaus dydžio imtimi, buvo pastebėtas veiksmingumas tik mažinant irzlumą/dirglumą. Pranešama, kad tioridazinas mažino paranoją, tačiau atliekant tyrimą nebuvo numatyta vertinti paranojos ir kitų į psichozę panašių simptomų. Taigi klasikiniai neuroleptikai nebuvo nuosekliai tiriami, vertinant poveikį į psichozę panašioms simptomams. Tik vieno trifluoperazino tyrimo, kurį atliko Cowdry ir Gardner (1988), metu nustatytas afektinių simptomų sumažėjimas. Be to, trumpalaikiai haloperidolio poveikiai neišliko atviro 11 savaičių stebėjimo metu (Soloff ir kt., 1993).

Atipiniai neuroleptikai pasižymėjo nekintamu poveikiu kognityviniams-suvokimo sutrikimams, pykčiui ir impulsyvumui. Dviejų tyrimų metu nepavyko įrodyti, kad sumažėjo depresija ir nerimas, o viename nepastebėta dar ir poveikio agresyviam elgesiui. Visų tyrimų, tiek vartojant klasikinius, tiek atipinius neuroleptikus, rezultatai dar suprastėjo dėl palikusiu tyrimus pacientų (vertinant skaičiais nuo vidutinių iki didelių).

Gydant ilgai (>8 sav.) iš dalies buvo dideli gydymą nutraukusiųjų skaičiai, o tai savo ruožtu neleido mokslininkams nustatyti, ar atipinių antipsichotikų poveikis buvo nuolatinis/ilgalaikis, ar jis silpnėjo/stiprėjo laikui bėgant. Atrodo, kad pirmos ir antros kartos neuroleptikai buvo veiksmingi vartojant mažesnėmis nei gydant šizofreniją dozėmis (3 lentelė), tačiau nebuvo atliekama tyrimų, kurie siektų nustatyti optimalią vaisto dozę gydant RTAS.

Be AAKT, buvo atlikta ir 10 atipinių neuroleptikų atvirų tyrimų: trys tyrė klozapiną (Frankenburg ir Zanarini, 1993; Benedetti ir kt., 1998; Chengappa ir kt., 1999), keturi – kvetiapiną (Gruetter ir Friege, 2005; Villeneuve ir Lemelin, 2005; Bellino ir kt., 2006a; Perrella ir kt., 2007), vienas – olanzapiną (Schulz ir kt., 1999), vienas – risperidoną (Rocca ir kt., 2002) ir vienas – ziprazidoną (Pascual ir kt., 2004).

3 lentelė. Atsitiktinės atrankos kontroliuojami tyrimai gydant neuroleptikais ribinio tipo asmenybės sutrikimą

Autoriai/Žurnalai	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/Dozė	Rezultatai
Goldberg ir kt. (1986), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	n=40, RTAS – n=17, šizoidinio tipo asmenybės sutrikimas – n=13, gretutinės ligos – n=20	AAKT trukmė daugiau nei 12 sav.	Tioridazinas (TN ¹) 5–40 mg/p.; 8,7 mg/p. (vidutinė) vs placebo	Grupės duomenys: reikšmingai sumažėjo paranoja, psichoze, kaip ir obsesijos ir kompulsijos, jokio poveikio depresijai, pykčiui, priešiškumui; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo
Cowdry ir Gardner (1988), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	RTAS – n=16, visiems buvo nekontroliuojamas elgesys	AAKT trukmė daugiau nei 5 sav.	Trifluoperazinas (TN) 7,8 mg/p. (vidutinė), vs placebo, vs tranilciprominas	Palyginti su placebo, reikšmingas elgesio kontrolės pagerėjimas, sumažėjęs nerimas ir depresija, bendras funkcionavimas nepagerėjo
Soloff ir kt. (1989), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	RTAS – n=90, stacionaro ligoniai	AAKT trukmė daugiau nei 5 sav. palyginamasis vaistas amitriptilinas	Haloperidolis (TN) 4–16 mg/p., amitriptilinas – 100–175 mg/p.	Reikšmingas bendro funkcionavimo, depresijos, priešiškumo, šizoidinio tipo ir impulsyvumo simptomų susilpnėjimas, palyginti su placebo; mažai pasitraukė iš tyrimo
Soloff ir kt. (1993), Cornelius ir kt. (1993), <i>Arch. Gen. Psychiatry, Am. J. Psychiatry</i>	RTAS – n=108, įtraukta gretutinė depresija	AAKT trukmė įtraukiant placebo daugiau nei 5 sav., tęstinio tyrimo trukmė – 16 sav., palyginamasis vaistas – fenelzinas (60 mg/p. vidutinė)	Haloperidolis (TN) 4 mg/p. (vidutinė), vs fenelzinas	Haloperidolis prasčiau nei fenelzinas ir placebo veikė depresiją, nerimą, pyktį, priešiškumą, sumažėjo tik irzlumas ūminėje ir tęstinio tyrimo fazėje; 64 proc. pasitraukė iš tyrimo haloperidolio grupėje per 16 sav.; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo visoje grupėje
Zanarini ir Frankenburg (2001), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS – n=28 (moterys), nesergančios gretutine depresija, bipoliniu sutrikimu ar šizofrenija	AAKT trukmė daugiau nei 24 sav.	Olanzapinas (AN ²) 5,3±3,4 mg/p., vs placebo	Reikšmingas nerimo, pykčio, impulsyvumo, paranojos ir visuomeninio jautrumo sumažėjimas, jokio poveikio depresijai; daug pasitraukė iš tyrimo abiejose grupėse
Bogenschutz ir Numberg (2004), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS – n=40 (moterys), nesergančios depresija, bipoliniu sutrikimu ar psichoze	AAKT trukmė daugiau nei 12 sav.	Olanzapinas (AN) 6,9 mg/p. (vidutinė), vs placebo	Reikšmingas susilpnėjimas bendros RTAS psichopatologijos (pagerėjimo dydis =0,77) su reikšmingu poveikiu pykčiui, bet ne psichozei kaip simptomui (pagal balus), jokio poveikio depresijai, nerimui ir agresyviai elgesiui; daug pasitraukusių iš tyrimo olanzapino grupėje, vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo placebo grupėje
Zanarini ir Frankenburg (2004c), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS – n=45 (moterys), nesergančios gretutine depresija, bipoliniu sutrikimu ar šizofrenija	AAKT trukmė daugiau nei 8 sav.	Olanzapinas (AN) 3,3 mg/p. (vidutinė dozė), palyginamieji vaistai: fluoksetinas – 15 mg/p. (vidutinė dozė), olanzapinas + fluoksetinas	Vienas olanzapinas ir olanzapinas kartu su fluoksetinu parodė, kad geriau veikia impulsyvią agresiją ir depresiją, palyginti su vienu fluoksetinu; mažai pasitraukė iš tyrimo
Soler ir kt. (2005), <i>Am. J. Psychiatry</i>	RTAS – n=60 (moterys), kurioms nėra nestabilių sutrikimų I ašyje	AAKT trukmė daugiau nei 12 sav.	DET + olanzapinas (AN) 8,83 mg/p. (vidutinė dozė) – vs DET + placebo	Reikšmingai pagerino poveikį slopinant depresiją, nerimą, impulsyvią agresiją; reikšmingo poveikio tendencija mažinant save žalojančių elgesį; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo abiejose grupėse
Nickel ir kt. (2006, 2007), <i>Am. J. Psychiatry, Psychopharmacology</i>	RTAS – n=57, ūminė fazė, n=52 tęstinio tyrimo fazė, daug gretutinių ligų, bet ne šizofrenija	AAKT, virš 8 sav. trukmės – ūminė fazė ir po to – 18 mėn. trukmės tęstinis tyrimas	Aripiprazolis (AN) 15 mg/p., vs placebo	Reikšmingas poveikis depresijai, nerimui, pykčiui, agresyvumui, paranojai ir bendram funkcionavimui ūminėje ir tęstinio tyrimo fazėje; ūminėje fazėje niekas nepasitraukė iš tyrimo

¹Tipiniai neuroleptikai; ²atipiniai neuroleptikai.

Mažai pasitraukė iš tyrimo – <15 proc.; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo – 15 proc. <x<50 proc.; daug pasitraukė iš tyrimo – ≥50 proc.

Daugumos tyrimų imtys buvo labai nedidelės, nuo 9 iki 15 pacientų, tik Perrella ir kt. į savo tyrimą įtraukė 29 poliklinikos pacientus. Viename atviraime flupentiksolio tyrime dalyvavo 45 pacientai. Pranešama, kad visų tyrimų metu psichopatologiniai simptomai sumažėjo, labiausiai depresija, impulsyvumas, pyktis, agresija ir psichozės simptomai.

Nors duomenys apie neuroleptikų efektyvumą buvo gauti ištyrus didesnes pacientų imtis nei atliekant tyrimus su antidepresantais, duomenų bazė tebelieka ganėtinai maža. Atipinių neuroleptikų efektyvumas įprastai pagrindžiamas pakankamai tyrimais pagrįstais įrodymais (B lygis). Pirmieji

įrodymai apie skirto gydymo papildymą neuroleptikais pateikti Soler ir kt. (2005) atliktame tyrime. Jo metu dialektinė-elgesio terapija buvo papildyta olanzapinu ir pastebėtas poveikis depresijai, nerimui ir impulsyviai-agresyviai elgesiui. Tačiau patikimų šio poveikio svarbos paaiškinimų duomenų bazėse nėra.

2.3.2 Palyginamasis efektyvumas ir tolerancija.

Iš atipinių neuroleptikų, iki šiol geriausiai ištirtas yra olanzapinas. Tačiau poveikių skirtumai negali būti įvertinti, nes iki šios dienos nėra atlikta jokių palyginamųjų atipinių neuroleptikų efektyvumo, gydant RTAS, tyrimų. Tačiau gerokai

seniau yra atliktas klasikinių neuroleptikų haloperidolio ir tiotikseno palyginamasis tyrimas (Serban ir Siegel, 1984). Vėliau buvo atliekami tyrimai, kuriuose antipsichoziniai preparatai palyginti su kitais vaistais, pvz., haloperidolis su negrįžtamo veikimo MAOI fenelzinu (Soloff ir kt., 1993) ir TCA amitriptilinu (Soloff ir kt., 1989). Amitriptilino rezultatai buvo palankesni tik gydant depresiją, o fenelzino poveikis buvo geresnis ir gydant RTAS psichopatologiją. Pagal dvigubai aklo kryžminio tyrimo, kurio metu buvo lyginami alprazolamas, karbamazepinas, trifluoperazinas ir placebo, duomenis, pacientų vertinimu, jų savijauta, palyginti su placebo, pagerėjo gydant tranilciprominu; gydytojų vertinimu, pagerėjimas pastebėtas gydant tranilciprominu ir karbamazepinu; o tiems, kurie buvo gydomi alprazolamu, pasunkėjo savikontrolės problemos (Cowdry ir Gardner, 1988). Taip pat buvo tiriamas olanzapino monoterapijos, olanzapino ir fluoksetino derinio ir fluoksetino monoterapijos efektyvumas. Nustatyta, kad gydymas olanzapino monoterapija ir derinyje su fluoksetinu yra veiksmingesnis nei fluoksetino monoterapija.

Klasikinių neuroleptikų vartojimas ribojamas ne tik dėl abejotinių efektyvumo įrodymų, bet ir dėl dažnai pasitaikančių šalutinių ekstrapiramidinių poveikių, kurie ne tik atstumia pacientus, bet gali sukelti ir rimtą negalią, tokią kaip vėlyvoji diskinezija. Todėl RTAS sukeliams kognityviniams-suvokimo simptomams gydyti pirmos eilės vaistais laikomi atipiniai neuroleptikai. Taip pat visi tyrimai patvirtina, kad jie stabiliai slopina pyktį ir impulsyvumą; vienas tyrimų nustatė, kad olanzapinas (bei olanzapino ir fluoksetino derinys) geriau gydo impulsyvią agresiją nei vien tik fluoksetinas (Zanarini ir kt., 2004c). Reikia atlikti daugiau tyrimų, norint įsitikinti, ar atipiniai neuroleptikai geriau už SSRI kaip pirmos eilės vaistai tinkami agresijai ir impulsyvumui mažinti. Priešingai nei rezultatai, rodantys stabilų poveikį kognityviniams sutrikimams ir impulsyvumui, duomenys apie poveikį RTAS metu esantiems afekciniams sutrikimams prieštarangi.

Nors atipinių neuroleptikų šalutinio poveikio profilis yra geresnis nei klasikinių, vis dėlto ir jie sukelia reikšmingus nepageidaujamus poveikius. Visų olanzapino tyrimų metu nustatyta, kad jis smarkiai padidina svorį, nuo 2,7 iki 3,7 kg per 12 sav. Kadangi 29–53 proc. RTAS sergančiųjų pasireiškia (praktiškai visą gyvenimą) mitybos sutrikimai (dažniausiai bulimia nervosa) (Lieb ir kt., 2004) ir didžiausioji dalis kenčia dėl antsvorio (Frankenburg ir Zanarini, 2006), svorio didinimas turi būti laikomas rimtu vaisto trūkumu. Be to, gerai žinoma, kad svoris, gliukozė ir cholesterolis turi ilgalaikį poveikį žmogaus širdies ir kraujagyslių sistemos būklei. Tačiau neatrodo, kad smarkus svorio padidėjimas būtų pagrindinis nepageidaujamas atipinių neuroleptikų poveikis šioje populiacijoje, kadangi, RTAS sergančiuosius gydant aripirazoliu, svoris išlieka stabilus (Nickel ir kt., 2006).

2.4 Gydymas nuotaikos stabilizatoriais (4 lentelė)

2.4.1 Klasifikavimas ir efektyvumas.

Pastaraisiais metais buvo atlikta nemažai AIKT, siekiant iširti visos eilės nuotaikos stabilizatorių efektyvumą gydant RTAS: karbamazepino (De la Fuente ir Lotstra, 1994), divalproekso (Hollander ir kt., 2001, 2003, 2005; Frankenburg ir Zanarini, 2002), topiramato (Nickel ir kt., 2004, 2005; Loew ir kt., 2006) ir lamotrigino (Tritt, 2005). Vienintelis mažas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas karbamazepino

poveikis psichopatologijai, nenustatė jokių teigiamų poveikių. Tačiau tyrime dalyvavo tik 20 asmenų, todėl jį galima laikyti nepakankamai svariu. Nors gydant ribinio tipo asmenybės sutrikimą (RTAS), patikimų duomenų apie divalproekso veiksmingumą nėra, tačiau sergantiesiems ir gretutiniu bipoliniu II tipo sutrikimu vieno nedidelio tyrimo metu poveikis pastebėtas (Frankenburg ir Zanarini, 2002) (C lygis). Papildomai atlikus vieną AIKT su pakankamai didele tiriamųjų imtimi, nustatyta, kad divalproeksas tinkamas agresyvumui, impulsyvumui ir depresijai mažinti esant ribinio tipo asmenybės sutrikimui ir kitiems B grupės sutrikimams (Hollander, 2003, 2005) (C lygis). Papildomai buvo nustatyta (įvertinus pagal STAXI (matuojama pyktis ir agresija), kad lamotriginas ir topiramatas mažina pyktį ir reakcijos agresiją asmenims, kuriems diagnozuotas RTAS (Nickel ir kt., 2004, 2005). Trys AIKT patvirtino, kad topiramatas veiksmingas ne tik moterims, bet ir vyrams, kuriems pasireiškia RTAS, nors dalyvavo per 50 pacientų tik viename tyrime (C lygis). Kiti būdingi RTAS psichopatologiniai simptomai šių tyrimų metu nebuvo vertinami. Kalbant apie litį, 1990 m. buvo atliktas vienas kontroliuojamas tyrimas, kuris jo veiksmingumo neįrodė; nors ši empirinė bazė nepakankama ličio tinkamumo šios grupės pacientų gydymui įvertinti, jis yra pernelyg toksiškas, kad būtų galima plačiau vartoti RTAS gydyti (Links ir kt., 1990).

Be AIKT, dar buvo atlikti trys atviri tyrimai, vertinę divalproekso veiksmingumą gydant RTAS. Nors Stein ir kt. (11 pacientų; 1995), tyrė natrio divalproeksą, ir Simeon ir kt. (13 pacientų; 2007), tyrė ilgai veikiančią divalproeksą, pranešė apie reikšmingą irzlumo, agresyvumo sumažėjimą ir bendrų psichopatologinių simptomų palengvėjimą, tačiau, vertinant kitus RTAS simptomus, jokių pakeitimų nepastebėta. Wilcox ir kt. (1995), ištyręs poveikį 30 RTAS varginamų pacientų, pranešė apie tai, kad, be bendrų psichopatologinių simptomų sumažėjimo, didžiausias poveikis buvo nerimui ir depresijai. Atliekant atvirą okskarbazepino tyrimą su 17 poliklinikos pacientų, kuriems nustatyta RTAS diagnozė, pastebėta, kad vaistas mažina afekcinį nestabilumą, impulsyvumą ir pykčio protrūkius.

2.4.2 Palyginamasis efektyvumas ir tolerancija.

Iki šiol yra paskelbtas tik vienas palyginamasis atsitiktinių imčių kryžminis Cowdry ir Gardner (žr. 2.3.2) karbamazepino tyrimas. Apskritai duomenys apie nuotaikos stabilizatorių efektyvumą gydant RTAS teigia, kad jie padeda kontroliuoti elgesio sutrikimus labai impulsyviems asmenims. Tačiau būtina išsamiau išnagrinėti jų poveikį dirglumui ir impulsyviai agresijai, esant B grupės asmenybės sutrikimams. Palyginti su divalproeksu, topiramatas pranašesnis, o lamotrigino efektyvumas turėtų būti geriau iširtas atliekant tinkamai parengtus tyrimus. Turimi įrodymai leidžia teigti, kad nuotaikos stabilizatoriai gali būti efektyvesni, gydant impulsyvų, agresyvų elgesį nei stabilizuojant nuotaiką (Paris, 2005). Kadangi daugumoje tyrimų buvo nustatomas tik poveikis pykčiui ir reakcinei agresijai, trūksta patikimų duomenų apie poveikį afekciniam nestabilumui. Taip pat nuotaikos stabilizatoriai teigiamai veikė pasireiškiant gretutiniams bipoliniams I ir II tipo sutrikimams, pasitaikantiems 10–25 proc. pacientų, kuriems nustatoma RTAS diagnozė (Gunderson ir kt., 2006), nors ryšiui tarp šių sutrikimų nustatyti reikalingi tolimesni tyrimai.

4 lentelė. Atsitiktinės atrankos kontroliuojami tyrimai su nuotaikos stabilizatoriais, esant ribinio tipo smenybės sutrikimui (RTAS)

Autoriai/Žurnalai	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/Dozė	Rezultatai
Cowdry ir Gardner (1988), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	RTAS, n=16 – šiuo metu neserga didžiąja depresija	Atsitiktinės atrankos kryžminis tyrimas; kiekvienas tyrimas – 6 sav.	1. fazė: placebo vs alprazolamas vs karbamazepinas 2. fazė: trifluoperazinas vs tranilciprominas	Gydytojai nurodė bendrą reikšmingą būklės pagerėjimą vartojusiems tranilciprominą ir karbamazepiną, pacientai – tik vartojusieji tranilciprominą; nekontroliuojamas elgesys sumažėjo vartojant karbamazepino, padidėjo vartojant alprazolamo
De la Fuente ir Lotstra (1994), <i>Eur. Neuropsychopharmacol.</i>	RTAS, n=20, jokių gretutinių susirgimų	AIKT trukmė daugiau nei 4,5 sav.	Karbamazepinas 6,44–7,07 mg/ml (vidutinė konc. plazmoje) vs placebo	Jokio efekto
Hollander ir kt. (2001), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS, n=21, sergantieji psichoze, didžiąja depresija ir tie, kuriems yra bipolinių sutrikimų, neįtraukti	AIKT trukmė daugiau nei 10 sav.	Natrio valproatas 80 mg/ml (konc. plazmoje) vs placebo	Jokio reikšmingo poveikio grupei; bet agresija ir depresija sumažėjo tik gydomiesiems natrio valproatu; mažas skaičius baigusiu tyrimą; daug pasitraukė visoje grupėje
Frankenburg ir Zanarini (2002), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS, n=30 (moterys), sergančios gretutiniu bipoliniu II tipo sutrikimu, didžiąja depresija ar kurioms yra hipomanijos sutrikimų, neįtrauktos	AIKT 28 sav.	Natrio valproatas 50–100 mg/ml (konc. plazmoje) vs placebo	Reikšmingas pykčio/priešiškumo, agresijos sumažėjimas, jokio poveikio depresijai; mažas skaičius baigusiu tyrimą; daug pasitraukė visoje grupėje
Hollander ir kt. (2003, 2005), <i>Neuropsychopharmacology, Am. J. Psychiatry</i>	RTAS su impulsyvia agresija, n=96 (n=52 RTAS), sergantieji bipoliniu I ir II tipo sutrikimu ir didžiąja depresija neįtraukti	AIKT trukmė daugiau nei 12 sav.	Natrio valproatas 80–120 mg/ml (konc. plazmoje) vs placebo	Reikšmingas agresijos, irzlumo ir depresijos sumažėjimas, impulsyvesniems rezultatai dar geresni; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo vaisto grupėje, mažai pasitraukė iš tyrimo placebo grupėje
Tritt (2005), <i>J. Psychopharmacology</i>	RTAS, n=27 (moterys), sergančios bipoliniu sutrikimu, didžiąja depresija neįtrauktos	AIKT trukmė daugiau nei 8 sav.	Lamotriginas titruotas iki 200 mg/p. vs placebo	Reikšmingas visų pykčio (PBBIK ¹) skalių balų sumažėjimas (išskyrus vidinio pykčio); mažai pasitraukė iš tyrimo
Nickel ir kt. (2004), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS, n=31 (moterys), sergančios bipoliniu sutrikimu, didžiąja depresija neįtrauktos	AIKT trukmė daugiau nei 8 sav.	Topiramatas titruotas iki 250 mg/p. vs placebo	Reikšmingas visų pykčio (PBBIK) skalių balų sumažėjimas (išskyrus vidinio pykčio); mažai pasitraukė iš tyrimo
Nickel ir kt. (2005), <i>Biol. Psychiatry</i>	RTAS, n=42 (vyrai), sergantys bipoliniu sutrikimu, didžiąja depresija neįtraukti	AIKT trukmė daugiau nei 8 sav.	Topiramatas titruotas iki 250 mg/p. vs placebo	Reikšmingas visų pykčio (PBBIK) skalių balų sumažėjimas (išskyrus vidinio pykčio); niekas nepasitraukė iš tyrimo
Loew ir kt. (2006), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	RTAS, n=56 (moterys), kurioms pasireiškia nuotaikos sutrikimai, neišskirtos	AIKT trukmė – daugiau nei 10 sav.	Topiramatas titruotas iki 200 mg/p. vs placebo	Reikšmingas lėtinio nuovargio, nerimo, priešiškumo, patologinio susirūpinimo ir bendro funkcionavimo SS – 90 skalių balų sumažėjimas; mažai pasitraukė iš tyrimo

¹Pykčio būsenos bruožų išreiškimo klausimynas (angl. *The State-Trait Anger Expression Inventory*); ²Simptomų sąrašas – 90. Mažai pasitraukė iš tyrimo – <15 proc.; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo – 15 proc. <x< 50 proc.; daug pasitraukė iš tyrimo – ≥50 proc.

Būtinybė palaipsniui didinti dozę (naujos kartos nuotaikos stabilizatoriams trukmė – iki 6 sav.), kol pasiekama terapinė koncentracija, sunkina bendradarbiavimą ir riboja platesnį jų taikymą RTAS gydyti. Taip pat būtina įvertinti nuotaikos stabilizatorių šalutinius poveikius, ypač perdozavimo grėsmę. Preparatų nepageidaujamas veikimas skiriasi. Divalproeksas gali sukelti svorio padidėjimą, tremorą, plaukų slinkimą, kepenų funkcijos sutrikimą, alergines reakcijas ir slopinti kraujo ląstelių proliferaciją. Vartojant topiramato, dažniausiai pasitaiko galvos svaigimas, nuovargis, mieguistumas, kognityviniai sutrikimai, apetito sumažėjimas, svorio

kritimas ir parestzijos (Nickel ir kt., 2004, 2005). Galimas kognityvinių funkcijų pablogėjimas riboja ilgalaikio nuotaikos stabilizatorių vartojimo galimybę, nors nė vienas tyrimo dalyvis nepasitraukė dėl šalutinių poveikių. Tačiau pacientai gali toleruoti nepageidaujamus poveikius, net ir kognityvinių funkcijų blogėjimą, norėdami netekti svorio. Švelnūs šalutiniai efektai pastebėti Tritt ir kt. (2005) lamotrigino tyrimo metu – nedidelis išbėrimas, galvos svaigimas ir skausmai, pykinimas. Tačiau didesnių klinikinių tyrimų metu pastebėti rimtesni nepageidaujami poveikiai – sunkios alerginės reakcijos, judesių ir regos sutrikimai.

2.5 Kitos farmakologinio gydymo galimybės

2.5.1 Klasifikavimas ir efektyvumas.

RTAS gydyti skiriami ir kiti farmakologiniai preparatai. Zanarini ir Frankenburg (2003) 8 sav. AIKT (dalyvavo 30 savanorių moterų, su RTAS) tyrė omega-3 riebalų rūgščių efektyvumą, skirdami 1 g/p. Palyginti su kontroline grupe, omega-3 riebalų rūgštims gydytoms pacientėms depresija ir agresija, vertinant pagal Modifikuotą Overt agresijos skalę (angl. *Modified Overt Aggression Scale*), sumažėjo labiau. Agresiją mažinantis poveikis RTAS varginamiems pacientams nurodomas dviejuose dvigubai akluose AIKT (Hamazaki ir kt., 1996, 2002). Kadangi atskiras tyrimas nepateikia pakankamai įrodymų, kad omega-3 riebalų rūgštis būtų galima rekomenduoti kaip agresiją mažinantį preparatą (D lygis), ateityje reikėtų atlikti daugiau kontroliuojamų tyrimų. Omega-3 riebalų rūgščių poveikis gali būti paremtas proteinkinazės C slopinimu, panašiai, kaip ir nuotaikos stabilizatorių, tokių kaip litis ir valproinė rūgštis (Peet ir Stokes, 2005). Esant gretutiniam dėmesio deficito/hiperaktyvumo sutrikimui, kuris gali smarkinti impulsyvią elgseną, esant RTAS, galima skirti metilfenidatą ar atomoksetiną. Reikia tolimesnių tyrimų, siekiant išsiaiškinti, ar psichostimuliatoriai gali slopinti afektinius RTAS simptomus, nes gana sename klinikinio atvejo aprašyme teigiama, kad dvigubai aklu būdu dviem RTAS varginamiems pacientams į veną suleidus metilfenidato, išsivystė disforijos epizodai (Lucas ir kt., 1987).

Sunkūs RTAS simptomai tyrimų metu buvo gydomi ir kitais preparatais. Atviro (atsitiktinių imčių viengubai aklo) tyrimo su 14 moterų, kurioms pasireiškė RTAS, metu buvo nustatytas klonidino disforiją mažinantis poveikis (Philipsen ir kt., 2004) (D lygis). Pranešama, kad opioidų antagonistas naltreksonas mažina disociacijos simptomus RTAS atveju (Bohus ir kt., 1999), tačiau šis pastebėjimas dar nėra patvirtintas atsitiktinių imčių kontroliuojamais tyrimais (D lygis). Vienas dvigubai aklas tyrimas nenustatė intraveninio naloksono efektyvumo gydant ūmines disforijos ir disociacijos būkles (Philipsen ir kt., 2004).

RTAS gydyti visai nerekomenduojami benzodiazepinai dėl slopinimo, kognityvinio ir motorinio pažeidimo bei galimos neigiamos sąveikos su psichoterapija. Maža to, RTAS varginami pacientai praneša apie paradoksinį, disinhibicinį poveikį (Cowdry ir Gardener, 1988; Moeller, 1992) ir greičiau gali padidinti nei sumažinti sunkių suicidinių bandymų riziką. Taip pat, palyginti su epizodiniais I ašies sutrikimais, gali būti didesnė fizinės ir psichologinės priklausomybės išsivystymo rizika, nes jais gali būti piktnaudžiaujama dažnai išstinkant disforinėms būklėms.

2.6 Psichoterapija

Psichoterapijos efektyvumo tyrimai turi tam tikrų specifinių metodologinių trūkumų, kadangi jų metu netaikomi dvigubai akli ir placebo kontroliuojami metodai. Todėl, lyginant psichoterapinius ir farmakologinius tyrimus, reikia atsižvelgti į šiuos skiriamuosius bruožus. WFSBP rekomendacijų įrodymų klasifikacijos A lygis niekaip negali būti pasiektas, nes reikalingas bent vienas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas. Todėl, siekiant pašalinti skirtumus tarp įrodymų lygių, nuspręsta tas psichoterapijas, kurios šalia kitų išankstinių reikalavimų buvo tiriamos atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu ir lyginamos

su įprastiniu gydymu (kaip psichoterapinių tyrimų aukso standartas), klasifikuoti kaip atitinkančias A lygį.

Dėl aukščiau aprašytų metodologinių apribojimų ir mažo atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, vertinusių psichoterapijos efektyvumą, skaičiaus, empiriniai duomenys apie psichosocialinį RTAS gydymą yra labiau išsibarstę nei apie farmakologinį. Dialektinės elgesio terapijos (DET) veiksmingumas buvo lyginamas su įprastiniu gydymu 6 AIKT bei palygintas su kitomis psichoterapijomis dviejų kitų gerai kontroliuojamų tyrimų metu, daugumos jų trukmė siekė 1 metus (Linehan, 1991/1994, 1999, 2002, 2006; Turner, 2000; Koons ir kt., 2001; Verheul ir kt., 2003; van den Bosch ir kt., 2005). Be to, buvo atlikti dar 6 neatsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, kurių metu DET efektyvumas (taip pat ir stacionaruose) buvo palygintas su įprastiniu gydymu. Stabilus teigiamas poveikis buvo pastebėtas visuose tyrimuose. Jis dalinai pasireiškė tuo, kad sumažėjo save žalojančio elgesio ir suicidinių bandymų skaičius, sutrumpėjo gydymo ligininėje laikas, sumažėjo depresija ir beviltiškumo jausmas, o socialinis funkcionavimas pagerėjo. Esama patikimų DET efektyvumo įrodymų (A lygis) apie jos poveikį mažinant RTAS varginamų pacientų save žalojančią ir suicidinę elgesį pirmaisiais gydymo metais. Van den Bosch ir kt. (2005) pranešė apie ilgalaikį poveikį parasuicidiniams ir impulsyviams elgesiui bei alkoholio vartojimui, praėjus 6 mėn. po DET. Reikia tolimesnių tyrimų, siekiant sukaupti pakankamai informacijos apie ilgalaikį DET veiksmingumą ir kitus psichopatologijos aspektus, ypač apie afektinį nestabilumą ir tarpasmeninių santykių sutrikimus. Be to, iki šiol buvo tiriama tik pirmoji DET programos stadija, kai buvo gydomas parasuicidinis elgesys ir poveikis afektams. Turner (2000) palygino DET ir į klientą orientuotą psichoterapiją. Buvo nustatyta, kad DET pranašesnė gydant impulsyvų ir parasuicidinį elgesį bei depresiją. Taip pat kelios programos (kai kurias galima pavadinti DET ir šeimos terapijos sinteze) buvo sudarytos šeimoms, kurių nariui nustatyta RTAS diagnozė. Preliminarūs duomenys rodo teigiamą poveikį, bet iki šiol nėra atlikta AIKT.

Neseniai, dalyvaujant dideliame pacientų su RTAS skaičiui (n=88), buvo atliktas AIKT, kurio metu palygintas Young sukurtos į schemą fokusuotos terapijos (angl. *schema-focused therapy*) (SFT) ir psichodinaminės psichoterapijos (pvz., į perkėlimą fokusuotos terapijos (angl. *transference-focused therapy*) (TFT)) efektyvumas (Giesen-Bloo ir kt., 2006). 3 gydymo metų pabaigoje įvertinti klinikiniai duomenys parodė, kad būklė pagerėjo abiejose grupėse, nors daug daugiau pacientų, kuriems buvo skirta SFT, pasveiko ar jų būklė labai pagerėjo. Kai kurie SFT veiksmingumo įrodymai gauti kiek anksčiau atliktoje atvejų serijoje (Nordahl ir Nysaeter, 2005). Tai reiškia, kad turimi duomenys atitinka C lygį ir turi būti patikrinti tolimesniuose AIKT. Vertinant empirinių TFT duomenų bazę rezultatai, gauti AIKT, kuriame ši struktūrizuotos psichodinaminės terapijos rūšis buvo lyginama su SFT ir palaikomąja terapija, nurodo visų trijų gydymo metodų efektyvumą per gydymo metus (Clarkin ir kt., 2001) (C lygis).

Esama ir daugiau AIKT tirtų kognityvinių RTAS gydymo metodų, kurie buvo veiksmingesni už įprastą gydymą. Kognityvinės terapijos kryptis, kai naudojama biblioterapija (angl. *Manual assisted cognitive therapy* (MACT)) – tai trumpas individualus gydymo metodas, kuris buvo sukurtas

pacientams, kuriems būdingas parasuicidinis elgesys, gydyti. Jis buvo modifikuotas taip, kad jį būtų galima taikyti gydant RTAS varginamus ir save žalojančius pacientus (Weinberg ir kt., 2006). Nedidelio tyrimo (dalyvavo 15 pacientų su RTAS) duomenys rodo, kad šis gydymo būdas nulėmė daug retesnius ir švelnesnio pobūdžio tikslinius savęs žalojančio elgesio pasireiškimus pabaigus gydymo kursą ir po 6 mėn. stebėjimo laikotarpio; tačiau reikia tolesnių didesnės apimties tyrimų (D lygis). Gydymo papildymas kognityvine elgesio terapija (KET) buvo palyginamas su įprastine terapija, dalyvaujant 106 RTAS varginamiems asmenims (Davidson ir kt., 2006). Per 12 mėn. buvo pasiūlyti 27 gydymo seansai, ir pacientai apsilankė vidutiniškai 16-oje seansų. Įvertinus abu gydymo metodus nustatyta, kad, papildžius gydymą KET, po metų nustatyta, jog sumažėjo streso poveikis, po dvejų – nerimas, pagerėjo mąstymas ir sumažėjo suicidinių bandymų dažnis. Drauge su nekontroliuojamo klinikinio tyrimo (dalyvavo 35 pacientai su RTAS), kurio metu pastebėtas stiprus afektyvių ir ribinio tipo simptomų bei mąstymo sutrikimų sumažėjimas tyrimo pabaigoje ir po 6 mėn. (Brown ir kt., 2004), rezultatai, esami KET efektyvumo tyrimais pagrįsti įrodymai kol kas negausūs (C lygis). Įprastinio gydymo ir papildomos psichodinaminės terapijos palyginimas bendrojoje psichiatrijos praktikoje buvo atliktas Bateman ir Fonagy AIKT (1999, 2001). „Mentalizacija pagrįsta terapija“ (angl. *'Mentalization-based therapy'*) buvo įvertinta dienos stacionare 18 mėn. gydymo pabaigoje ir papildomai praėjus dar 18 mėn. Abu kartus buvo nustatyta, kad sutrumpėjo stacionare praleistas laikas, sumažėjo depresija, nerimas ir apskritai psichopatologinių simptomų sunkumas. Taip pat didelis RTAS pacientų skaičius susilaikė nuo save žalojančio elgesio ir suicidinių bandymų. Nepastebėta veiksmingumo esant specifiniams RTAS simptomams. Duomenys yra gauti tik iš vieno AIKT (D lygis).

Nors ilgalaikiai tyrimai leidžia manyti, kad, laikui bėgant, RTAS simptomai turi polinkį silpnėti, vis dėlto būtini tolimesni tyrimai, norint išsiaiškinti, ar ilgos trukmės psichoterapinis ir farmakologinis gydymas pagreitina šį procesą (Paris, 2005). Atlikus pacientų, kuriems būdingi asmenybės sutrikimai, tyrimų (kur gydymo rezultatai buvo lyginti su natūraliu atsinaujinimu) metaanalizę 1999 m., padaryta išvada, kad psichoterapija turi akivaizdų pranašumą, palyginti su natūralia sutrikimo eiga (Perry ir kt., 1999). Reikia atlikti daugiau panašių tyrimų, kuriuose būtų analizuojami kontroliuojamų tyrimų duomenys.

2.6.1 Farmakoterapijos ir psichoterapijos derinimas

Kaip ir kitų psichikos sutrikimų atvejais, gydant pacientus, kuriems pasireiškia RTAS, farmakoterapija dažnai derinama su psichoterapija. Daugiausiai farmakologinių preparatų efektyvumo AIKT dalyvavo pacientai, kuriems buvo taikoma ir psichoterapija. Tačiau yra atlikti tik du RTAS tyrimai dėl papildomo farmakologinių preparatų poveikio taikomai psichoterapijai. Nors olanzapinas pasirodė veiksmingas, papildant juo gydymą DET (Soler ir kt., 2005), antidepresanto fluoksetino tyrimo metu tokio poveikio nenustatyta (Simpson ir kt., 2004); tačiau šis tyrimas buvo nepakankamai gerai parengtas. Bellino ir kt. (2006b) (2.2.1 skyrius) tyrimo metu fluoksetino monoterapija buvo lyginama su fluoksetino ir tarpasmeninės terapijos deriniu (tyrime dalyvavo 32 RTAS ir gretutine depresija sergantys pacientai). Kombinuota terapija tik efektyviau mažino depresiją ir gerino kai kuriuos

gyvenimo kokybės aspektus bei tarpasmeninį funkcionavimą. Apskritai įrodymų bazė, kaip ir kada derinti farmakoterapiją ir psichoterapiją, yra gana menka. Siekiant paaiškinti kombinuotą gydymo būdą privalumus, reikia atlikti daugiau pakankamos apimties ir tinkamai suplanuotų tyrimų bei išsiaiškinti abiejų gydymo metodų – psichofarmakoterapijos ir psichoterapijos – biologinių veikimo mechanizmų panašumus ir skirtumus

Įpaciento, kuriam pasireiškia RTAS, psichoterapinį gydymą įtraukiant medikamentą, reikia tiksliai žinoti tokio pasirinkimo tikslus ir įvertinti galimą poveikį bendradarbiavimui bei paties paciento nuomonę. Be to, kadangi tokie pacientai yra neišvengiamai linkę rinktis iš dvejų galimybių, kombinuota terapija jiems sudaro galimybę pasirinkti/kaitaliooti grynai „biologinį“ ir grynai „psichologinį“ požiūrį į sutrikimą, ir, pasinaudojant vienu gydymo metodu, paneigti kitą. Todėl gydytojai turėtų dėti pastangas integruoti abu šiuos gydymo metodus, užbėgant už akių minimai problemai (Koenigsberg, 1991). Medikamentai tikrai gali būti įtraukti į gydymo procesą taip, kad nekludytų pacientui aktyviai dalyvauti terapijos procese.

2.7 Paauglių, kuriems yra ribinio tipo asmenybės sutrikimų, gydymas

Kadangi pirmieji RTAS simptomai paprastai atsiranda ankstyvaisiais ar viduriniaisiais paauglystės metais, o ankstyva jų diagnostika ir gydymas labai svarbus, nes pagerina ligos baigtis, reikia įvertinti specifines sąlygas, kuriomis paauglystėje pasireiškia pirmieji ar visi RTAS simptomai. Nepaisant teorinių samprotavimų apie ankstyvo RTAS gydymo privalumus, iki šiol nėra atlikta nė vieno farmakologinio paauglių gydymo mokslinio tyrimo. Atsižvelgiant į AIKT duomenis, gautus tiriant vaikų ir paauglių depresijos gydymo tricikliais antidepresantais efektyvumą, atrodo, kad jie mažiau veiksmingi nei gydant suaugusiuosius (Hazell ir kt., 2001), o poveikis mažesnis nei gydant selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) (Bauer ir kt., 2002). Tačiau padidėjęs agresyvumas ir pasireiškiantis suicidinis elgesys reikalauja rūpestingo stebėjimo, ypač gydymo pradžioje (Wong ir kt., 2004)

Dėl empirinių duomenų apie paauglių gydymą trūkumo galima naudotis suaugusiųjų RTAS gydymo rekomendacijomis, rūpestingai įvertinus galimai didesnę nepageidaujimų poveikių riziką. Negavus atsako į gydymą SSRI ir dominuojant impulsyvią-agresyvią elgesiui, gali būti indikuotini atipiniai neuroleptikai, tarp kurių geriausiai su paaugliais iširtas preparatas yra risperidonas (tačiau tik sergant psichozeimis).

3. ŠIZOTIPINIS ASMENYBĖS SUTRIKIMAS

3.1 Šizotipinio asmenybės sutrikimo diagnostika, epidemiologija ir eiga (5 lentelė)

Šizotipiniam asmenybės sutrikimui (STAS) būdinga visaapimanti socialinių ir tarpusavio santykių stoka bei subtilūs į psichozę panašūs simptomai. Socialinis pacientų neįgalumas atsiranda dėl nesugebėjimo teisingai suvokti socialinius klausimus, intensyvaus socialinio nerimo ir keistos, ekscentriškos išvaizdos. Vertinant į psichozę panašius požymius, juos galima diferencijuoti tarp panašių į pozityvius (t.y. polinkis į įtarumą, santykio klaidėjimo idėjos, paranoidinės

mintys, neįprasti potyriai ir keisti įsitikinimai) ir negatyvius (miglotą/neapibrėžta, pernelyg detali ar stereotipinė kalba, kartais pasirenkant metaforas, neadekvatus ar nepakankamas afektas, anhedonija). Sukaupti dvejų metų duomenys leidžia teigti, kad šie pozityvūs panašūs simptomai yra stabilesni, primena charakterio savybes, tuo tarpu nepakankamas afektas ir neadekvatus, keistas elgesys dažniausiai permainingas (McGlashan ir kt., 2005). Pacientai, kuriems nustatyta šizotipinio sutrikimo diagnozė, dažniausiai dirba prastai, net geriausiu atveju jų pareigos neatitinka turimo išsilavinimo. Ši kategorija yra pateikiama tik DSM-IV. Panašus į STAS apibūdinimas pateikiamas TLK-10, kurioje jis laikomas su šizofrenija susijusiu sutrikimu (t.y. šizotipinis sutrikimas (pagal TLK-10)). Iš tikrųjų esama nemažai genetinių ir neurobiologinių duomenų, kurie leidžia priskirti STAS šizofrenijos spektro sutrikimui.

Bendroje populiacijoje šio sutrikimo paplitimas siekia iki 3 proc. ir nulemia nemažas socialines bei visuomenės sveikatai skiriamas išlaidas (Koenigsberg ir kt., 2003). Kalbant apie gretutinius psichikos sutrikimus, šie pacientai linkę sirgti nerimo ir depresijos sutrikimais, o kai kuriems pasireiškia ir ribinio, paranoidinio ir vengiančio tipo asmenybės sutrikimų požymiai.

Egzistuoja daug biologinių duomenų, rodančių, jog STAS yra šizofrenijos spektro sutrikimas: didesnė rizika sirgti su šizofrenija susijusiomis ligomis ir specifiniais psichometrinių tyrimų pakitimais. Taip pat pranešama apie pacientų darbinės atminties sutrikimus, ypač ilgalaikio dėmesio ir vykdomojo funkcionavimo (Parc ir McTigue, 1997; Bergida ir Lenzenweger, 2006; McClure ir kt., 2007). Tačiau esama ir skirtumų. Pacientams, varginamiems šizotipinio sutrikimo, taip pat, kaip ir šizofrenija sergantiems pacientams, sumažėja temporalinės skilties tūris ir susilpnėja dryžuotojo kūno dopaminerginis aktyvumas, o STAS varginamiems pacientams, pagal galvos smegenų vaizdo duomenis, frontalinės skilties tūris išlieka nepakitęs (Siever ir Davis, 2004). Dvejų metų diagnozės nekintamumo stebėjimo duomenimis, diagnozė nėra stabili, tik 34 proc. pacientų išlieka STAS diagnozė. Tiek trumpalaikių, tiek ilgalaičių tyrimų duomenimis, STAS varginamų pacientų funkcionavimo lygis buvo prasčiausias, o gydant jų funkcionavimas gerėjo mažiau nei psichopatologija, tuo tarpu darbo sugebėjimai vis tiek išliko menki, palyginti su ribinio, vengiančio ir obsesinio-kompulsinio

tipo asmenybės sutrikimais (Skodol ir kt., 2005).

3.2 Gydymas neuroleptikais

3.2.1 Klasifikacija ir efektyvumas.

Biologiniai ir fenomenologiniai panašumai tarp STAS ir su šizofrenija susijusių sutrikimų suteikia racionalų pagrindą patikrinti neuroleptikų efektyvumui gydant STAS. Tarp vieno tiordazino tyrimo AIKT dalyvių buvo 13 pacientų, kuriems nustatytas tik STAS, bet stiprus psichozės simptomų susilpnėjimas buvo pasiektas RTAS, STAS ir gretutinėmis ligomis sergančiųjų grupėje (Goldberg ir kt., 1986). Viename gerai kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 25 pacientai, kuriems diagnozuotas STAS (tik penki iš jų su gretutiniu RTAS), pastebėtas risperidono efektyvumas mažinti „pozityvius“ ir „negatyvius“ simptomus, bet ne pacientams, kuriems buvo STAS ir depresija (Koenigsberg ir kt., 2003).

Trys atviri tyrimai paskelbė duomenis apie klasikinių neuroleptikų, tokių kaip haloperidolis ir tiotiksenas, mažų dozių vartojimą STAS gydyti. Daugumos šio tyrimo pacientų būklė atitiko ne tik STAS, bet ir RTAS kriterijus. Neseniai atliktas 26 sav. trukmės atviras kintamos olanzapino dozės tyrimas, kuriame dalyvavo 11 pacientų, su STAS diagnoze, rodo didelį depresijos, psichozės sumažėjimą ir funkcionavimo pagerėjimą; tyrimas nepateikia jokių duomenų apie sergamumą gretutinėmis II ašies ligomis (Keshavan ir kt., 2004).

Apskritai esama kai kurių įrodymų apie atipinių neuroleptikų efektyvumą mažinti STAS simptomų sunkumą (C lygis). Taip pat yra kai kurių klasikinių neuroleptikų mažų dozių efektyvumo įrodymų iš atvirų tyrimų (D lygis).

3.3 Gydymas antidepresantais

Yra atliktas vienas atviras mažos pacientų imties fluoksetino tyrimas, kuriame dalyvavo STAS, RTAS ar pacientai, turintys abu sutrikimus. Nustatyta, kad sumažėjo depresija, nerimas, tarpasmeninis nerimas, tarpasmeninis jautrumas ir psichoziškumas, bet tik 4 pacientams iš 22-jų nebuvo gretutinio RTAS (Markowitz ir kt., 1991). Todėl patikimų duomenų apie antidepresantų efektyvumą gydant šizotipinius simptomus nėra.

4. NERIMASTINGO (VENGIANČIO) TIPO ASMENYBĖS SUTRIKIMAS

4.1 Nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimo diagnostika, epidemiologija ir eiga (6 lentelė)

5 lentelė. Šizotipinio asmenybės sutrikimo kriterijai (pagal DSM-IV*)

Šizotipinis asmenybės sutrikimas

(A) Visur pasireiškia socialinių ir tarpasmeninių santykių trūkumas, kuriam būdingas polinkis atsiriboti socialiai (bendraudamas asmuo jaučia stiprų diskomfortą, jo gebėjimas sukurti artimus savitarpio santykius yra sumažėjęs), iškreiptas pažinimas ar suvokimas ir ekscentriškas elgesys; prasideda jaunystėje ir pasireiškia daugybėje situacijų; turi būti bent 5-i iš šių kriterijų:

- (1) santykio idėjos (išskyrus santykio klaidėjimus);
- (2) keisti įsitikinimai ar „magiškas“ mąstymas, paveikiantys elgesį ir neatitinkantys subkultūros normų (pvz., prietaringumas, tikėjimas aiškiaregyste, telepatija ar „šeštuoju jausmu“; vaikams ir paaugliams – įmantri vaizduotė ar keistas rūpestis);
- (3) neįprasti suvokimo pojūčiai, tarp jų – somatosensorinės (kūno) iliuzijos;
- (4) keistas mąstymas (pvz., neaiškus, smulkmeniškasis, metaforiškas, pernelyg įmantrus ar stereotipinis), pasireiškiantis keista kalba;
- (5) įtarumas ar paranoidinių idėjų susidarymas;
- (6) neadekvatus ar susiaurėjęs afektas;
- (7) elgesys ar išvaizda yra keisti, ekscentriški ar savotiški;
- (8) stoka artimų ar patikimų draugų (ne pirmos eilės giminaičių);
- (9) perteklius socialinio nerimo, kurio nesumažina jo supratimas ir kuris siejasi su paranoidinėmis baimėmis, o ne su neigiama nuomone apie save.

Neatsiranda tikrai šizofrenijos vystymosi laikotarpiu, sergant nuotaikos sutrikimu su psichozės simptomais, kitais psichoziniais sutrikimais ar pasireiškiant vystymosi sutrikimui.

*Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovas (angl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, DSM-IV*)

Nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimui (NTAS) būdinga socialinė fobija, prastas savęs vertinimas, jausmingumo neigimas ir ryškus vengiantis elgesys. Subjektai atrodo suvaržyti įvairiausiose socialinėse situacijose, jie perdėtai jautrūs kritikai ir atstūmimui ir kenčia dėl įsitikinimo, kad yra nevisaverčiai ir blogesni už kitus. Prieš užmezgant socialinius kontaktus, jiems reikia būti įsitikinusiems, kad patiks kitiems, tokių asmenų neapleidžia gėdos ir bėgavimo jausmai.

NTAS ir RTAS yra plačiausiai paplitę asmenybės sutrikimai. Jų paplitimas bendroje populiacijoje siekia 1,5 proc., o tarp sergančiųjų psichikos ligomis svyruoja nuo 10 iki 15,2 proc. (Loranger, 1994). Pacientai labai dažnai serga gretutiniais depresiniais sutrikimais (Parker ir kt., 1998). Taip pat NTAS, kaip gretutinis sutrikimas, sutinkamas trečdaliui nerimo sutrikimais sergančių pacientų (Alden ir kt., 2002), ypač esant generalizuotam nerimo ir panikos sutrikimams. Nevisavertiškumo ir socialinio netinkamumo/neadekvatumo pojūtis, atrodo, yra stabiliausias ir charakteringiausias šio asmenybės sutrikimo bruožas. Pirmieji simptomai, tokie kaip drovumas ir varžymasis, dažnai pradeda reikštis dar vaikystėje. Neseniai gauti rezultatai leidžia teigti, kad NTAS yra labai stabilus asmenybės sutrikimas. Per dvejų metų stebėjimo laikotarpį sukaupti empiriniai duomenys leidžia tvirtinti, kad 56 proc. pacientų būklė praktiškai nepakito, o pagerėjimas, laikui einant, buvo nedidelis (Skodol ir kt., 2005).

Egzistuoja nemažai konceptualinių ir empirinių NTAS ir socialinės fobijos persipynimų dėl pastarajam būdingo socialinio nerimo ir vengiančio elgesio, pasireiškiančių daugelyje socialinių situacijų. Sukaupti empirinių tyrimų duomenys leidžia tvirtinti, kad, nors NTAS ir socialinė fobija kiekybiškai yra skirtingi sutrikimai, jie priklauso tų pačių ligų spektrui/tai pačiai ligai (Dolan–Sewel ir kt., 2001). Daugelis autorių tvirtina, kad pacientai, sergantys NTAS, pažeidžiami stipriau, jų socialinis nerimas ir depresijos lygis yra aukštesni nei sergančiųjų socialine fobija (Herbert ir kt., 1992). Kiti teigia, kad socialinė fobija yra NTAS komplikacija ar su NTAS susijęs požymis (Widiger ir kt., 1992). Tačiau esama ir

tokių mokslininkų, kurie siūlo NTAS iš II ašies ligų pašalinti dėl beveik visiško sutapimo su I ašies ligų diagnoze (Ralevski ir kt., 2005). Iki šiol nėra atlikta jokių neurobiologinių NTAS tyrimų. Nėra įrodymų, kad turimi socialinio nerimo sutrikimo etiologiniai modeliai (tarp jų ir su migdolinio kūno, prefrontalinės žievės, Amono rago ir dryžuotojo kūno disfunkcija) galėtų būti pritaikyti NTAS. Taip pat neaišku, ar serotonino transporterio ir katechol-O-metiltransferazės alelinis polimorfizmas, kuris, kaip manoma, yra svarbus socialinės fobijos atsiradimui, turi kokią nors etiologinę reikšmę NTAS vystymuisi.

Dėl nemažų sutapimų, egzistuojančių tarp šių sutrikimų, galima pateisinti duomenų, gautų tiriant ne asmenybės, o nerimo sutrikimus, ekstrapoliavimą ir socialinei fobijai gydyti sukurtus gydymo metodus panaudoti NTAS. Iki šiol nėra paskelbta AIKT, kur būtų tiriami pacientai, atitinkantys visus NTAS kriterijus. Daugiausia antidepresantų efektyvumo tyrimų buvo atlikta su pacientais, kurių liga atitiko socialinės fobijos kriterijus, ir mažiausiai keturiuose tyrimuose buvo atliekami asmenybės patologijos vertinimai. Šie tyrimai parodė, kad nėra jokių atsako į gydymą skirtumų gydant sergančiuosius socialine fobija be ir su gretutiniu NTAS, o grupėje su gretutiniu NTAS gautas net didesnis skirtumas tarp vaisto ir placebo.

4.2 Gydymas antidepresantais (7 lentelė)

4.2.1 Klasifikacija ir efektyvumas.

Antidepresantai vartojami keletui specifinių socialinės fobijos simptomų gydyti: socialiniam nerimui, vengimui, menkam savęs vertinimui/nevisavertiškumui ir sutrikimą lydintiems fiziologiniams simptomams. Visuose darbinio, socialinio ir šeimos funkcionavimo tyrimuose pagrindiniam rezultatų įvertinimui buvo taikoma Liebowitz socialinio nerimo skalė (angl. *Liebowitz Social Anxiety Scale*), o kaip pagalbinė/antrinė – Sheehan neįgalumo aprašas (angl. *Sheehan Disability Inventory*). Yra prieinama pakankamai didelė duomenų bazė apie selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI), serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI)

6 lentelė. Nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimo (pagal TLK–10*) ir vengiančio tipo asmenybės sutrikimo (pagal DSM–IV**) kriterijai

TLK–10 (mokslinio tyrimo kriterijai)	DSM–IV
F-60.6 Nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimas (A) Turi būti bendri asmenybės sutrikimo (F-60) kriterijai. (B) Turi būti bent 4-i iš šių kriterijų: (1) pastovūs ir visur pasireiškiantys įtampos ir blogos nuojautos jausmai; (2) įsitikinimas, kad asmuo yra socialiniu požiūriu „niekam tikęs“, nepatrauklus ar prastesnis už kitus; (3) perdėtas susirūpinimas, kad bus kritikuojamas ar atstumtas socialinėse situacijose; (4) nenoras įsitraukti į bendravimą su kitais žmonėmis, neįsitikinus, kad yra mėgstamas; (5) gyvenimo būdo apribojimas dėl poreikio jaustis saugiam; (6) vengimas socialinės ar darbinės veiklos, kurioje svarbūs tarpasmeniniai ryšiai, nes asmuo bijo kritikos, nepritarimo ar atmetimo.	Vengiančio tipo asmenybės sutrikimas Visur pasireiškia socialinis susivaržymas, nevisavertiškumo jausmas ir pernelyg didelis jautrumas neigiamam įvertinimui; prasideda jaunystėje ir pasireiškia daugybėje situacijų; turi būti bent 4-i iš šių kriterijų: (1) vengimas darbinės veiklos, kurioje svarbūs tarpasmeniniai ryšiai, nes asmuo bijo kritikos, nepritarimo ar atmetimo; (2) nenoras įsitraukti į bendravimą su kitais žmonėmis, neįsitikinus, kad yra mėgstamas; (3) santūrumas intymiuose santykiuose, nes asmuo bijo būti sugėdytas ar išjuoktas; (4) susirūpinimas, kad bus kritikuojamas ar atstumtas socialinėse situacijose; (5) susivaržymas, pakitus tarpasmeninio bendravimo aplinkybėms, nes asmuo jaučiasi nevisavertis; (6) įsitikinimas, kad asmuo socialiniu požiūriu yra „niekam tikęs“, nepatrauklus ar prastesnis už kitus; (7) ypatingas nenoras rizikuoti ar užsiimti bet kokia nauja veikla, nes tai gali sukelti keblumą.

* Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos dešimta redakcija (TLK–10) (angl. *International statistical classification of diseases and related health problems*, ICD–10)

** Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovas (angl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition, DSM–IV)

7 lentelė. Atsitiktinės atrankos kontroliuojami antidepresantų tyrimai pacientais, kuriems pasireiškia socialinės fobijos (nė viena grupė nėra apibrėžta kaip nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimas)

Autoriai/Žurnalai	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/Dozė	Rezultatai
Versiani ir kt. (1992), <i>Br. J. Psychiatry</i>	n=78, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >16 sav.	Fenelzinas (negrįžtamo veikimo MAOI) 67,5 mg/p. vs moklobemidas (RIMA*) 580 mg/p. vs placebo	Abu vaistai geriau nei placebo veikė socialinę fobiją ir socialinį funkcionavimą. 82-iems proc. atsakas moklobemido grupėje ir 91 proc. – fenelzino grupėje; vidutinis skaičius pasitraukusiųjų abiejose grupėse
van Vliet ir kt. (1994), <i>Psychopharmacol.</i>	n=30, sergantys socialine fobija, 53 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Fluvoksaminas (SSRI) 150 mg/p. vs placebo	Socialinio ir generalizuoto nerimo sumažėjimas, bet ne vengimo; niekas nepasitraukė iš tyrimo
Katzelnick ir kt. (1995), <i>Am. J. Psychiatry</i>	n=12, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >10 sav. kryžminis tyrimas	Sertralinas (SSRI) 50–200 mg/p. vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas, fizinis skausmas, pagerėjo socialinis funkcionavimas; niekas nepasitraukė iš tyrimo
Fahlen ir kt. (1995), <i>Acta. Psychiatr. Scand.</i>	n=77, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >12 sav.	Brofarominas (RIMA) 150 mg vs placebo	Nerimo, vengimo, depresijos sumažėjimas; mažai pasitraukusiųjų iš tyrimo
IMCTGMSP Katschnig (1995), <i>Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.</i>	n=578, sergantys socialine fobija, 78 proc. generalizuota forma, 49 proc. NTAS2	AIKT trukmė >12 sav.	Moklobemidas (RIMA) 300 ar 600 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas 600 mg grupėje, pagerėjo socialinis funkcionavimas, 47 proc. gautas atsakas į gydymą 600 mg grupėje (vs 34 proc. placebo grupėje), nebuvo skirtumų tarp grupių su ir be generalizuotos formos, bet didesnis vaisto/placebo skirtumas gretutinėje grupėje, kurios pacientai sirgo keliais sutrikimais vienu metu; nėra duomenų apie pasitraukusius iš tyrimo
Noyes ir kt. (1997), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	n=583, sergantys socialine fobija, 62,5 proc. generalizuota forma, 47,8 proc. NTAS	AIKT trukmė >12 sav.	Moklobemidas (RIMA) kontroliuojamos dozės–atsako tyrimas 75–900 mg vs placebo	Jokio pagerėjimo, nepaisant dozės, 12-tą savaitę (tik 8-tą savaitę); 35 proc. būklė labai pagerėjo; didelis atsakas į placebo; iš tyrimo iškrito vidutinis skaičius pacientų iš abiejų grupių; nebuvo skirtumo tarp grupių su ir be NTAS; didesnis skirtumas tarp vaisto ir placebo pastebėtas grupėje, kurios pacientai sirgo keliais sutrikimais vienu metu; nėra duomenų apie pasitraukusius iš tyrimo
Lott ir kt. (1997), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	n=102, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >10 sav.	Brofarominas (RIMA) 50–150 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas, nepakito socialinis funkcionavimas, 50-čiai proc. atsakas (vs 19 proc. placebo grupėje), bet vidutinis veiksmingumas, vidutinis pasitraukusiųjų skaičius abiejose grupėse
Stein ir kt. (1998), <i>J. Am. Med. Assoc.</i>	n=183, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Paroksetinas (SSRI) 20–50 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 55-čiai proc. atsakas (vs 23,9 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusiųjų skaičius abiejose grupėse
Schneider ir kt. (1998), <i>Br. J. Psychiatry</i>	n=77, sergantys socialine fobija, 85 proc. generalizuota forma, 38 proc. NTAS	AIKT trukmė >8 sav.	Moklobemidas (RIMA) >8 sav. 728 mg (vidutinė) vs placebo	Sumažėjo du iš 10-ies socialinio nerimo balių (vengiantis elgesys, baimė), 17,5 proc. gautas atsakas (vs 13,5 proc. placebo grupėje), veiksmingumas menkas, vidutinis pasitraukusiųjų skaičius abiejose grupėse
Baldwin ir kt. (1999), <i>Br. J. Psychiatry</i>	n=290, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >12 sav.	Paroksetinas (SSRI) 20–50 mg	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 65,7 proc. gautas atsakas (vs 32,4 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusiųjų skaičius abiejose grupėse
Stein ir kt. (1999), <i>Am. J. Psychiatry</i>	n=92, sergantys socialine fobija, 91,3 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Fluvoksaminas (SSRI) 202 mg (vidutinė) vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 42,9 proc. gautas atsakas (vs 22,7 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusiųjų skaičius
Allgulander ir kt. (1999), <i>Acta. Psychiatr. Scan.</i>	n=99, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >12 sav.	Paroksetinas (SSRI) 20–50 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 70,5 proc. gautas atsakas (vs 8,3 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusiųjų skaičius paroksetino grupėje
van Ameringen ir kt. (2001), <i>Am. J. Psychiatry</i>	n=204, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma, 61 proc. NTAS	AIKT trukmė >20 sav.	Sertralinas (SSRI) 50–200 mg	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 53 proc. gautas atsakas (vs 29 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusiųjų skaičius abiejose grupėse

7 lentelės tęsinys.

Autoriai/Žurnalai	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/Dozė	Rezultatai
Kobak ir kt. (2002), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	n=60, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >14 sav.	Fluoksetinas (SSRI) 20–60 mg vs placebo	Nebuvo skirtumo tarp fluoksetino ir placebo
Liebowitz ir kt. (2002), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	n=384, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Paroksetinas (SSRI) 20, 40 ir 60 mg (fiksuta dozė) vs placebo	20 mg labiau sumažino socialinį nerimą, tuo tarpu atsakas į gydymą didesnis buvo gavusių 40 mg dozę (pagal CGI**)
Lepola ir kt. (2004), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	n=372, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >12 sav.	Paroksetinas CR (kontroliuojamo atsipalaidavimo) (SSRI) 12,5–37,5 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 57 proc. gautas atsakas (vs 30,4 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusių skaičius
Davidson ir kt. (2004), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	n=279, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Fluvoksaminas CR (kontroliuojamo atsipalaidavimo) (SSRI) 100–300 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas
Rickels ir kt. (2004), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	n=272, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Venlafaksinas (SNRI) 75–225 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas
Stein ir kt. (2002), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	n=257, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav., po to tęstas gydymas ~24 sav.	Paroksetinas (SSRI) vs placebo	Mažiau atkryčių paroksetino grupėje (14 proc., palyginti su 39 proc. placebo grupėje)
Lader ir kt. (2004), <i>Depress. Anxiety</i>	n=839, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav., po to tęstas gydymas ~24 sav.	Escitalopramas (SSRI) 5, 10 ir 20 mg palyginamasis vaistas: paroksetinas 20 mg	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas taikant visas escitalopramo ir paroksetino dozes 24-ą sav.; 20 mg escitalopramo veiksmingesnis už 20 mg paroksetino
Allgulander ir kt. (2004), <i>Hum. Psychopharmacol.</i>	n=434, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav., palyginamasis vaistas paroksetinas 20–50 mg	Venlafaksinas (SNRI) 75–225 mg vs paroksetinas vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, palyginti su placebo, vienodai veiksmingas su paroksetinu. 69 proc. buvo atsakas į gydymą venlafaksino grupėje, 66 proc. – paroksetino ir 36 proc. placebo grupėje
Kasper ir kt. (2005), <i>Br. J. Psychiatry</i>	n=358, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė daugiau nei 12 sav.	Escitalopramas (SSRI) 10–20 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, palyginti su placebo, 54 proc. gautas atsakas (vs 39 proc. placebo grupėje),
Liebowitz ir kt. (2005), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	n=271, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Venlafaksinas (SNRI) 75–225 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 44 proc. gautas atsakas (vs 30 proc. placebo grupėje)
Liebowitz ir kt. (2005)	n=413, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav., palyginamasis vaistas paroksetinas 20–50 mg (46 mg vidutinė)	Venlafaksinas (SNRI) 75–225 mg (vidutinė – 201,7 mg) vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, palyginti su placebo, vienodai veiksmingas su paroksetinu. 56,6 proc. buvo atsakas į gydymą venlafaksino grupėje, 62,5 proc. – paroksetino ir 36,1 proc. placebo grupėje.
Stein ir kt. (2005), <i>Psychopharmacol.</i>	n=386, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >24 sav.	Venlafaksinas (SNRI) 150–225 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, palyginti su placebo, taikant abi dozes atsakas į gydymą buvo 58 proc. (vs 33 proc. placebo grupėje), nuolatinis pagerėjimas tęsėsi 24 savaites
Montgomery ir kt. (2005), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	n=517, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >24 sav.	Escitalopramas (SSRI) 10–20 mg vs placebo	Mažiau atkryčių (22 proc., palyginti su 50 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusių skaičius abiejose grupėse

¹Neišskirta generalizuota forma; ²Nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimas.

Mažai pasitraukė iš tyrimo – <15 proc.; vidutiniškai pasitraukė iš tyrimo – 15 proc. <x< 50 proc.; daug pasitraukė iš tyrimo – ≥50 proc.

* RIMA (angl. *Reversible inhibitors of monoamine oxidase*) – grįžtamojo poveikio/selektyvieji monoamino oksidazės inhibitoriai

** CGI – Bendro klinikinio poveikio (angl. *Clinical Global Impression*) skalė

ir monoamino oksidazės inhibitorių (MAOI) (grįžtamo ir negrįžtamo veikimo) efektyvumą gydant generalizuotą socialinę fobiją, bet nėra atlikta jokių poveikio NTAS AIKT. 2000 m. paskelbtoje Cochrane Collaboration 36 AIKT, kuriuose dalyvavo 5264 pacientai, apžvalgoje taip pat daroma išvada, kad psichofarmakoterapija efektyviai gydo socialinę fobiją. Kadangi egzistuoja plati duomenų bazė, grindžiama

tyrimais su pakankamo dydžio pacientų imtimis, žemiau pateikiami duomenys, paimti tik iš AIKT ir metaanalizių.

Penkiolikoje paskelbtų AIKT, kurių metu buvo tiriamas SSRI (6 – paroksetinas, 3 – fluvoksaminas, 3 – escitalopramas, 2 – sertralinas, 1 – fluoksetinas) veiksmingumas gydant socialinę fobiją, pateikiami įrodymai apie reikšmingą šios antidepresantų klasės veiksmingumą. Daugumos tyrimuose

dalyvavusių pacientų būklė atitiko generalizuotos formos diagnostinius kriterijus (A lygis). Atsakas į SSRI svyravo nuo 42,9 proc. (Stein ir kt., 1999) iki 70,5 proc. (Allgulander ir kt., 1999), o atsakas į placebo – nuo 8,3 iki 36,1 proc. Šių AIKT metaanalizė parodė labai įvairius poveikio socialiniam nerimui dydžius – nuo 0,029 iki 1,214 (vidurkis 0,531) – pagal Liebowitz socialinio nerimo skalę (Hedges ir kt., 2006).

Socialinio funkcionavimo rodikliai, vertinant poveikį, svyravo nuo 0,203 iki 0,48 darbui, nuo 0,237 iki 0,786 socialiniam funkcionavimui ir nuo 0,118 iki 0,445 šeimai.

SSRI veiksmingumas buvo panašus į venlafaksino. Tai patvirtino 5 AIKT, kuriuose atsako rodikliai svyravo nuo 44 iki 69 proc. (palyginti su atsaku į placebo, kuris siekė 30 proc.) (A lygis). Paroksetino (Stein ir kt., 2002), escitalopramo (Lader ir kt., 2004) ir venlafaksino (Stein ir kt., 2005) poveikis buvo stabilus ir ilgalaikis, mažiausiai 6 mėn. Ilgalaikis poveikis ypač svarbus būklėms, kurios anksti pasireiškia ir pereina į lėtinę eigą. Be to, buvo sėkmingai patikrintos paroksetino ir escitalopramo prevencinės savybės – atkryčiai labai sumažėjo 24 sav. stebėjimo laikotarpiu (Stein ir kt., 2001; Montgomery ir kt., 2005). Dėl lėtinio ligos pobūdžio terapija antidepresantais, gavus atsaką, turėtų tęstis mažiausiai 12 mėn. (van Ameringen ir kt., 2003).

Du AIKT parodė, kad negrįžtamo veikimo MAOI po 12 ir 16 sav. pranašesni už placebo (Versiani ir kt., 1992; Heimberg ir kt., 1998). Taip pat parodyta, kad fenelzinas išsaugo savo poveikį ilgiau nei 6 mėn. Taigi esama įrodymų apie stiprų fenelzino veikimą (B lygis). Moklobemido veikimas yra silpnesnis. Trijų AIKT metu buvo skiriama 600 mg/p. moklobemido. Atsakas svyravo nuo 17,5 proc. (Schneier ir kt., 1998) iki 47 proc. (Katschnig ir kt., 1995). Vieno tyrimo (Noyes ir kt., 1997) metu jokio pranašumo, palyginti su placebo, nenustatyta. Mažesnė nei 300 mg/p. dozė pasirodė nepakankama (Katschnig ir kt., 1995).

4.2.2 Palyginamasis efektyvumas ir tolerancija.

Dar reikia patikrinti SSRI efektyvumą, palyginti su kitais farmakologiniais preparatais, ypač MAOI. Todėl tiesioginis palyginimas dar laukia ateityje. Nors turimi daugelio SSRI efektyvumo įrodymai drauge su nedideliu šalutinio poveikio profiliu (pykinimas, burnos džiūvimas, vidurių užkietėjimas, seksualinė disfunkcija, ažitacija, parestezija, nuovargis; labai nedaug kardiovaskulinių ir cerebrovaskulinių nepageidaujamų poveikių, maži kraujavimo iš virškinamojo trakto ir necukrinio diabeto rodikliai) leidžia priskirti juos prie pirmos eilės vaistų gydant NTAS. Nustatyta, kad efektyvus poveikis nerimui ir vengiančiam elgesiui pasiekiamas didinant serotonino aktyvumą neuronuose, o tai labai pagerina socialinį funkcionavimą.

Skirtingų SSRI poveikiai (fluvoksamino, paroksetino, escitalopramo, sertralino ir fluoksetino) tarpusavyje panašūs, išskyrus fluoksetino. Jis nebuvo veiksmingas atliekant tyrimą su 60 socialine fobija sergančių asmenų (Kobak ir kt., 2002). Truputį daugiau tyrimų (penki AIKT) atlikta su paroksetinu (20–50 mg/p.), o citalopramas nebuvo tiriamas dvigubai aukštesnės socialinės fobijos tyrimų metu. Vienas tyrimas parodė 20 mg/p. (bet ne 10 mg/p.) escitalopramo pranašumą, palyginti su 20 mg paroksetino (Lader ir kt., 2004); šios dozės, atrodo, nėra ekvivalentiškos. Kitų palyginamųjų tyrimų tarp SSRI nėra. Kadangi tyrimų skaičius su skirtingais vaistais nevienodas, o su kai kuriais vaistais jų atlikta, palyginus, mažai, nėra

galimybių patikimai palyginti atskirus SSRI preparatus tarpusavyje. Kalbant apie optimalią gydymo dozę, Liebowitz ir kt. (2002) atliko tyrimą ir palygino skirtingų paroksetino dozių poveikį. Gauti rezultatai parodė, kad aiškaus ryšio tarp atsako į dozę ir atsako į socialinės fobijos gydymą nėra. Kitų AIKT duomenys rodo, kad SNRI venlafaksinas pasižymi stabiliu veiksmingumu. Kadangi šalutiniai poveikiai praktiškai nesiskiria (išskyrus burnos džiūvimą, vidurių užkietėjimą ir aukštą AKS) nuo SSRI sukeltamų, venlafaksiną taip pat būtų galima rekomenduoti kaip pirmos eilės vaistą NTAS gydyti.

Negrįžtamo veikimo MAOI, tokie kaip fenelzinas (ar tranilciprominas), taip pat yra veiksmingi. Tačiau dėl rimtų šalutinių poveikių (žr. 2.2.2 skyrių) ši antidepresantų grupė kaip pirmos eilės gydymo priemonė nėra tinkama. Jie greičiau yra reikalingi tais atvejais, kai nebūna atsako į gydymą kitais antidepresantais. Kalbant apie negrįžtamo veikimo MAOI, duomenys dar prieštaringesni nei SSRI atveju. Tai patvirtina atlikta metaanalizė, kurioje pranešama, jog atsakas į šiuos MAOI ir jų veiksmingumas mažesnis nei SSRI (van der Linden ir kt., 2000).

4.3 Kiti farmakologinio gydymo metodai

AIKT parodė, kad vaistas nuo epilepsijos gabapentinas ir gama aminosviesto rūgštis (GASR) analogas pregabalinas yra veiksmingesni už placebo. Buvo atliktas 14 sav. gabapentino efektyvumo tyrimas, kuriame dalyvavo 69 pacientai. Kasdien jiems buvo skiriamos vaisto dozės nuo 900 iki 3600 mg/p. (Pande ir kt., 1999). Dažniausi šalutiniai poveikiai buvo svaigimas, burnos džiūvimas, somnolencija, pykinimas ir sumažėjęs libido. Pregabalino efektyvumas buvo tiriamas 10 sav., dalyvaujant 135 pacientams, iš kurių tik maža dalis atitiko NTAS kriterijus (Pande ir kt., 2004). Įvertinus pirminius ir antrinius socialinės fobijos požymius, 600 mg/p. pregabalino dozė pasirodė pranašesnė už placebo. Dažniausi nepageidaujami poveikiai buvo somnolencija ir galvos svaigimas. Nėra duomenų apie kitus tokio pobūdžio tyrimus (D lygis).

Dviejuose 16 sav. socialinės fobijos AIKT ištyrus β adrenoblokatoriaus atenololio efektyvumą, pranašumo, palyginti su placebo, nenustatyta (Liebowitz ir kt., 1990, 1992). Tokie patys duomenys gauti ir 12 sav. 30 pacientų AIKT metu, tiriant bupirono veiksmingumą (van Vliet ir kt., 1997). Pagaliau β blokatoriaus pindolis nebuvo veiksmingesnis už placebo, juo papildžius socialinės fobijos gydymą greta SSRI (paroksetino) (Stein ir kt., 2001).

Benzodiazepinai nerekomenduojami gydyti lėtinėms generalizuotos socialinės fobijos formoms ar NTAS dėl galimo piktnaudžiavimo ir ilgalaikės priklausomybės išsivystymo tikimybės.

4.4 Psichoterapija

Taikant KET, gydymo strategijos esmė yra *in vivo* atskleisti baimę keliančias/baizingas situacijas. Sisteminė desensibilizacijos (*in sensu*), socialinių įgūdžių ir pasitikėjimo savimi ugdymo programos, integruojant vaidmenų atlikimą ir kognityvinės restruktūrizacijos ir relaksacijos mokymasis yra tolimesnės įrodymais gerai patvirtintos intervencijos. Mažiausiai 5 atlikti AIKT demonstruoja KET pranašumą gydant sergančiuosius socialine fobija ir NTAS, palyginti su laukiančiais gydymo. Dvi metaanalizės pateikė socialinės fobijos gydymo efektyvumo rodiklius tarp 0,8 ir 1,09 (Harb

8 lentelė. Kontroluojami antidepresantų tyrimai su socialinei fobijai gydyti, su papildoma psichoterapijos atšaka

Autoriai/žurnalas	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/dozė	Rezultatai
Heimberg ir kt. (1998), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	n=133, socialinė fobija, 70,7 proc. generalizuota forma	Kontroluojamas tyrimas (nebuvo atsitiktinės atrankos), >12 sav.	Fenelzinas (negrįžtamo veikimo MAOI) 60–90 mg; palyginamoji terapija: placebo, kognityvinė elgesio terapija (KET), švietimo/palaikomoji terapija	Fenelzinas ir KET veiksmingesni už placebo; fenelzinas veikė daugiau simptomų, 77 proc. pasireiškė atsakas į fenelziną, 75 proc. – į KET; tyrimą nutraukė vidutinis skaičius abiejose grupėse
Liebowitz ir kt. (1999), <i>Depress. Anxiety</i>		Palaikomoji terapija ~24 sav., ir po gydymo nutraukimo sekė >24 stebėjimo savaitės		Atkrytis abiejose grupėse nesiskyrė palaikomojo gydymo metu; stebėjimo be gydymo fazėje labiau atkristi tendencija pastebėta fenelzino grupėje
Blomhoff ir kt. (2001), <i>Br. J. Psychiatry</i>	n=387, socialinė fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT, >24 sav.	Sertralinas (SSRI) 50–150 mg; palyginamoji terapija: placebo, KET; KET+sertralinas	Sertralinas ir sertalino+KET derinys pranašesnis už placebo; stipriausias veiksmingumas pastebėtas sertralino+KET grupėje, nors reikšmingo skirtumo, palyginti su vien sertralinu gydyta grupe, nebuvo
Davidson ir kt. (2004), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	n=295, socialinė fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT, >14 sav.	Fluoksetinas (SSRI) 10–60 mg; palyginamoji terapija: placebo, KET; KET+fluoksetinas	Visi metodai veiksmingesni už placebo ir 14-tą sav. nebuvo skirtumų tarp grupių; tolesnis kombinuotas gydymas neparodė pranašumo

ir Heimberg, 2002; Rodebaugh ir kt., 2004). Clark ir kt. (2006) kognityvinės terapijos, kurioje taikomos ekspozicijos ir relaksacijos technikos, efektyvumo rodikliai pasiekė net 2,14. Apibendrinant galima teigti, kad socialinei fobijai gydyti taikomos KET efektyvumo įrodymai yra patikimi, nors sunku priskirti juos A ar net B lygiui, nes nebuvo atlikta atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, bet pacientai buvo lyginti su laukiančiais gydymo. Norint pritaikyti gautus socialinės fobijos gydymo rezultatus NTAS, reikia žinoti, kad varginami NTAS patiria daugiau sunkumų, įsitraukdami į atsiskleidimo in vivo strategijas, o apskritai terapinis poveikis yra mažesnis nei gydant socialinę fobiją (Renneberg, spaudoje).

4.4.1 Farmakoterapijos ir psichoterapijos derinimas (8 lentelė)

Viename tyrime fenelzinas buvo palygintas su KET gydant pacientus, sergančius socialine fobija (beveik dviem trečdaliams ligonių tiko generalizuotos socialinės fobijos kriterijai) (Heimberg ir kt., 1998). Fenelzinas pasirodė esąs veiksmingesnis nei kognityvinė elgesio terapija. Tačiau, baigus gydymą fenelzinu, buvo daugiau atkryčių. Dviejų tyrimų metu buvo tiriami galimi kombinuotos terapijos pranašumai prieš SSRI monoterapiją. Nė viename iš jų nepavyko gauti kombinuotos terapijos pranašumo įrodymų, nors viename tyrime veiksmingumo rodikliai buvo didesni (Blomhoff ir kt., 2001; Davidson ir kt., 2004).

4.5 Vaikų ir paauglių gydymas

Vienas AIKT tyrė vaikų ir paauglių gydymą. Jame dalyvavo 74 pacientai, kurie sirgo socialine fobija, generalizuoto nerimo sutrikimu arba atsiskyrimo nerimo sutrikimu (Birmaher ir kt., 2003). Tyrimas parodė, kad pranašesnis buvo fluoksetinas, nes gautas 61 proc. atsakas, palyginti su 35 proc. placebo grupėje. Panašiam vėliau atliktame tyrime fluoksetino efektyvumas pasiekė 76 proc., o placebo – 29 proc. (*Research Units of Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group*, 2000). Pacientams, kuriems generalizuota socialinė fobija pirmą kartą pasireiškė suaugus, gydymas buvo veiksmingesnis sertraliniu nei tiems, kuriems pirmieji ligos simptomai pasireiškė vaikystėje ar paauglystėje (van Ameringen ir kt., 2004). Norint

patikimai įvertinti SSRI ar kitų antidepresantų potencialą vaikų ir paauglių gydymui, reikia tolesnių tyrimų.

BAIGIAMASIS ŽODIS

Šias gydymo rekomendacijas paruošė psichiatrai, kurie aktyviai dirba klinikinėje praktikoje ir/ ar tiesiogiai užsiima mokslinė tiriamąja ar kitokia akademinė veikla. Neatmestina tikimybė, kad dėl minėtos veiklos atskiri darbo grupės nariai gavo atlyginimą už darbą, kuris gali būti susijęs su šiose rekomendacijose aptariamais gydymo metodais. Darbo grupės narių yra paprašyta atskleisti bet kokią galimą interesų konfliktą, kuris galėtų turėti sąsajų su jų darbu rengiant šias rekomendacijas (kaip autorius ar apžvalgininko). Rekomendacijų projektus peržiūrėjo ne tik darbo grupės nariai, bet ir WFSBP mokslinių publikacijų komiteto pirmininkas, WFSBP priklausančių nacionalinių biologinės psichiatrijos asociacijų prezidentai ir WFSBP vykdomojo komiteto nariai. Į šių asmenų komentarus ir pasiūlymus buvo atsižvelgta ruošiant galutinį rekomendacijų projektą. Jokios komercinės organizacijos nefinansavo šių rekomendacijų parengimo.

PADĖKA

Antrasis rekomendacijų projektas buvo išsiuntinėtas visiems WFSBP priklausančių nacionalinių biologinės psichiatrijos asociacijų prezidentams. Mes dėkojame tiems iš jų, kurie atsiuntė mums savo komentarus.

Vertė gyd. Algirdas PILKAUSKAS,
gyd. Vilija ŠURKUTĖ

LITERATŪRA

- Alden L.E., Paosa J.M., Taylor C.T., Ryder A.G. Avoidant personality disorder: current status and future directions // *J. Pers. Disord.* – 2002, 16, p. 1–29.
- Allgulander C. Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study // *Acta Psychiatr Scand.* – 1999, 100, p. 193–198.
- Allgulander C., Mangano R., Zhang J., et al. Efficacy of venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine // *Hum. Psychopharmacol.* – 2004, 19, p. 387–396.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 1–52.
- Bakker A., van Balkm A.J., van Dyck R. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder and agoraphobia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 15, p. 525–535.
- Baldwin D., Bobes J., Stein D.J., Scharwachter I., Faure M. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomized double-blind, placebo-controlled study. *Paroxetine Study* // *Br. J. Psychiatry.* – 1999, 175, p. 120–126.
- Bateman A., Fonagy P. Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1563–1569.
- Bateman A., Fonagy P. Treatment of borderline personality disorder with psychoanalytically oriented partial hospitalization: an 18-month follow-up // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 36–42.
- Bauer M., Whybrow P.C., Angst J., Versiani M., Moller H.J. WFSBP Task Force in Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2002, 3, p. 5–43.
- Bellino S., Paradiso E., Bogetto F. Oxcarbazepine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005, 66, p. 1111–1115.
- Bellino S., Paradiso E., Bogetto F. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2006, 67, p. 1042–1046.
- Bellino S., Zizza M., Rinaldi C., Bogetto F. Combined treatment of major depression in patients with borderline personality disorder: a comparison with pharmacotherapy // *Can. J. Psychiatry.* – 2006b, 51, p. 453–460.
- Bender D.S., Skodol A.E., Pagano M.E. et al. Prospective assessment of treatment use by patients with personality disorders // *Psychiatr. Serv.* – 2006, 57, p. 254–247.
- Benedetti F., Sforzini L., Colombo C., Maffei C., Smeraldi E. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59, p. 103–107.
- Bergida H., Lenzenweger M.F. Schizotypy and sustained attention: confirming evidence from an adult community sample // *J. Abnorm. Psychol.* – 2006, 115, p. 545–551.
- Birmaher B., Axelson D.A., Monk K. et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 2003, 42, p. 415–423.
- Blomhoff S., Haug T.T., Hellstrom K. et al. Randomized controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia // *Br. J. Psychiatry.* – 2001, 179, p. 23–30.
- Bogenschutz M.P., Nurnberg G.H. Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 104–109.
- Bohus M., Stieglitz R.D., Fiedler P., Berger M. Perso` nlichkeitstypen [Personality disorders]. In: Berger M. (ed). *Psychiatrie und Psychotherapie. Urban und Schwarzenberg Munchen*, Wien, Baltimore, 1999, p. 771–846.
- Brown G.K., Newman C.F., Charlesworth S.E., Crits-Christoph P., Beck A.T. An open clinical trial of cognitive therapy for borderline personality disorder // *J. Personal. Disord.* – 2004, 18, p. 257–271.
- Chengappa K.N., Ebeling T., Kang J.S., Levine J., Parepally H. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999, 60, p. 477–484.
- Clark D.M., Ehlers A., Hackmann A. et al. Cognitive therapy and exposure plus applied relaxation in the treatment of social phobia // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2006, 74, p. 568–578.
- Clarkin J.F., Levy K.N., Lenzenweger M.F., Kernberg O.F. The Personality Disorders Institute/Borderline Personality Disorder Research Foundation randomized control trial for borderline personality disorder: Rationale, methods, and patient characteristics // *J. Personal. Disord.* – 2004, 18, p. 52–72.
- Clarkin J.F., Levy K.N., Lenzenweger M.F., Kernberg O.F. Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study // *Am. J. Psychiatry.* – 2007, 164, p. 922–928.
- Coccaro E.F., Kavoussi R.J. Fluoxetine and impulsive aggressive behaviour in personality-disordered subjects // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1997, 54, p. 1081–1088.
- Cochrane Database of Systematic Reviews. Pharmacological Interventions for People with Borderline Personality Disorder, issue 1, 2006. Art. No.: CD005653, DOI: 10.1002/14561858.CD005653
- Coid J.W. DSM-III diagnosis in criminal psychopaths: a way forward // *Crim. Behav. Ment. Health.* – 1992, 2, p. 78–94.
- Cornelius J.R., Soloff P.H., Perel J.M., Ulrich R.F. Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine // *Am. J. Psychiatry.* – 1993, 150, p. 1843–1848.
- Cowdry R.W., Gardner D.L. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranlylcypromine // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1988, 45, p. 111–119.
- Davidson J., Yaryura-Tobias J., DuPont R. et al. Fluoxetine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 24, p. 118–125.
- Davidson J.R., Foa E.B., Huppert J.D. et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioural therapy, and placebo in generalized social phobia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2004, 61, p. 1005–1013.
- Davidson K., Norrie J., Tyrer P. et al. The effectiveness of cognitive behaviour therapy for borderline personality disorder: Results from the borderline personality disorder study of cognitive therapy (BOSCOT) trial // *J. Pers. Disord.* – 2006, 20, p. 450–465.
- de la Fuente J.M., Lotstra F. A Trial of carbamazepine in borderline personality disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1994, 4, p. 470–486.
- Dolan-Sewell R.T., Krueger R.F., Shea M.T. Co-occurrence with syndrome disorders. In: Livesley W.J., editor. *Handbook of personality disorders: Theory, research, and treatment.* – New York, London: The Guilford Press, 2001.
- Fahlen T., Nilsson H.L., Borg K., Humble M., Pauli U. Social phobia: the clinical efficacy and tolerability of the monoamine oxidase-A and serotonin uptake inhibitor brofaromine. A double-blind placebo-controlled study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1995, 92, p. 351–358.
- Fawcett J., Barkin R. A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59, p. 123–127.
- Frankenburg F.R., Zanarini M.C. Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study // *Compr. Psychiatry.* – 1993, 34, p. 402–405.
- Frankenburg F.R., Zanarini M.C. 2002. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 442–446.
- Frankenburg F.R., Zanarini M.C. The association between borderline personality disorder and chronic medical illnesses, poor health-related lifestyle choices, and costly forms of health care utilization // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 1660–1665.
- Frankenburg F.R., Zanarini M.C. Obesity and obesity-related illnesses in borderline patients // *J. Pers. Disord.* – 2006, 20, p. 71–80.
- Giesen-Bloo J., van Dyck R., Spinhoven P. et al. Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006, 63, p. 649–658.
- Goldberg S.C., Schulz S.C., Schulz P.M., et al. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1986, 43, p. 680–686.
- Grilo C.M., Sanislow C.A., Gunderson J.G. et al. Two-Year stability and change of schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2004, 72, p. 767–775.
- Guertter T., Friegle L. 2005. Quetiapine in patients with borderline personality disorder and psychosis: a case series // *Int. J. Psychiatry. Clin. Pract.* – 2005, 9, p. 180–186.
- Gunderson J.G., Weinberg I., Daversa M.T. et al. Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2006, 163, p. 1173–1178.
- Hazell P., O'Connell D., Heathcote D., Henry D. Tricyclics in child and adolescent depression (Cochrane Review) – The Cochrane Library, Issue 3 Update Software Oxford, 2001.
- Hamazaki T., Sawazaki S., Itomura M. et al. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study // *J. Clin. Invest.* – 1996, 97, p. 1129–1133.
- Hamazaki T., Thienprasert A., Kheovichai K. et al. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in elderly Thai subjects – A placebocontrolled double-blind study // *Nutr. Neurosci.* – 2002, 5, p. 37–41.
- Harb G.C., Heimberg R.G., Fresco D.M., Schneier F.R., Liebowitz M.R. The psychometric properties of the interpersonal sensitivity measure in social anxiety disorder // *Behav. Res. Ther.* – 2002, 40, p. 961–979.
- Hedges D.W., Brown B.L., Shwalb D.A., Godfrey K., Larcher A.M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in adult social anxiety disorder: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials // *J. Psychopharmacol.* – 2006, 21, p. 102–111.
- Heimberg R.G., Liebowitz M.R., Hope D.A., et al. Cognitive behavioural group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998, 55, p. 1133–1141.
- Heinze M., Andreea D., Grohmann R. Pharmacotherapy of personality disorders in German speaking countries: state and changes in the last decade // *Pharmacopsychiatry.* – 2005, 38, p. 201–205.
- Herbert J.D., Bellack D.A. Validity of the distinction between generalized social phobia and avoidant personality disorder // *J. Abnorm. Psychol.* – 1992, 101, p. 332–339.
- Hollander E., Allen A., Lopez R.P. et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001, 62, p. 199–203.
- Hollander E., Tracy K.A., Swann A.C. et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster b personality disorders // *Neuropsychopharmacology.* – 2003, 28, p. 1186–1197.
- Hollander E., Swann A.C., Coccaro E.F., Jiang P., Smith T.B. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2005, 162, p. 621–624.
- Johnson J.G., Cohen P., Kasen S., Skodol A.E., Hamagami F., Brook J.S. Age-related change in personality disorder trait levels between early adolescence and adulthood: a community-based longitudinal investigation // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000, 102, p. 265–275.
- Kasper S., Stein D.J., Loft H., Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebocontrolled, flexible-dosage study // *Br. J. Psychiatry.* – 2005, 186, p. 222–226.
- Katschnig H., Amering M., Stolk J.M. et al. Long-term follow-up after a drug trial for panic disorder // *Br. J. Psychiatry.* – 1995, 167, p. 487–494.
- Katzelnick D.J., Kobak K.A., Greist J.H. et al. 1995. Sertraline for social phobia: a double-blind, placebo-controlled crossover study // *Am. J. Psychiatry.* – 1995, 152, p. 1368–1371.
- Keshavan M., Shad M., Soloff P., Schooler N. Efficacy and tolerability of olanzapine in the treatment of schizotypal personality disorder // *Schizophr. Res.* – 2004, 71, p. 97–101.
- Kobak K.A., Greist J.H., Jefferson J.W., Katzelnick D.J. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2002, 22, p. 257–262.
- Koenigsberg H.W. Borderline personality disorder. In: Beitman BD, Klerman GL, editors. *Integrating pharmacotherapy and psychotherapy.* – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1991.
- Koenigsberg H.W., Reynolds D., Goodman M. et al. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64, p. 628–634.
- Koons C.R., Robins C.J., Tweed J.L. Efficacy of dialectical behavior therapy in women veterans with borderline personality disorder // *Behav. Ther.* – 2001, 32, p. 371–390.

66. Lader M., Stender K., Burger V., Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study // *Depress. Anxiety.* – 2004, 19, p. 241–248.
67. Lenzenweger M.F. Stability and change in personality disorder features: the longitudinal study of personality disorders // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999, 56, p. 1009–1015.
68. Lepola U., Bergthold B., St Lambert J., Davy K.L., Ruggiero L. Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 222–229.
69. Lieb K., Zanarini M.C., Schmahl C., Linehan M.M., Bohus M. Borderline personality disorder // *Lancet.* – 2004, 364, p. 453–461.
70. Liebowitz M.R., Schneier F., Campeas R. et al. Phenelzine and atenolol in social phobia // *Psychopharm. Bull.* – 1990, 26, p. 123–125.
71. Liebowitz M.R., Schneier F., Campeas R. et al. Phenelzine vs atenolol in social phobia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992, 49, p. 290–300.
72. Liebowitz M.R., Heimberg R.G., Schneier F.R. et al. Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: long-term outcome // *Depress. Anxiety.* – 1999, 10, p. 89–98.
73. Liebowitz M.R., Stein M.B., Tancer M. et al. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 66–74.
74. Liebowitz M.R., Gelenberg A.J., Munjack D. 2005. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005, 62, p. 190–198.
75. Linehan M.M., Armstrong H.E., Suarez A., Allmon D., Heard H.L. Cognitive-behavioral treatment of chronically parasuicidal borderline patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991, 48, p. 1060–1064.
76. Linehan M.M., Tutek D.A., Heard H.L., Armstrong H.E. Interpersonal outcome of cognitive behavioral treatment for chronically suicidal borderline patients // *Am. J. Psychiatry.* – 1994, 151, p. 1771–1776.
77. Linehan M.M., Schmidt H., Dimeff L.A. et al. Dialectical behavior therapy for patients with borderline personality disorder and drug-dependence // *Am. J. Addict.* – 1999, 8, p. 279–292.
78. Linehan M.M., Dimeff L.A., Reynolds S.K. et al. Dialectical behavior therapy versus comprehensive validation therapy plus 12-step for the treatment of opioid dependent women meeting criteria for borderline personality disorder // *Drug. Alcohol. Depend.* – 2002, 67, p. 13–26.
79. Linehan M.M., Comtois K.A., Murray A.M. et al. Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs. therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006, 63, p. 757–766.
80. Links P.S., Steiner M., Boiago I., Irwin D. Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings // *J. Personal. Disord.* – 1990, 4, p. 173–181.
81. Loew T.H., Nickel M.K., Muehlbacher M. et al. Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2006, 26, p. 61–66.
82. Loranger A.W., Sartorius N., Andreoli A. et al. The International Personality Disorders Examination // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994, 51, p. 215–224.
83. Lott M., Greist J.H., Jefferson J.W. et al. Brofaromine for social phobia: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 17, p. 255–260.
84. Lucas P.B., Garner D.L., Wolkowitz O.M., Cowdry R.W. Dysphoria associated with methylphenidate infusion in borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 1987, 144, p. 1577–1579.
85. Markovitz P.J., Wagner S.C. Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995, 31, p. 773–777.
86. Markovitz P.J., Calabrese J.R., Schulz S.C., Meltzer H.Y. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders // *Am. J. Psychiatry.* – 1991, 148, p. 1064–1067.
87. McClure M.M., Romero M.J., Bowie C.R. et al. Visual-spatial learning and memory in schizotypal personality disorder: continued evidence for the importance of working memory in the schizophrenia spectrum // *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 2007, 22, p. 109–116.
88. McGlashan T.H., Grilo C.M., Sanislow C.A., et al. 2005. Two-year prevalence and stability of individual DSM-IV criteria for schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders: toward a hybrid model of axis II disorders // *Am. J. Psychiatry.* – 2005, 162, p. 883–889.
89. Möller H.J. Antidepressants – do they decrease or increase suicidality? // *Pharmacopsychiatry.* – 1992, 25, p. 249–253.
90. Montgomery S.A., Montgomery D. Pharmacological prevention of suicidal behaviour // *J. Affect. Disord.* – 1982, 4, p. 291–298.
91. Montgomery S.A., Montgomery D. The prevention of recurrent suicidal acts // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1983, 15, p. 183–188.
92. Montgomery S.A., Nil R., Durr-Pal N., Loft H., Boulenger J.P. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005, 66, p. 1270–1278.
93. New A.S., Buchsbaum M.S., Hazlett E.A. et al. Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression // *Psychopharmacology.* – 2004, 176, p. 451–458.
94. Nickel M.K., Loew T.H., Gil F.P. Aripiprazole in treatment of borderline patients, part II: an 18-month follow-up // *Psychopharmacology.* – 2007, 191, p. 1023–1026.
95. Nickel M.K., Nickel C., Mitterlehner F.O. et al. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 1515–1519.
96. Nickel M.K., Nickel C., Kaplan P. et al. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study // *Biol. Psychiatry.* – 2005, 57, p. 495–499.
97. Nickel M.K., Muehlbacher M., Nickel C. et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind placebo-controlled study // *Am. J. Psychiatry.* – 2006, 163, p. 833–838.
98. Nordahl H.M., Nysaeter T.E. Schema therapy patients with borderline personality disorder: a single case series // *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry.* – 2005, 26, p. 254–264.
99. Norden M.J. Fluoxetine in borderline personality disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 1989, 13, p. 885–893.
100. Nose' M., Cpriani A., Biancosino B., Grassi L., Barbu C. Efficacy of pharmacotherapy against core traits of borderline personality disorder: meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2006, 21, p. 345–353.
101. Noyes R., Moroz G., Davidson J.R. et al. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 17, p. 247–254.
102. Oldham J.M., Skodol A.E., Kellmann D. et al. Diagnosis of DSM-III-R personality disorders by two structured interviews: patterns of comorbidity // *Am. J. Psychiatry.* – 1992, 149, p. 213–220.
103. Oldham J.M., Bender D.S., Skodol A.E. et al. Testing an APA practice guideline: symptom-targeted medication utilization for patients with borderline personality disorder // *J. Psychiatr. Pract.* – 2004, 10, p. 156–161.
104. Pande A.C., Davidson J.R.T., Jefferson J.W. et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study // *J. Clin. Psychopharmacology.* – 1999, 19, p. 341–348.
105. Pande A.C., Feltner D.E., Jefferson J.W. et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder // *J. Clin. Psychopharmacology.* – 2004, 24, p. 141–149.
106. Parc S., McTigue K. Working memory and the syndromes of schizotypal personality // *Schizophr. Res.* – 1997, 29, p. 213–220.
107. Paris J. Outcome and epidemiological research on personality disorders: implications for classification // *J. Personal. Disord.* – 2005, 19, p. 557–562.
108. Parker G. Personality disorders as alien territory: classification, measurement and border issues // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 1998, 11, p. 125–129.
109. Parker G., Hadzi-Pavlovic D., Roussos J. et al. Nonmelancholic depression: the contribution of personality, anxiety and life events to subclassification // *Psychol. Med.* – 1998, 28, p. 1209–1219.
110. Parsons B., Quitkin F.M., McGrath P.J. et al. Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression // *Psychopharmacol. Bull.* – 1989, 25, p. 524–534.
111. Pascual J.C., Oller S., Soler J. et al. Ziprasidone in the acute treatment of borderline personality disorder in psychiatric emergency services // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 1281–1282.
112. Peet M., Stokes C. Omega-3 fatty in the treatment of psychiatric disorders // *Drugs.* – 2005, 65, p. 1051–1059.
113. Perrella C., Carrus D., Costa E., Schifano F. Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder: an open-label study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2007, 31, p. 158–163.
114. Perry J.C., Banon E., Ianni F. 1999. Effects of psychotherapy for personality disorders // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1312–1321.
115. Philipsen A., Richter H., Schmahl C. et al. Clonidine in acute aversive inner tension and self-injurious behavior in female patients with borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 1414–1419.
116. Ralevski E., Sanislow C.A., Grilo C.M. et al. Avoidant personality disorder and social phobia: distinct enough to be separate disorders? // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2005, 112, p. 208–214.
117. Reich J. Drug treatment of personality disorder traits // *Psychiatr. Ann.* – 2002, 32, p. 590–596.
118. Renneberg B. In press. Psychotherapy in cluster C personality disorders. In: Herpertz S.C. Caspar F., Mundt C., editors. Disorder oriented psychotherapy. – Muenchen, New York: Elsevier.
119. Research Units of Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. A multi-site double-blind placebo-controlled trial of fluvoxamine for children and adolescents with anxiety disorders. – Presented at the 40th New Clinical Drug Evaluation Unit Annual Meeting. Boca Raton, FL, May 30–June 2, 2000.
120. Rickels K., Mangano R., Khan A. A double-blind, placebo-controlled of a flexible dose of venlafaxine in adult outpatients with generalized social anxiety disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 24, p. 488–496.
121. Rinne T., van den Brink W., Wouters L., van Dyck R. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2002, 159, p. 2048–2054.
122. Rocca P., Marchiaro L., Cocuzza E., Bogetto F. Treatment of borderline personality disorder with risperidone // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 241–244.
123. Rodebaugh T.L., Holaway R.M., Heimberg R.G. 2004. The treatment of social anxiety disorder // *Clin. Psych. Rev.* – 2004, 24, p. 883–908.
124. Rudolph R.L., Entsuah R., Chitra R. A metaanalysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998, 18, p. 136–144.
125. Salzmann C., Wolfson A.N., Schatzberg A. et al. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1995, 15, p. 23–29.
126. Schneier F.R., Gortz D., Campeas R. et al. Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia // *Br. J. Psychiatry.* – 1998, 172, p. 70–77.
127. Schulz S.C., Camlin K.L., Berry S.A., Jesberger J.A. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia // *Biol. Psychiatry.* – 1999, 46, p. 1429–1435.
128. Serban G., Siegel S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol // *Am. J. Psychiatry.* – 1984, 141, p. 1455–1458.
129. Shea M.T., Stout R., Gunderson J. et al. Short-term diagnostic stability of schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive // *Am. J. Psychiatry.* – 2002, 159, p. 2036–2041.
130. Siever L.J., Davis K.L. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum // *Am. J. Psychiatry.* – 2004, 161, p. 398–413.
131. Simeon D., Baker B., Chaplin W., Braun A., Hollander E. An open-label trial of divalproex extended-release in the treatment of borderline personality disorder // *CNS Spectr.* – 2007, 12, p. 439–443.
132. Simpson E.B., Yen S., Cosatello E. et al. Combined dialectical behavior therapy and fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 379–385.
133. Skodol A.E., Gunderson J.G., Shea M.T. et al. The collaborative longitudinal personality disorders study (CLPS): overview and implications // *J. Pers. Disord.* – 2005, 19, p. 487–504.
134. Soler J., Pascual J.C., Campins J. et al. Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2005, 162, p. 1221–1224.
135. Solloff P.H., George A., Nathan S. et al. Amitriptyline versus haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of response // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1989, 9, p. 238–246.

136. Soloff P.H., Cornelius J., George A. et al. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1993, 50, p. 377–385.
137. Stein D.J., Mullen L., Islam M.N. et al. Compulsive and impulsive symptomatology in trichotillomania // *Psychopathology.* – 1995, 28, p. 208–213.
138. Stein D.J., Versiani M., Hair T., Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002, 59, p. 1111–1118.
139. Stein M.B., Liebowitz M.R., Lydiard R.B. et al. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* – 1998, 280, p. 708–713.
140. Stein M.B., Fyer A.J., Davidson J.R., Pollack M.H., Witta B. Fluoxetine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 756–760.
141. Stein M.B., Sareen J., Hami S., Chao J. Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 1725–1727.
142. Stein M.B., Pollack M.H., Bystritsky A., Kelsey J.E., Mangano R.M. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial // *Psychopharmacology.* – 2005, 177, p. 280–288.
143. Stone M. A psychodynamic approach: some thoughts on the dynamics and therapy of self-mutilating borderline patients // *J. Pers. Disord.* – 1987, 1, p. 347–349.
144. The International Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia. A double-blind, placebo-controlled clinical study // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 1997, 247, p. 71–80.
145. Tritt K., Nickel C., Lahmann C. et al. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Psychopharmacol.* – 2005, 19, p. 287–291.
146. Turner T.R.M. Naturalistic evaluation of dialectical behavior therapy-oriented treatment for borderline personality disorder // *Cognit. Behav. Practice.* – 2000, 7, p. 413–419.
147. Van Ameringen M.A., Lane R.M., Walöker J.R. et al. Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 275.
148. Van Ameringen M., Allgulander C., Bandelow B. WCA recommendations for the long term treatment of social phobia // *CNS Spectr.* – 2003, 8, p. 40–52.
149. Van Ameringen M., Oakman J., Mancini C., Pipe B., Chung H. Predictors of response in generalized social phobia: effect of age of onset // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 24, p. 42–48.
150. van den Bosch L.M., Koeter M.W., Stijnen T., Verheul R., van den Brink W. Sustained efficacy of dialectical behaviour therapy for borderline personality disorder // *Behav. Res. Ther.* – 2005, 43, p. 1231–1241.
151. van der Linden G.J., Stein D.J., van Balkom A.J. The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 2, p. 15–23.
152. van Vliet I.M., den Boer J.A., Westenberg H.G. Psychopharmacological treatment of social phobia: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine // *Psychopharmacology (Berlin).* – 1994, 115, p. 128–134.
153. van Vliet I.M., den Boer J.A., Westenberg H.G., Pian K.L. Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997, 58, p. 164–168.
154. Verheul R., Van Den Bosch L.M., Koeter M.W. et al. Dialectical behaviour therapy for women with borderline personality disorder: 12-month, randomised clinical trial in the Netherlands // *Br. J. Psychiatry.* – 2003, 182, p. 135–140.
155. Versiani M., Nardi A.E., Mundim F.D. et al. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine // *Br. J. Psychiatry.* – 1992, 161, p. 353–360.
156. Villeneuve E., Lemelin S. Open-label study of atypical neuroleptic quetiapine for treatment of borderline personality disorder: impulsivity as main target // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005, 66, p. 1298–1303.
157. Weinberg I., Gunderson J.G., Hennen J., Cutter C.J. 2006. Manual assisted cognitive treatment for deliberate selfharm in borderline personality disorder patients // *J. Pers. Disord.* – 2006, 20, p. 482–492.
158. Wlch S.S., Linehan M.M. High-risk situations associated with parasuicide and drug use in borderline personality disorder // *J. Pers. Disord.* – 2002, 16, p. 561–569.
159. Widiger T.A. Generalized social phobia versus avoidant personality disorder: a commentary on three studies // *J. Abnorm. Psychol.* – 1992, 101, p. 340–343.
160. Widiger T.A., Shea T. Differentiation of axis I and axis II disorders // *J. Abnorm. Psychol.* – 1991, 100, p. 399–406.
161. Wilcox J.A. Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 1995, 7, p. 33–37.
162. Wong I.C., Besag F.M., Santosh P.J., Murray M.L. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents // *Drug Safety.* – 2004, 27, p. 991–1000.
163. Zanarini M.C., Frankenburg F.R. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001, 62, p. 849–854.
164. Zanarini M.C., Gunderson J.G., Frankenburg F.R., Chauncey D.L. Discriminating borderline personality disorder from other axis II disorders // *Am. J. Psychiatry.* – 1990, 147, p. 161–167.
165. Zanarini M.C., Gunderson J.G., Frankenburg F.R. Cognitive features of borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 1990b, 147, p. 57–63.
166. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Hennen J., Silk K.R. The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2003, 160, p. 274–283.
167. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Hennen J., Reich D.B., Silk K.R. Axis I comorbidity of borderline personality disorder: Description of six-year course and prediction to time-to-remission // *Am. J. Psychiatry.* – 2004a, 161, p. 2108–2114.
168. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Vujanovic A.A. et al. Axis II comorbidity of borderline personality disorder: Description of six-year course and prediction to time-to-remission // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2004b, 110, p. 416–420.
169. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Parachini E.A. A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004c, 65, p. 903–907.
170. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Hennen J., Reich D.B., Silk K.R. Prediction of the 10-year course of borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2006, 163, p. 827–832.
171. Zimmermann M., Coryell W. DSM-III personality disorder diagnoses in a nonpatient sample // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989, 46, p. 682–689.