





## **LSMU EMI gydytojai ir mokslo darbuotojai teikia pagalbą žmonėms, kenčiantiems nuo miego sutrikimų**

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institute nuo miego sutrikimų kenčiantiems žmonėms siūlomi specialūs diagnostiniai miego tyrimai ir gydytojų konsultacijos. 1998 m. įkurtoje pirmojoje Lietuvoje kompiuterizuotoje miego tyrimų laboratorijoje atliekamų tyrimų metu yra stebimos pacientų organizmo fiziologinės funkcijos (galvos smegenų, širdies darbas, kvėpavimo sistemos veikla) miego būsenoje, padedančios diagnozuoti galimus pacientų miego sutrikimus.

Žmonėms, kenčiantiems dėl nemigos, miego apnėjos, neramių kojų sindromo ar subjektyviai pajutusiams miego kokybės pablogėjimą, siūlome kreiptis į LSMU Elgesio medicinos institutą. Mes pagal poreikį pacientui atliekame vienos ar dviejų parų stacionarinį tyrimą, kurio metu yra vykdoma miego sutrikimų diagnostika. Pacientus konsultuoja gydytojai-miego ligų specialistai, prireikus gali būti rekomenduojami papildomi tyrimai ir gydymo metodai, taikomas nemedikamentinis miego sutrikimų gydymas (miego higienos pagrindai, patarimai kaip pagerinti miegą ir kt.).

Atvykęs tyrimui, pacientas yra prašomas užpildyti specialias psichologines anketas (Pitsburgo miego kokybės indeksas, miego logaritmas ir kt.), padedančias geriau įvertinti jo būklę. Prieš paskiriant miego tyrimus, pacientą konsultuoja gydytojas-miego sutrikimų specialistas. Pacientas naktį praleidžia komfortiškai įrengtoje miego tyrimų laboratorijos palatoje. Nakties miego metu kompiuterizuotai registruojama paciento galvos smegenų, širdies, kvėpavimo sistemų veikla. Gydytojas-specialistas išanalizuoja ir įvertina paciento nakties miego tyrimo metu gautus duomenis ir atsižvelgiant į juos pacientui gali būti taikomas atitinkamas gydymas.

Tyrimo kaina – vienos paros 337,00 Lt, dviejų parų – 407,00 Lt. Į kainą įskaičiuota nakvynė vienvietėje komfortiškoje miego tyrimų laboratorijos palatoje, gydytojo-miego sutrikimų specialisto konsultacija, maitinimas (pusryčiai) Klinikos valgykloje.

### **INFORMACIJĄ TEIKIA:**

Gyd. Audrius Alonderis  
LSMU Elgesio medicinos institutas  
Vydūno al. 4, Palanga  
Tel.: 8 (460) 30029  
El. paštas: [audriusa@ktl.mii.lt](mailto:audriusa@ktl.mii.lt)



<b>EDITOR-IN-CHIEF</b> Robertas BUNEVIČIUS, Palanga, Lithuania	<b>VYRIAUSIASIS REDAKTORIUS</b> Robertas BUNEVIČIUS, Palanga, Lietuva
<b>FIELD EDITORS</b>	<b>SRITIES REDAKTORIAI</b>
<b>Clinical Psychiatry</b> Leo SHER, New York, USA	<b>Klinikinės psichiatrijos</b> Leo SHER, New York, JAV
<b>Psychopharmacology</b> Jaanus HARRO, Tartu, Estonia	<b>Psichofarmakologijos</b> Jaanus HARRO, Tartu, Estija
<b>Addictions</b> Emilis SUBATA, Vilnius, Lithuania	<b>Priklausomybių</b> Emilis SUBATA, Vilnius, Lietuva
<b>REGIONAL EDITORS</b>	<b>REGIONINIAI REDAKTORIAI</b>
<b>For Latvia</b> Elmars RANCANS, Riga, Latvia	<b>Latvijai</b> Elmars RANCANS, Ryga, Latvija
<b>For Lithuania</b> Arūnas GERMANAVIČIUS, Vilnius, Lithuania	<b>Lietuvai</b> Arūnas GERMANAVIČIUS, Vilnius, Lietuva
<b>For Poland</b> Wieslaw J. CUBALA, Gdansk, Poland	<b>Lenkijai</b> Wieslaw J. CUBALA, Gdanskas, Lenkija
<b>ASSISTANT EDITOR</b> Aurelija PODLIPSKYTĖ, Palanga, Lithuania	<b>ATSAKINGOJI REDAKTORĖ</b> Aurelija PODLIPSKYTĖ, Palanga, Lietuva
<b>SECRETARY</b> Vesta STEIBLIENĖ, Kaunas, Lithuania	<b>SEKRETORĖ</b> Vesta STEIBLIENĖ, Kaunas, Lietuva
<b>Assistant secretary</b> Vilma LIAUGAUDAITĖ, Palanga, Lithuania	<b>Sekretorė asistentė</b> Vilma LIAUGAUDAITĖ, Palanga, Lietuva
<b>EDITORIAL BOARD</b>	<b>REDAKGINĖ KOLEGIJA</b>
Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lithuania	Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lietuva
Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estonia	Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estija
Julija BROŽAITIENĖ, Palanga, Lithuania	Julija BROŽAITIENĖ, Palanga, Lietuva
Julius BURKAUSKAS, Palanga, Lithuania	Julius BURKAUSKAS, Palanga, Lietuva
Artiom CHARKAVLIUK, Kaunas, Lithuania	Artiom CHARKAVLIUK, Kaunas, Lietuva
Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lithuania	Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lietuva
Vytenis P. DELTUVA, Kaunas, Lithuania	Vytenis P. DELTUVA, Kaunas, Lithuania
Algirdas DEMBINSKAS, Vilnius, Lithuania	Algirdas DEMBINSKAS, Vilnius, Lietuva
Edgaras DIRŽIUS, Kaunas, Lithuania	Edgaras DIRŽIUS, Kaunas, Lietuva
Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lithuania	Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lietuva
Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lithuania	Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lietuva
Alvydas NAVICKAS, Vilnius, Lithuania	Alvydas NAVICKAS, Vilnius, Lietuva
Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lithuania	Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lietuva
Artūras PETRONIS, Toronto, Canada	Artūras PETRONIS, Torontas, Kanada
Sigita PLIOPLYS, Chicago, Illinois, USA	Sigita PLIOPLYS, Čikaga, Iliojus, JAV
Arthur J. PRANGE, Chapel Hill, North Carolina, USA	Arthur J. PRANGE, Čapel Hilas, Šiaurės Karolina, JAV
Daiva RASTENYTĖ, Kaunas, Lithuania	Daiva RASTENYTĖ, Kaunas, Lietuva
Palmira RUDALEVIČIENĖ, Vilnius, Lithuania	Palmira RUDALEVIČIENĖ, Vilnius, Lietuva
Arimantas TAMAŠAUSKAS, Kaunas, Lithuania	Arimantas TAMAŠAUSKAS, Kaunas, Lietuva
Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lithuania	Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lietuva
<b>LITHUANIAN LANGUAGE EDITOR</b> Teresė LESKAUSKIENĖ	<b>LIETUVIŲ KALBOS REDAKTORĖ</b> Teresė LESKAUSKIENĖ
<b>LAYOUT</b> Aurelija PODLIPSKYTĖ	<b>MAKETUOTOJA</b> Aurelija PODLIPSKYTĖ

Oficialus Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos (LBPD) leidinys  
Remiamas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos instituto  
LEIDĖJAS

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas  
Vydūno al. 4 LT-00135 Palanga. Tel. (8460) 30017, faksas (8 460) 30014  
VIRŠĖLYJE – Prof.dr. Hanns Ludwig (Free universitetas, Berlynas, Vokietija)  
paveikslas

PUSLAPIS INTERNETE <http://lsmuni.lt/lt/struktura/medicinos-akademija/elgesio-med-icinos-institutas-zurnalas-biologine-psichiatrija-ir-psichofarmakologija/>  
SPAUSDINO IĮ S. Jokužio leidykla-spaustuvė

## C O N T E N T S T U R I N Y S

### RESEARCH REPORTS

**Dalia Stroputė, Nijolė Raškauskienė, Robertas Bunevičius**  
Psychometric properties of the Palanga self-assessment diary for  
weather sensitivity in patients with coronary artery disease.....3

**Giedrė Šeškevičienė, Rima Gudaitytė, Dainius Pūras,  
Algirdas Jaras**  
Somatoforminio sutrikimo diferencinė diagnostika. Klinikinis  
atvejis.....10

### STUDENT RESEARCH REPORTS

**Julius Burkauskas, Gintarė Kazlauskė, Laima Sapežinskienė**  
Arterial Blood Pressure and Heart Rate Responses to Mental Stress  
in real life conditions.....14

### REVIEW

**Aldona Šileikaitė, Arūnas Germanavičius**  
Psichikos sutrikimų ir alkoholizmo komorbidiškumas:  
epidemiologija, etiologija, diagnostika, gydymas.....18

### GYDYMO REKOMENDACIJOS

**Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles  
Bowden, Rasmus W. Licht, Hans-Jürgen Möller, Siegfried  
Kasper ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos  
biologinio bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijų rengimo  
darbo grupė**  
Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl.  
*WFSBP*) biologinio bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijos:  
2009 m. ūminės manijos gydymo rekomendacijų atnaujinimas,  
I dalis.....24

### TEZĖS

LSMU Elgesio medicinos instituto XIII-osios metinės konferencijos  
tezės .....47

### DISERTACIJOS

Viltės Marijos Gintauskienės daktaro disertacija „Sergančiųjų  
išemine širdies liga endokrinių veiksnių ryšys su subjektyviu  
sveikatos vertinimu“ .....56

## Habil. dr. Robertas Bunevičius (1958–2014)



2014 m. balandžio 11 d. mirė Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Elgesio medicinos instituto direktorius, vyriausiasis mokslo darbuotojas habil. dr. Robertas Bunevičius.

Amžinybėn išėjo neeilinė amenybė, žymus mokslininkas, naujų mokslo idėjų skleidėjas, jaunųjų mokslininkų vedlys, nuoširdus draugas, šeimos siela. Robertas Bunevičius gimė 1958 m.

balandžio 29 d. Irkutske (Rusija) politinio kalinio ir tremtinės šeimoje. Būdamas 4 metų su tėvais grįžo į Lietuvą. 1982 m. baigė Kauno medicinos instituto Gydomosios medicinos fakultetą, įgijo psichiatro kvalifikaciją ir pradėjo klinikinį darbą Respublikinėje Švėkšnos psichiatrijos ligoninėje. Nuo 1987 m. įsitraukė į mokslinę veiklą. 1993 m. apgynė mokslų daktaro disertaciją. Dvejus metus stažavosi Šiaurės Karolinos universiteto Čepel Hile (JAV) Medicinos mokyklos psichiatrijos skyriuje. 1999 m. įgijo habilituoto daktaro laipsnį.

LSMU Elgesio medicinos instituto direktorius, vyriausiasis mokslo darbuotojas Robertas Bunevičius nusipelnė Lietuvos ir pasaulio mokslui, tirdamas sergančių psichikos ir somatinėmis ligomis žmonių endokrininių ir psichologinių veiksnių sąveiką. Šia tema per pastarąjį dešimtmetį jis publikavo 49 straipsnius prestižiniuose pasaulio žurnaluose (h-indeksas 14) (tarp jų *The New England Journal of Medicine* ir *Springer* leistos monografijos skyrius). Juos apibendrinio mokslo darbe „Skydliaukės funkcijos įtaka psichikos sutrikimams“, kuriame numatomos tolesnės šių tyrimų kryptys, apimančios molekulinį endokrininį ir nervų sistemos sąveikos mechanizmus ir jų svarbą pritaikomajai medicinai. Už šį darbą paskirta Lietuvos mokslo akademijos Vlado Lašo (2011) premija. Vadovavo Europos struktūrinių fondų Visuotinės dotacijos priemonės projektui (2012–2015), LMT mokslininkų grupių (2010–2011) ir nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ mokslinių tyrimų (2012–2013) projektams bei buvo atstovas Lietuvoje Europos Komisijos finansuojamai mokslinei veiklai (7BP PONTE 2010–2013, 7BP BioASQ 2013, CIP Open Science Link 2013). Mokslo darbai apdovanoti tarptautinėmis Europos neuropsichofarmakologijos kolegijos (angl. *European College of Neuropsychopharmacology*, ECNP, 1995), Pasaulinės biologinės psichiatrijos asociacijos federacijos (angl. *World Federation of the Societies of Biological Psychiatry*, WFSBP, 1999), Tarptautinės smegenų tyrimo organizacijos (angl. *International Brain Research Organization*, IBRO, 2004) premijomis, buvo suteiktos senatoriaus J. W. Fulbrighto (JAV, 1997) ir Nacionalinio sveikatos instituto Rut L. Kirschen stipendijos (JAV, 2003).

Daugiau kaip 15 metų Robertas Bunevičius aktyviai dalyvavo pasaulinio lygio psichiatrus ir gretimų sričių specialistus jungiančių organizacijų veikloje, buvo Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos viceprezidentas,

Tarptautinės neuropsichiatrijos asociacijos vykdomojo komiteto narys, Europos Neuropsichofarmakologijos kolegijos ambasadorius Lietuvai, Tarptautinės psychoneuroendokrinologijos draugijos narys, Amerikos psychosomatikos draugijos narys, žurnalo *The World Journal of Biological Psychiatry* redaktorius Europai. Robertą Bunevičių skaityti paskaitų ir pranešimų dažnai kviesdavo tarptautinių konferencijų rengėjai įvairiose šalyse. Nuo 1997 m. Robertas Bunevičius, kurio iniciatyva įkurta Lietuvos biologinės psichiatrijos draugija, buvo jos prezidentas, aktyviai dirbo, kad pasauliniai psichiatrijos mokslo laimėjimai būtų įdiegti į Lietuvos sveikatos priežiūros praktiką. Kasmet jo pastangomis buvo organizuojamos didelio Lietuvos psichiatrų dėmesio sulaukusios šalies ir tarptautinės konferencijos, skirtos aktualioms temoms. Jose asmeniniu R. Bunevičiaus kvietimu pranešimus skaitė pasaulinio lygio specialistai. Nuo 1999 m. Robertas Bunevičius buvo lietuvių ir anglų kalbomis leidžiamo žurnalo „Biologinė psichiatrija ir psychofarmakologija“ vyriausiasis redaktorius. R. Bunevičius siekė padaryti žurnalą patrauklų ne tik mokslininkams, bet ir praktikams, rūpinosi naujausių psichiatrinio gydymo gairių vertimu į lietuvių kalbą, gydymo rekomendacijų atnaujinimu, aktyviai skatino į mokslinius tyrimus įsitraukti jaunimą, žurnale skelbti pranešimus apie organizuojamus renginius mokslininkams ir praktikams. Žurnale tęsiama R. Bunevičiaus iniciatyva spausdinti gydymo rekomendacijas, studentų darbus, informaciją apie planuojamas konferencijas.

Siekdamas, kad Lietuvos psichiatrijos praktiką kuo greičiau pasiektų moksliniais įrodymais grįstos medicinos naujovės, Robertas Bunevičius inicijavo ne tik šiuolaikinių biologinių gydymo būdų taikymą mūsų šalyje, bet ir naujos psichoterapijos krypties, šiuo metu vyraujančios išsivysčiusiose šalyse – kognityvinės ir elgesio terapijos – plėtrą. R. Bunevičius 2006–2014 m. vadovavo Elgesio medicinos institutui, kuriame vykdomi mokslui ir sveikatos apsaugai reikšmingi aukšto lygio biomedicinės srities fundamentalieji, klinikiniai ir taikomieji moksliniai tyrimai bei eksperimentinės plėtros darbai šių pagrindinių krypčių: psychofiziologijos, medicininės ir socialinės reabilitacijos bei profilaktikos, psichikos ir elgesio sutrikimų, informacinių technologijų ir kitų. Jam vadovaujant LSMU Elgesio medicinos institutas pradėjo universitetinius kognityvinės ir elgesio terapijos 3 metų mokymus psichikos sveikatos specialistams, buvo daugelio doktorantų vadovas. R. Bunevičius sukaupe didelę patirtį organizuodamas tarptautines mokslines biologinės psichiatrijos konferencijas ir sveikatos priežiūros specialistų tobulinimo kursus, studijų dalykų programas, psichikos ir elgesio sutrikimų, Elgesio medicinos bei komandinio valdymo tematika.

Robertas Bunevičius jį pažinojusių žmonių širdyse visada liks rami, draugiška, pasirengusi išklausti ir padėti, mylinti gyvenimą ir savo šeimą asmenybė.

LSMU Elgesio medicinos instituto  
bendruomenė

# Psychometric properties of the Palanga self-assessment diary for weather sensitivity in patients with coronary artery disease

## Palangos savikontrolės dienyno, skirto įvertinti sergančiųjų išemine širdies liga jautrumą orams, psichometrines charakteristikas

Dalia STROPUTĖ, Nijolė RAŠKAUSKIENĖ, Robertas BUNEVIČIUS

Behavioral Medicine Institute, Lithuanian University of Health Sciences, Palanga, Lithuania

### SUMMARY

**Objective** of our study is to describe the development and psychometric properties of Palanga self-assessment diary for weather sensitivity (PSAD-WS) in patients with coronary artery disease (CAD).

**Methods.** A total of 865 consecutive patients with CAD were recruited. All patients were evaluated for demographic and clinical characteristics, for New York Heart Association (NYHA) functional class, for symptoms of anxiety and depression using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and for Type D personality using the DS14 questionnaire. The PSAD-WS was developed as 18 items (symptoms) questionnaire to evaluate subjective wellbeing in association with weather parameters. Each patient filled in diary every day (average 15.5 days). Severity of symptoms was rated 0 (not expressed at all), 1 (expressed) or 2 (strongly expressed). Patients were also asked about their subjective opinion: "Do you feel the weather change?" with possible answers "no" or "yes".

**Results.** A total of 410 (47.3%) CAD patients reported that they were weather sensitive. Exploratory factor analysis (EFA) resulted in reduction from 18 to 11-item of the PSAD-WS and suggested three factors solution explaining 68.64% of the variance. Three factors reflected (1) psychological symptoms, (2) cardiac symptoms and (3) physical symptoms. The internal consistency evaluated by the Cronbach's coefficient alpha was high; 0.88 – for all 11 items; 0.86 for the psychological symptoms; 0.79 – for cardiac symptoms and 0.64 – for physical symptoms. Addition methods for validation such as test-retest reliability, split sample validation, outlier's analysis and gender differences verified validity of PSAD-WS. PSAD-WS subscales discriminated CAD weather sensitivity patients vs. weather resistant as well as patients with and without symptoms of depression or anxiety, Type D personality and in different NYHA functional class. The findings of Spearman correlation analysis suggests that the PSAD-WS is associated with weather parameters.

**Conclusion.** PSAD-WS is valid and reliable three factorial tool collecting information regarding the weather sensitivity in patients with CAD.

**Key words.** Weather sensitivity, coronary artery disease, self-assessment diary, psychometric properties, weather parameters

### SANTRAUKA

**Tikslas:** aprašyti Palangos savikontrolės dienyno (PSD), skirto įvertinti sergančiųjų išemine širdies liga (IŠL) jautrumą orams, sudarymą ir įvertinti jo psichometrines charakteristikas.

**Metodai.** Į tyrimą buvo įtraukti 865 IŠL sergantys pacientai. Surinkti visų pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys, įvertinta funkcinė būklė pagal Niujorko širdies asociacijos (NŠA) funkcinės klases (angl. *NYHA*), depresijos ir nerimo simptomų buvimas įvertintas naudojant HAD skalę (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*) ir asmenybės D tipas, naudojant klausimyną DS14 (angl. *Type D Personality*). PSD – tai 18 subjektyvių savijautos simptomų klausimynas, skirtas įvertinti subjektyvių savijautos simptomų sąsajas su orais. Tiriamieji PSD pildė kasdien (vidurkis 15,5±3,1 dienos) apie savo savijautą už praėjusią parą. Simptomų pasireiškimas buvo žymimas: 0 (nėra), 1 (yra), 2 (stipriai išreikštas). Taip pat tiriamųjų buvo prašoma atsakyti į klausimą „Ar jūs jaučiate orų permainas“ (ne/taip).

**Rezultatai.** Beveik pusė pacientų (47 proc.) nurodė jaučiantys orų permainas. Tiriamoji faktorinė analizė sumažino savikontrolės dienyno simptomų skaičių nuo 18 iki 11 ir išskyrė tris prasmingai interpretuojamus faktorius (poskales): (1) psichologiniai simptomai, (2) kardiologiniai simptomai, (3) fiziniai simptomai. Išskirtų faktorių vidinio suderinamumo Cronbacho alfa pasižymėjo priimtinais reikšmėmis (0,64–0,86). Gauti faktoriai paaiškino 68,64 proc. bendrosios dispersijos. PSD validumas papildomai buvo patvirtintas kartotinių matavimų ir skyrimo pusiau metodų patikimumu, lyčių skirtumo ir išskirčių (angl. *outliers*) analize. PSD testo kriterinis validumas buvo patvirtintas „žinomų grupių“ kriterijumi, išskiriančiu sergančius IŠL pagal NYHA klasę, pagal asmenybės D tipą, nurodžiusius jautrumą orams pacientus nuo nejautrių orams, pacientus su nerimo ar depresijos simptomais nuo simptomų neturinčių. Koreliacinė analizė patvirtino PSD ir jo subskalių ryšį su orų parametrais.

**Išvada.** Palangos savikontrolės dienynas yra pagrįstas ir patikimas trijų faktorių instrumentas sergančiųjų IŠL jautrumui orams įvertinti.

**Reikšminiai žodžiai:** jautrumas orams, savikontrolės dienynas, išeminė širdies liga, psichometrines charakteristikas, orų parametrai.

## INTRODUCTION

Interest of studies on interactions between weather conditions and human wellbeing and health is growing, especially following general concern on climate change [1, 2]. Many works on this subject refer to the interaction in the variation of weather conditions and human health and this interaction has a very wide range, from subjective wellbeing to the death [3, 4]. With respect to reactions to weather variation, people can be divided into two main groups: weather-resistant and weather-sensitive or meteorosensitive [4, 5]. The term “weather sensitivity” is used to define the impairment of well-being and/or incidence of symptoms or exacerbations of diseases in response to weather changes [6].

Weather-resistant persons have a stable adjustment to the weather changes, because they are protected by a variety of internal mechanism [4]. Weather-sensitive people constitute about 30%–60% of the general population while the percentage of this subpopulation in higher risk groups (e.g., elderly age, persons with chronic diseases) can reach 50–85% [4–7].

One of particularly vulnerable group for triggers like changing weather parameters is people with heart disease [3, 8]. Various studies link meteorological variables with mortality and cardiovascular morbidity [9–15]. Heart diseases are known to have seasonality according to studies developed in different world areas [2, 8, 16–18].

The instability of meteorological factors may cause multiform disorders in the normal life of sensitive persons. Although individuals appear to be differentially sensitive to certain weather conditions and individuals with specific diseases may suffer from similar weather-related problems [19–21].

Knowing about weather sensitivity of patients may help to physicians to understand their patients, to interpret their complaints and make more effective use of health care resources and preventive measures. Understanding weather-health relationships is useful for people too. If people understand these relationships, they then have the ability to safeguard themselves. However, it is lack of standardised tools to measure weather sensitivity and to help to discriminate weather sensitive people. The studies use various methodologies and various populations making comparison of results complicated.

**The aim of our study** is to describe the development and psychometric properties of Palanga self-assessment diary for weather sensitivity (PSAD-WS) in patients with coronary artery disease (CAD).

## MATERIAL AND METHODS

### Development of the inventory

PSAD-WS was been developed by group of scientists aiming to identify the psychological and physical symptoms mainly related to weather parameters. The most frequent weather-related symptoms mentioned in the scientific literature was been identified. PSAD-WS was created as a self-assessment diary consisting of 18 items. Severity of symptoms was rated 0 (not expressed at all), 1 (expressed) or 2 (strongly expressed).

### Subjects and Procedure

The cross-sectional study was performed at the Behavioral Medicine Institute of Lithuanian University of Health Sciences (LUHS BMI) in Palanga, Lithuania. The contingent of the study was consecutive coronary artery diseases patients attending a

rehabilitation program. From June 2008 until October 2012 a total of 1190 consecutive patients agreed to participate in this study. A total of 179 patients were excluded because they did not complete self-assessment diary. One hundred forty six patients were excluded because of the loss of weather data due to meteorological station breakdown. A total of 865 patients (72%) were enrolled for further analysis: 609 (70.4%) men and 256 (29.6%) women; mean age  $60.48 \pm 9.29$  years with a range from 32 to 88 years. All study patients were referred to the rehabilitation clinic within two week after treatment for acute coronary syndromes at the cardiac in-patient department. All study patients were receiving standard treatment for secondary prevention of CAD according to the existing guidelines. Patients were excluded from the study if they had coronary artery bypass graft surgery, cognitive disorientation and communicative disabilities or other severe diseases, or did not speak Lithuanian fluently.

Within three days of admission to the rehabilitation clinic all patients were evaluated for demographic and clinical characteristics, for New York Heart Association (NYHA) functional class, for symptoms of anxiety and depression using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [22] and for Type D personality using the DS14 questionnaire [23].

All patients filled in PSAD-WS every day from 8 to 21 day depending on the duration of the rehabilitation program (average  $15.5 \pm 3.1$  days) about their wellbeing last day including night period. Patients were also asked about their subjective opinion: “Do you feel the weather change?” with possible answers “no” or “yes”.

The study and its consent procedures were approved by Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee, Kaunas, Lithuania. A written informed consent was obtained from each study patient.

### Assessment of Anxiety and Depression

The HADS is self-rating instrument consisted of two 7-item subscales of depression (HADS-D) and anxiety (HADS-A), which are designed to measure respective symptoms during the past week [22]. Lithuanian version of the HADS was shown to be a reliable screening instrument in Lithuanian CAD patients [24, 25]. Each HADS item is rated from 0 to 3, with total scores in both subscales range from 0 to 21; higher score indicates more severe symptoms. Scores on the HADS-D and HADS-A subscales  $\geq 8$  indicate self-reported moderate and/or severe depression or anxiety symptoms, respectively [22].

### Assessment of Type D Personality

The DS14 is a 14-item self-rating questionnaire that consists of two subscales, negative affectivity (NA) and social inhibition (SI), containing seven items each [23]. The items are answered on a 5-point Likert scale from 0 (false) to 4 (true) with scores ranging from 0 to 28 on each subscale. Scores equal or greater than 10 on both DS14 subscales of NA and SI, indicate Type D personality. Lithuanian version of the DS14 was established using a standard double-blind translation method [26].

### Weather data

Continuously the data of weather parameters (atmospheric pressure (hPa), temperature ( $^{\circ}$ C), relative humidity (%), wind speed (m/s), wind direction (was measured in degrees, in a clockwise direction from true north (0 to  $360^{\circ}$ )) and solar radiation ( $W/m^2$ )) were collected using weather station “Vantage

Pro2 Plus” in LUHS Behavioral Medicine Institute, Palanga, Lithuania. The daily weather parameters were recorded eight times a day (at 00, 3, 6, 9, 12, 15, 18 and 21 hours). The means of the collected data were used for the analysis.

### Statistical analysis

Patient’s weather sensitivity, the dependent measure in this study, was measured as aggregated counts of each 18 items score of the PSAD-WS during all day of stay at the Clinic. Demographic variables and clinical conditions were summarized by descriptive analyses. For descriptive purpose, the participants were grouped based on the presence or absence of weather sensitivity (self-reported) and compared on clinical and demographic variables, using  $\chi^2$  tests and Odds ratio (OR).

In our sample with 866 cases and 18 variables, the ratio of cases to variables is 48 to 1, which exceeds the requirement (the ratio of cases to variables in a principal component analysis should be at least 5 to 1) for the ratio of cases to variables.

Exploratory factor analysis (EFA) was done to determine the construct validity of the PSAD-WS. Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) test and Bartlett’s test of sphericity was applied to measure the sampling adequacy. The sample was considered adequate if KMO value was more than 0.5 and Bartlett’s test was significant (p-value <0.05).

Principal component analysis (PCA) method was applied in extraction of components. Components with Eigenvalues of over 1 were retained as factors. With the assumption of all items were uncorrelated with each other, Varimax rotation was applied in order to optimize the loading factor of each item on the extracted components.

Communalities represent the proportion of the variance in the original variables that is accounted for by the factor solution. When EFA is conducted on measured variables with low communalities (i.e., variables for which the common factors explain little variance), substantial distortion in results can occur [27, 28]. We decided that the factor solution should explain at least half of each original variable’s variance, so the communality value for each variable should be 0.50 or higher. Variables were checked for complex structure if there is more than one factor in the solution. If a variable had complex structure, it was removed from the analysis. Items with loading factor of more than 0.6 were considered as an acceptable

loading factor.

Internal consistency was measured by Cronbach’s  $\alpha$  for total PSAD-WS scale and for possible subscales derived from factor analysis. We expected that each subscale would produce values of alpha of 0.60 or above, indicating internal reliability. When a survey has reached its final form, regression based factor scores (standardized to a mean of zero) were computed to represent each individual’s placement on the factor(s).

To test the generalizability of findings from PCA a second analysis was conducted to see if findings are verified (test-retest reliability, split sample validation, outlier’s analysis and gender differences).

To assess known-groups validity, MANOVA (using generalized linear model) was conducted to evaluate the ability of PSAD-WS subscales to discriminate in different patients characteristics (gender, age, self-reported weather sensitivity (no, yes), present depression or anxiety symptoms according to HADS $\geq$ 8, Type D personality (no, yes), NYHA class) The effects are reported as an F statistic and its associated degrees of freedom and p value.

Correlations between PSAD-WS and weather parameters were assessed using Spearman correlation coefficient.

Collected data was analyzed using Statistical Packages Social Sciences (SPSS) version 17.

## RESULTS

### Patient’s characteristics

The almost half of the patients reported that they were weather sensitive (n=410, 47.3%). The demographic and clinical characteristics of patients are presented in Table 1. In short, about half of patients were older than 60 years of age (52.2%) and majority of patients were classified as having NYHA functional class II (63.9%). Type D had 39.5% of patients, 38% had self-reported moderate or severe anxiety symptoms and 18.6% had self-reported moderate or severe depression symptoms. The women and patients older than 60 years were more likely to self-described as being weather sensitive. Patients with more depression symptoms were 2 times, with more anxiety symptoms – 1.9 times and patients with Type D – 1.3 times more likely to self-described as being weather sensitive. The probability to be weather sensitive was more with decline in NYHA functional class.

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of all patients at inclusion and stratified by self-report weather sensitivity**

Variable	n (%)	Not weather sensitive n=455	Weather sensitive n=410	Odds ratio (95% CI)
<i>Demographic</i>				
Age, years:				$p_{\text{for trend}} < 0.01$
<50	133 (15.4)	85 (18.6)	48 (11.7)	1
51-60	280 (32.4)	161 (35.5)	119 (29)	1.3 (0.8–1.9)
61-70	324 (37.4)	147 (32.2)	177 (43.2)	2.1 (1.4–3.2)
>70	128 (14.8)	62 (13.6)	66 (16.1)	1.9 (1.1–3.1)
Gender:				$p_{\text{for trend}} < 0.001$
Men	609 (70)	356 (78.3)	243 (61.7)	1
Women	256 (30)	99 (21.7)	157 (38.3)	2.2 (1.7–3.0)
HADS Anxiety (subscales score $\geq$ 8)	329 (38.0)	136 (29.8)	193 (47.1)***	2.1 (1.6–2.8)
HADS Depression (subscales score $\geq$ 8)	161 (18.6)	63 (13.8)	98 (23.9)***	1.9 (1.4–2.8)
Type D personality	342 (39.5)	165 (36.2)	177 (43.2) *	1.3 (1.01–1.8)
NYHA class				$p_{\text{for trend}} < 0.001$
I	54 (6.2)	44 (9.6)	10 (2.4)	1
II	552 (63.9)	301 (66)	251 (61)	3.6 (1.8–7.4)
III	259 (29.8)	110 (24)	149 (36)	5.9 (2.8–12.2)

HADS, hospital anxiety and depression scale; NYHA; New York Heart Association

\*p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\*p<0.001 p value of difference according to self-report weather sensitivity

**Construct validity.** In an attempt to reduce data to a smaller number of latent dimensions and enhance internal consistency, an EFA was performed. First stage of EFA was performed on the full 18-item version of the PSAD-WS. Analysis showed that all assumption for conducting PCA was met. The KMO index value was greater than 0.60 (0.924) and Bartlett's test of sphericity value was significant ( $p < 0.000$ ). PCA suggested three factors model, explaining 59% of the total variance. On iteration 1, low communalities ( $<0.50$ ) were observed for three items: 9 (poor sleep, 0.403), 10 (headache, 0.389) and 14 (shortness of breath, 0.441), suggesting that they were unrelated to other items in the set. Thus, we reran the PCA excluding these three items. Again, the KMO index (0.92) and Bartlett's sphericity test ( $p < 0.001$ ) supported the analysis. On iteration 2, the communality for the item 11 (vertigo) was 0.485. The item was removed and the principal component analysis was computed again. Again, the KMO index (0.91) and Bartlett's sphericity test ( $p < 0.001$ ) supported the analysis. On iteration 3, the communalities for all of items were greater than 0.50. PCA again suggested three factors model, explaining 65% of the total variance. But item 1 (poor wellbeing), item 6 (irritability) and item 7 (anxiety, dismay) had high loadings on more than one factor and showed a complex structure. These items also were removed from analysis. Variables that load on only one factor are described as having simple structure.

The final survey contained 11 items loading onto three factors (Table 2). The 3 factors explained 68.64% of the total variance in the variables which are included on the factors and all final communalities were 0.61 or greater (mean=0.686). Assumptions for PCA remain good (KMO=0.891; Bartlett

$<0.001$ ). The first factor named "psychological symptoms" (accounted for 31.07% of the variance) had high loadings from "apathy, indolence", "lack of energy", "weakness", "daytime sleepiness" and "bad mood". The second factor named "cardiac symptoms" (23.4%) was strongly positively associated with cardiac symptoms as "palpitation", "irregular heartbeat", "heartache" and "stabbing pain in chest area". The third factor named "physical symptoms" (14.2%) was strongly associated with "joint pain" and "numbness in the extremities".

**Internal consistency (reliability).** To verify that the variables for a factor are measuring similar entities that are legitimate to add together, we compute Cronbach's alpha (Table 2). Cronbach's alpha for the PSAD-WS as a whole was 0.88, suggesting satisfactory internal reliability. Cronbach's alpha was 0.86 for the psychological symptoms, 0.79 – for cardiac symptoms and 0.64 – for physical symptom.

**Test-retest reliability–Split-half model.** This model splits the items of PSAD-WS into two parts and examines the correlation between the parts as if they were two separate administrations of the same survey. The equal length Spearman-Brown coefficient, which has a value of 0.780 in this case, tells us what the reliability of the entire scale would be if it was made up of two equal (or parallel) parts that have a 6-items reliability of 0.780.

**Convergent and discriminant construct validity.** Item convergent and discriminant validity was established by studying the difference in item-to-scale correlation for each item to each domain score using Pearson's correlation corrected for overlap. To support convergent validity each item should correlate at least moderately with its own domain,  $r=0.40$ . To support item discriminant validity each item should correlate significantly higher with its hypothesized domain (factor) score than with any other domain score.

Item-to-scale-factor correlation coefficients, ranged between  $r=0.71$  and  $r=0.88$  (all  $p < 0.001$ ), supported convergent validity. Item to scale-factor discriminant validity was examined by comparing the correlation of each item with its own scale-factor versus other scale-factor (correlation ranged between  $r=0.08$  and  $r=0.34$  (all  $p < 0.01$ ). All items was correlated significantly higher (differences between correlation coefficients at least 2 standard errors) with its own scale than with other scales.

**Split Sample Validation.** We validate our analysis by splitting the sample randomly into two halves and conducting an analysis on each half of the sample. We do the principal component analysis on each half and compare the results of these two split sample analyses with the analysis of the full data set.

The communalities and the factor loadings were the same on the analysis on each half and the full data set, and this was evidence that the findings are generalizable and valid because, in effect, the two analyses represent a study and a replication. The pattern of factor loading for both validation analyses shows the same pattern of variables, though the first and second factor had switched places of items. All of the communalities for the first and second split sample satisfy the minimum requirement of being larger than 0.50.

**Interpreting the outlier analysis.** To detect outliers, we compute the factor scores as standard and identified those have

**Table 2. The final survey contained 11 items loading onto three factors**

Item	Factors		
	1 Psychological symptoms	2 Cardiac symptoms	3 Physical symptoms
S4_Apathy, indolence	0.864		
S5_Lack of energy	0.818		
S3_Weakness	0.772		
S8_Daytime sleepiness	0.754		
S2_Bad mood	0.720		
S17_Palpitation		0.759	
S18_Irregular heartbeat		0.749	
S15_Heartache		0.729	
S16_Stabbing pain in chest area		0.708	
S12_Joint pain			0.836
S13_Numbness in the extremities			0.790
Cronbach alpha			
Overall alpha =0.884	0.861	0.795	0.642
Percentage of variation each factor explains	31.07	23.39	14.17
Total – 68.64%			
Eliminated symptoms from initial PSAD-WS:	S1_Poor wellbeing; S6_Irritability; S7_Anxiety, dismay; S9_Poor sleep; S10_Headache; S11_Vertigo; S14_Shortness of breath		

Extraction Method: Principal Component Analysis.  
Rotation Method: Varimax with Kaiser Normalization.

**Table 3. Analysis of variance by factors (F statistic\*)**

	F1 Psychological symptoms	F2 Cardiac symptoms	F3 Physical symptoms
Age group <50; 51-60; 61-70, >70	F(3,862)=2.2 p=0.093	F(3,862)=1.3 p=0.27	<b>F(3,862)=3.3 p=0.020</b>
Gender	F(1,864)=2.2 p=0.139	F(1,864)=3.3 p=0.070	<b>F(1,864)=21.8 p&lt;0.001</b>
Subjective weather sensitivity (no, yes)	<b>F(1,864)=27.1 p&lt;0.001</b>	<b>F(1,864)=6.3 p=0.012</b>	<b>F(1,864)=30.1 p&lt;0.001</b>
HADS depression (cut point ≥8)	<b>F(1,864)=59.8 p&lt;0.001</b>	<b>F(1,864)=29.5 p&lt;0.001</b>	<b>F(1,864)=9.2 p=0.002</b>
HADS anxiety (cut point ≥8)	<b>F(1,864)=45.6 p&lt;0.001</b>	<b>F(1,864)=39.5 p&lt;0.001</b>	<b>F(1,864)=9.1 p=0.003</b>
Type D personality (no, yes)	<b>F(1,864)=39.7 p&lt;0.001</b>	<b>F(1,864)=14.3 p&lt;0.001</b>	F(1,864)=1.6 p=0.2
NYHA (I, II, III)	<b>F(3,861)=12 p&lt;0.001</b>	F(3,861)=1.37 p=0.25	<b>F(3,861)=5.6 p=0.001</b>

\*The F statistic is the ratio of the explained variability and the unexplained variability, reported as an F statistic and its associated degrees of freedom and p value

**Table 4. Spearman correlation coefficients (r) between weather parameters and PSAD-WS**

	Weather parameters (mean)					
	Atmospheric pressure hPa	Temperature °C	Relative humidity %	Wind speed m/s	Wind direction °	Solar radiation W/m <sup>2</sup>
PSAD-WS total	0.004	<b>-0.023**</b>	<b>0.032**</b>	-0.016	<b>-0.018*</b>	<b>-0.034**</b>
F1_Psychological symptoms	0.004	<b>-0.023**</b>	<b>0.032**</b>	-0.016	<b>-0.018*</b>	<b>-0.026**</b>
F2_Cardiac symptoms	-0.006	-0.013	<b>0.023**</b>	-0.013	0.001	<b>-0.022*</b>
F3_Physical symptoms	0.015	0.000	<b>0.027**</b>	-0.008	0.017	<b>-0.034**</b>

# Wind direction was measured in degrees, in a clockwise direction from true north (0 to 3600)

\*p<0.05, \*\* p<0.01

a value greater than ±3.0 as outliers. We redo the analysis, omitting the cases that were outliers. All of the communalities satisfy the criteria of being greater than 0.50. The pattern of loadings for both analyses is the same. Whether we include or exclude outliers, our interpretation is the same. The outliers do not have an effect which supports their exclusion from the analysis. The part of the problem statement that outliers do not have an impact is true.

**Gender differences.** It is important to determine if these gender differences also affect the scale structure of the questionnaire. Toward this end, the factorial invariance of the PSAD-WS was assessed. The results of the EFA demonstrated that the three-factor model fit the data of both the male and female samples well, supporting invariability.

**“Known groups” validity.** After the factor solution was determined, factor scores were calculated for each subscales, and were used in the follow-up analysis of variance by subscales to investigate effect of patients differences in sensitivity by age, gender, self-report weather sensitivity, Type D personality, HADS and clinical status (according NYHA) (Table 3).

All three PSAD-WS subscales significantly differentiated between CAD patients self-described as weather sensitive vs. weather resistant as well as patients with and without symptoms of depression or anxiety (all overall F test p<0.01). Psychological and cardiac symptoms subscales, but not physical symptoms subscale, significantly differentiated between CAD patients with and without Type D (all overall F test p<0.001). Psychological and physical symptoms subscales, but not cardiac symptoms subscale, significantly differentiated between CAD patients with higher NYHA classes (overall F test p<0.001). There was a significant effect of the age and gender groups on physical symptoms subscale score (F(3,862)=3.3, p=0.02 and F(1,864)=21.8 p<0.001, respectively).

#### Correlations of PSAD-WS with weather parameters

Spearman correlation analyses revealed that total PSAD-WS and all three subscales symptoms had a significant association with relative humidity and solar radiation (Table 4). Relative humidity and solar radiation significantly correlated with total PSAD-WS and all its subscales. Temperature and wind direction significantly correlated with total PSAD-WS and Psychological symptoms subscale. All associations were weak but significant.

#### DISCUSSION

The current study described and evaluated the psychometric properties of the PSAD-WS in patients with CAD during the rehabilitation program. EFA resulted in reduction from 18 to 11-items of the PSAD-WS and suggested three factors solution explaining 68% of the variance. Three subscales reflected (1) psychological symptoms, (2) cardiac symptoms and (3) physical symptoms. Total PSAD-WS and all subscales had good internal consistency except physical symptoms (alpha=0.642): considering the small number of items (2 items) the result in this subscale is acceptable. Additional methods for validation such as test-retest reliability, split sample validation, outlier’s analysis and gender differences verified validity of PSAD-WS. The results supported the validity of known-groups showing that PSAD-WS subscales discriminated CAD weather sensitivity patients vs. weather resistant as well as patients with and without symptoms of depression or anxiety, Type D personality and patients with different NYHA functional classes.

It is difficult to compare PSAD-WS with other instruments because there is a lack of standardized tools for measuring the weather sensitivity. To our knowledge there exist only a few studies that have described development of instruments for weather sensitivity. Shutty et al. [21] have described the development and use of the Weather and Pain Questionnaire

(WPQ) for assessment weather sensitivity in chronic pain patients suffering from musculoskeletal disorders. Mazza et al. [29] created questionnaire METEO-Q for collecting information regarding the effects of weather changes on healthy subjects and potentially on psychiatric patients. These instruments are based on perceived weather sensitivity and are intended for specific groups. The instrument used in our study is different because diary method was used to collect data across a series of days. The diary method provides frequent reports on the events and experiences of daily lives [30]. These reports capture the particulars of experience in a way that is not possible using traditional designs. The diary methods reduce retrospective bias because of minimizing the time between experiences and the report and can show the dynamics of the object to be measured over time. To the best of our knowledge, the current study is the first attempt to develop and validate instrument for the evaluation of weather sensitivity in patients with CAD.

Our results, that women self-described to be more weather sensitive, are consistent with the findings of other authors. Previously mentioned Mazza et al. [29] demonstrated that women who reported higher scores than men at the METEO-Q showed a greater susceptibility to weather conditions. Highest prevalence of weather sensitivity between women than men was reported in the study of the effect of weather conditions on patients with various rheumatic diseases [31] and in two representative independent weather sensitivity surveys in Germany and Canada populations [6]. Women's group as one of the vulnerable subgroups was described in weather-mortality related studies [32, 33]. The higher women's weather sensitivity may plausibly be explained by the gender difference in thermoregulation and different action of bioclimatic factors on the neurohormonal systems [29, 33].

The results of surveys in Germany and Canada [6] showed that elderly persons and persons with chronic diseases have a higher risk of suffering from weather-related symptoms. In our sample almost 50% of patients with CAD self-described as being weather sensitive. The highest prevalence of weather sensitivity in Germans was found in the age group older than 60 years (68%), which was almost identical in the Canadian population (69%). These findings are relevant to our sample, as patients with CAD older than 60 years were over 2 times more likely to describe themselves as being weather sensitive than younger. According to Mackensen et al. [6], the weather associated symptoms especially concern people with chronic diseases and this also seems to be the reason why the group of elderly shows the highest weather sensitivity prevalence rates. Our result also extended these findings by showing that decline in functional class increased probability of weather sensitivity. Gender, elderly age and chronic diseases are one of the major risk factors for weather sensitivity reported in many weather-health association studies [3, 29, 32–34].

Other more vulnerable group for weather sensitivity is psychologically troubled people or people with sensitive nervous system [4, 35, 36]. Our results showed that depression and anxiety symptoms, Type D personality increased odds ratio to be more weather sensitive. Shutty et al. [21] also find that high weather-sensitive patients trended to report more symptoms of depression than low weather-sensitive patients. In Canadian population [6] respondents with stress, emotional instability, changes in energy were over 3 times ( $OR=3.48$ ,  $CI\ 95\%=2.70-4.47$ ,  $p<0.05$ ) more likely to be weather sensitive.

Verhoef et al. [37] analysed the relationship between chinook conditions (chinook has been loosely defined as a strong, dry and frequently gusting wind blowing from the Rocky Mountains into the foothills and the western prairies in North America during the winter [38]) and physical and psychological symptoms in women and found that women with a history of emotional disorders were more likely to experience negative affect symptoms on chinook and pre-chinook days than healthy women.

Significant associations of relative humidity and solar radiation on all PSAD-WS and all three subscales were found. Psychological symptoms subscale additionally correlated with temperature and wind direction. The relatively small correlation coefficients ( $<0.034$ ) indicated that weather fluctuations explained very little variance in patients day-to-day wellbeing. Nevertheless, this pattern of findings suggests that the PSAD-WS is associated with weather. These our findings are consistent with Denissen et al. [39] who also used diary methods and investigated the effect of daily weather changes on people's mood. They found that the average effect of weather on mood was only small. Also, Drane et al. [40] examined association between external weather conditions and pain and stiffness in women with rheumatoid arthritis. The results showed that weather variables made a statistically significant contribution to daily pain score and to duration of morning stiffness ( $p<0.0001$ ) and accounted for only 2.5% and 1.1%, respectively, of the variance.

The strengths of this study are such that study included relatively large sample size of CAD patients and that all patients performed their rehabilitation in the same clinic under same conditions. The results referred to more than 4 years and included all seasons. Other strength of our study is that we didn't ask patients to relate their wellbeing with weather. They only had to indicate whether or not one of the listed symptoms every day. This reduces the possibility of confirmation biases. Confirmation bias is defined as the tendency to seek out, notice, and recall things that support, rather than disconfirm, a particular belief [21]. If patients believe that a specific weather condition is the cause of their poorer wellbeing, they may interpret their wellbeing differently during that particular weather condition.

*Limitation.* We did not assess the time that patients spent outside, which may have emerged as an important moderator of the effect of weather on some symptoms of wellbeing. For example, outdoor cold or heat will have little effect on patients staying indoors all day.

### CONCLUSION

The results of this study suggest that PSAD-WS is valid and reliable three factorial tool collecting information regarding the weather sensitivity in patients with CAD. The PSAD-WS discriminated CAD weather sensitivity patients vs. weather resistant as well as patients with and without symptoms of depression or anxiety, Type D personality and in different NYHA functional class. PSAD-WS is associated with weather parameters. There are warranted additional researches to examine relationship between daily symptoms of wellbeing and daily weather variables including seasonality. Further work is indicated to continue to assess the possibilities of using the instrument in further studies for other samples.

**REFERENCES:**

1. Portier CJ, Thigpen TK, Carter SR, Dilworth CH, Grambsch AE, Gohlke J, et al. A Human Health Perspective On Climate Change: A Report Outlining the Research Needs on the Human Health Effects of Climate Change. A Human Health Perspective On Climate Change: A Report Outlining the Research Needs on the Human Health Effects of Climate Change; 2010.
2. Alexander P. Association of monthly frequencies of diverse diseases in the calls to the public emergency service of the city of Buenos Aires during 1999-2004 with meteorological variables and seasons. *Int J Biometeorol* 2013;57(1):83–90.
3. Schneider A, Schuh A, Maetzel FK, Ruckerl R, Breitner S, Peters A. Weather-induced ischemia and arrhythmia in patients undergoing cardiac rehabilitation: another difference between men and women. *Int J Biometeorol* 2008;52(6):535–547.
4. Yackerson NS, Zilberman A, Todder D, Kaplan Z. The influence of several changes in atmospheric states over semi-arid areas on the incidence of mental health disorders. *Int J Biometeorol* 2011;55(3):403–410.
5. Garcia FM, Boada SS, Collsamata AX, Joaquim IG, Perez YA, Tricio OG, et al. Meteorological factors and psychiatric emergencies. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37(1):34–41.
6. von Mackensen S, Hoeppe P, Maarouf A, Tourigny P, Nowak D. Prevalence of weather sensitivity in Germany and Canada. *Int J Biometeorol* 2005;49(3):156–166.
7. Sulman FG. The impact of weather on human health. *Rev Environ Health* 1984;4(2):83–119.
8. Goncalves FL, Braun S, Dias PL, Sharovsky R. Influences of the weather and air pollutants on cardiovascular disease in the metropolitan area of Sao Paulo. *Environ Res* 2007;104(2):275–281.
9. Diaz J, Garcia R, Lopez C, Linares C, Tobias A, Prieto L. Mortality impact of extreme winter temperatures. *Int J Biometeorol* 2005;49(3):179–183.
10. Hajat S, Armstrong B, Baccini M, Biggeri A, Bisanti L, Russo A, et al. Impact of high temperatures on mortality: is there an added heat wave effect? *Epidemiology* 2006;17(6):632–638.
11. Katsouyanni K, Trichopoulos D, Zavitsanos X, Touloumi G. The 1987 Athens heatwave. *Lancet* 1988;2(8610):573.
12. Kysely J. Mortality and displaced mortality during heat waves in the Czech Republic. *Int J Biometeorol* 2004;49(2):91–97.
13. Makie T, Harada M, Kinukawa N, Toyoshiba H, Yamanaka T, Nakamura T, et al. Association of meteorological and day-of-the-week factors with emergency hospital admissions in Fukuoka, Japan. *Int J Biometeorol* 2002;46(1):38–41.
14. McGregor GR. Winter North Atlantic Oscillation, temperature and ischaemic heart disease mortality in three English counties. *Int J Biometeorol* 2005;49(3):197–204.
15. Rusticucci M, Bettolli ML, de IA. Association between weather conditions and the number of patients at the emergency room in an Argentine hospital. *Int J Biometeorol* 2002;46(1):42–51.
16. Rogot E, Fabsitz R, Feinleib M. Daily variation in USA mortality. *Am J Epidemiol* 1976;103(2):198–211.
17. Sakamoto-Momiyama M. Changes in the seasonality of human mortality: a medico-geographical study. *Soc Sci Med* 1978;12(1D):29–42.
18. Nakaji S, Parodi S, Fontana V, Umeda T, Suzuki K, Sakamoto J, et al. Seasonal changes in mortality rates from main causes of death in Japan (1970–1999). *Eur J Epidemiol* 2004;19(10):905–913.
19. Bossema ER, van Middendorp H, Jacobs JW, Bijlsma JW, Geenen R. Influence of weather on daily symptoms of pain and fatigue in female patients with fibromyalgia: a multilevel regression analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(7):1019–1025.
20. Jamison R, Parris W. Weather patterns affect chronic pain: myth or reality? *Pain* 1990;5(Suppl):S292.
21. Shutty MS, Jr, Cundiff G, DeGood DE. Pain complaint and the weather: weather sensitivity and symptom complaints in chronic pain patients. *Pain* 1992;49(2):199–204.
22. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361–370.
23. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med* 2005;67(1):89–97.
24. Bunevicius A, Brozaitiene J, Stankus A, Bunevicius R. Specific fatigue-related items in self-rating depression scales do not bias an association between depression and fatigue in patients with coronary artery disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33(5):527–529.
25. Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, Bunevicius R. Diagnostic accuracy of self-rating scales for screening of depression in coronary artery disease patients. *J Psychosom Res* 2012;72(1):22–25.
26. Staniute M, Bunevicius R. Evaluation of Type D personality using the DS14 questionnaire. *Biological psychiatry and psychopharmacology* 2011;13:36–37.
27. MacCallum RC, Widaman KF, Zhang S, Hong S. Sample size in factor analysis. *Psychological Methods* 1999;4:84–89.
28. Velicer WF, Fava JL. Effects of variable and subject sampling on factor pattern recovery. *Psychological Methods* 1998;3:231–251.
29. Mazza M, Di Nicola M, Catalano V, Callea A, Martinotti G, Harnic D, et al. Description and validation of a questionnaire for the detection of meteoropathy and meteorosensitivity: the METEO-Q. *Compr Psychiatry* 2012;53(1):103–106.
30. Bolger N, Davis A, Rafaeli E. Diary methods: capturing life as it is lived. *Annu Rev Psychol* 2003;54:579–616.
31. Guedj D, Weinberger A. Effect of weather conditions on rheumatic patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49(3):158–159.
32. Basu R. High ambient temperature and mortality: a review of epidemiologic studies from 2001 to 2008. *Environ Health* 2009;8:40-069X-8-40.
33. Yan Y. Association between daily mortality and weather in Hong Kong. *The Internet Journal of Public Health* 2010;1(2).
34. Chen X, Cao Q, Liu C, Xu C. Research on meteorological conditions and their related diseases in Hefei, China. *Ann NY Acad Sci* 2008;1140:86–90.
35. Persinger MA. Mental processes and disorders: a neurobehavioral perspective in human biometeorology. *Experientia* 1987;43(1):39–48.
36. Spasova Z. The effect of weather and its changes on emotional state - individual characteristics that make us vulnerable. *Adv Sci Res* 2011;6:281–290.
37. Verhoef MJ, Rose MS, Ramcharan S. The relationship between chinook conditions and women's physical and mental well-being. *Int J Biometeorol* 1995;38(3):148–151.
38. Nkemdirim LC. Chinooks in Southern Alberta: some distinguishing nocturnal features. *J Climatol* 1986;6:593–603.
39. Denissen JJ, Butalid L, Penke L, van Aken MA. The effects of weather on daily mood: a multilevel approach. *Emotion* 2008;8(5):662–667.
40. Drane D, Berry G, Bieri D, McFarlane AC, Brooks P. The association between external weather conditions and pain and stiffness in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(7):1309–1316. Bruegger-Andersen T, Poenitz V, Staines H, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DWT. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2008;8:34.
41. Ai, AL, Wink, P, Shearer, M. Secular reverence predicts shorter hospital length of stay among middle-aged and older patients following open-heart surgery. *Journal of Behavioral Medicine* 2011;6:532–541.
42. Ai AL, Park C, Huang B, Rodgers W, Tice TN. Psychosocial mediation of religious coping: a prospective study of short-term psychological distress after cardiac surgery. *Pers Soc Psychol Bull* 2007;33:867–882

*Received 6 January 2014, accepted 31 March 2013*  
*Straipsnis gautas 2014-01-06, priimtas 2014-03-31*

# Somatoforminio sutrikimo diferencinė diagnostika. Klinikinis atvejis

## Differential diagnosis of somatoform disorders: a case report

Giedrė ŠEŠKEVIČIENĖ, Rima GUDAITYTĖ, Dainius PŪRAS, Algirdas JARAS

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Psichiatrijos klinika, Kaunas, Lietuva

### SANTRAUKA

Somatoforminių sutrikimų grupės pagrindinis požymis – nuolatiniai somatiniai simptomai, sukeltys pacientui stresą. Tačiau, nuodugniai ištyrus pacientą jokio sutrikimo paaiškinimo arba pagrindimo nerasta. Remiantis paciento skundais, būna sudėtinga įvardyti patofiziologinius mechanizmus, kurie dažniausiai kyla iš kelių organų arba sistemų. Diagnozuojant somatoforminį sutrikimą, svarbiausia diferencijuoti – išsakomų skundų priežastis, išsiaiškinti, ar tai somatinė ar psichikos liga, atsižvelgti į galimą simptomų ir sutrikimų komorbidiskumą. Somatinės arba neurologinės ligos dažnai pasireiškia polimorfine, psichiatrine simptomatika, o somatiniai simptomai pasireiškia laipsniškai. Ligos pradžioje somatinių simptomų galima neatpažinti ir įvertinti juos kaip psichiatrinę patologiją, t.y. nesant pakankamo organinio pagrindo, nustatoma somatoforminio sutrikimo diagnozė. Tiriant pacientus, vienu metu išsakančius somatinio, neurologinio ir psichiatrinio pobūdžio sutrikimus, būtina atidžiai surinkti ir įvertinti anamnezės duomenis, taip pat dėmesingai įvertinti paciento objektyvią psichinę ir somatinę būklę.

Aprašytas 60 metų paciento klinikinis atvejis atskleidžia somatoforminio sutrikimo ir retos neurologinės ligos – supranuklearinio paralyžiaus diferencinės diagnostikos sudėtingumą, vertinant pradinius ligos simptomus, ligos eigą bei gydytojo empatiškumą, atidumą paciento išsakomiems skundams ir kompetenciją diagnozuojant ir atliekant reikiamus papildomus tyrimus.

**Raktiniai žodžiai:** somatoforminis sutrikimas, diferencinė diagnostika, progresuojantis supranuklearinis paralyžius.

### SUMMARY

Somatoform disorders fall under the category of disorders characterized by persistent somatic symptoms that cause stress for a patient. After the completion of examination, no explanation for these complaints has been found. Based on the patient complaints, it is difficult to identify the pathophysiological mechanisms that often come from several organs or systems. In addition, differentiating the origin of complaints, the somatic comorbidity with somatoform disorders are to be considered. Somatic or neurological disease often starts with polymorphic, psychiatric and somatic symptoms and develops gradually. In the initial phase of the disease, somatic or neurological symptoms might not be diagnosed and identified as a mental pathology. In case there is lack of sufficient organic explanation, the diagnosis of somatoform disorder is commonly determined. When dealing with patients who have somatic or neurological and psychiatric complaints, it is significantly relevant to carry out the careful collection and assessment of anamnesis data as well as to attentively evaluate the objective mental and somatic state of the patient.

Clinical case of a 60 years old patient shows somatoforms disorder and rare neurological disease: supranuclear palsy; reflects the difficulties of differential diagnosis in assessing initial symptoms and the process of the disease; the physician empathy, careful and attentive evaluation of patient complaints, new examinations and test results.

**Keywords:** somatoform disorders, differential diagnosis, Supranuclear palsy (supranuclear paralysis).

### IVADAS

Somatoforminių sutrikimų grupės pagrindinis požymis – nuolatiniai somatiniai simptomai, keliantys pacientui stresą. Dėl šios priežasties pacientai kreipiasi į gydytojus dėl sveikatos patikros. Tyrimų rezultatai tokiais atvejais jokios patologijos nerodo arba rasti pokyčiai neatitinka išsakytų simptomų [1].

Diagnozuojant somatoforminį sutrikimą, svarbiausia ir sudėtingiausia diferencijuoti išsakomų sutrikimų priežastis ir nustatyti, ar tai somatinė, ar psichikos liga. Dažnai pacientai, besiskundžiantys įvairaus pobūdžio sunkiai organinei patologijai būdingais ir žinomais etiopatogenetiniais mechanizmais paaiškinamais simptomais, būna tikras iššūkis gydančiam gydytojui [2].

Somatoforminių sutrikimų diagnostinė kategorija yra tiek Lietuvoje naudojamoje Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtojo pataisyto ir papildyto leidimo, Australijos modifikacijos (TLK 10 AM),

tiek Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovo penktajame leidime (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*) [1, 3].

Somatoforminio sutrikimo etiologija aiškinama biopsichosocialiniu požiūriu – daugybė veiksnių gali sąlygoti šios ligos pasireiškimą [4]. Šis sutrikimas dažnesnis besivystančiose šalyse ir būdingas žmonėms, gaunantiems mažesnes pajamas. Biologiniai, genetiniai veiksniai nėra iki galo ištirti, tačiau mokslinių tyrimų duomenys rodo nespecifinius pokyčius: proprioreptorių padidėjusį jautrumą, pakitusį autonominės nervų sistemos atsaką, perfuzijos pokyčius smegenyse. Taip pat svarbūs sutrikimo vystymuisi psichologiniai veiksniai: jautrumas, dirglumas, įtaigumas, antrinės naudos, psichologinio palaikymo siekis, aleksitimijos požymiai, kai pacientai nesugeba atpažinti ir išreikšti savo jausmų [4, 5]. Pacientai išreiškia stiprų nepasitenkinimą medicinos įstaigomis (sena aparatūra, nekvalifikuotas personalas ir tt.), nusivylę ir nusiteikę

**Adresas susirašinėti:** Giedrė Šeškevičienė, LSMUL KK Psichiatrijos klinika, Eivenių g. 2, Kaunas, El. paštas: giedre.sesk@gmail.com

pesimistiškai dėl sveikatos pagerėjimo [4].

Taip pat pastebimas psichiatrinų simptomų (įtampa, nerimas, miego sutrikimai) arba sutrikimų (depresinio sutrikimo, generalizuoto nerimo sutrikimas) komorbidiškumas su somatoforminiu sutrikimu [6]. Pacientų gyvenimo anamnezėse dažnos „komplikuotos istorijos“, nepriežiūra, išnaudojimas, smurtas, prievarta, netektys, stresas [4].

Kartu negalima pamiršti, kad pacientams nustatyta somatoforminio sutrikimo diagnozė nepaneigia galimos naujos somatinės ligos [7]. Somatinės arba neurologinės ligos dažnai pasireiškia polimorfine, psichiatrine simptomatika, o somatiniai simptomai vystosi laipsniškai, todėl ligos pradžioje somatinių simptomų galima neatpažinti bei įvertinti juos kaip psichiatrinę patologiją, taigi, nesant pakankamo organinio pagrindo, nustatoma somatoforminio sutrikimo diagnozė. Atsiradus abejonių dėl somatoforminio sutrikimo diagnozės, būtina patikslinti diagnozę bei sutrikimų kilmę. Gydytojas privalo išlikti budrus ir prisiminti, kad organinė, somatinė, neurologinė, netgi genetinė patologija gali pasireikšti psichikos sutrikimų simptomatika [7].

### KLINIKINIS ATVEJIS

60 metų pacientas 2010 m. lapkričio mėnesį buvo hospitalizuotas į LSMU Kauno klinikų (LSMUL KK) Neurologijos kliniką. Jau pusę metų pacientą vargino bendras silpnumas, galvos svaigimas, dvejinimasis akyse, akių skausmai, trūkčiojimai burnoje, gerklėje, kartais dešinės rankos trūkčiojimas. Dėl šių sutrikimų pacientas buvo tirtas Alytaus apskrities ligoninėje, kur nustatytas praeinantis smegenų išeminis priepuolis. Skirta smegenų kraujotaką gerinamojo vaisto vinpocetino 30 mg per parą, antitrombozinio vaisto aspirino 100 mg per parą. Būklė pagerėjo tik iš dalies. Išliekant minėtiems sutrikimams, pacientas buvo hospitalizuotas ištyrimui ir diagnozės patikslinimui į LSMUL KK Neurologijos kliniką. Konstatuoti riboti akių judesiai žemyn, užpakalinės ryklės sienelės refleksio išnykimas. Kitų patologinių pokyčių somatinės ir neurologinės būsenos vertinimo metu nenustatyta. Iš paciento anamnezės sužinota, kad jis jau devynerius metus serga opiniu kolitu, reguliariai vartoja žarnyno uždegimams ligoms gydyti skirtą medikamentą mesalaziną (veiklioji medžiaga sulfasalazinas) 1000 mg per parą, dėl šios ligos nustatytas neįgalumas. Prieš 30 metų operuota dvylikapirštės žarnos opa (dėl perforacijos). Pacientas apie 30 metų rūko, surūko 20 cigarečių per dieną. Neurologų nustatyta preliminari praeinančio smegenų išemijos priepuolio vertebrobasiliniame baseine diagnozė, gydymui skirta aspirino 100 mg per parą, tęstas gydymas mesalazinu. Gydymo Neurologijos klinikoje metu pacientas skundėsi pablogėjusiu miegu, stiprėjančiu nerimu, įtampa. Minėtų sutrikimų korekcijai skirta benzodiazepino diazepamą 10 mg per parą. Tolesniame tyrimų plane diagnozei patikslinti numatyta atlikti bendrąjį kraujo tyrimą, skydliaukės hormonų kiekio kraujyje tyrimą, elektrokardiogramą, ultragarsinį (UG) kaklo kraujagyslių tyrimą, skydliaukės UG tyrimą, fibroezof agogastroduodenoskopiją, krūtinės ląstos rentgenogramą bei galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografiją (MRT). Tyrimų rezultatai aptarti su endokrinologu, ausų, nosies, gerklės gydytoju bei otoneurologu. Nei atliktuose tyrimuose, nei konsultantų išvadose reikšmingų pokyčių nenustatyta. Išliekant minėtiems sutrikimams, nesant objektyvių organinės patologijos duomenų, pacientui skirta psichiatro konsultacija

ir, įtariant somatoforminį sutrikimą, perkeltas tolesniam gydymui į Psichiatrijos kliniką.

Vertinant paciento psichinę būseną, konstatuota įtampa, nerimastingumas, dirglumas, minėti trūkčiojimai įvertinti kaip senestopatinio pobūdžio jutimai. Paciento dėmesys buvo sutelktas į varginančius simptomus, vargino nemiga, nuotaika slogi, visas dėmesys sutelktas į nemalonius pojūčius veido srityje, todėl nebuvo noro jokiai veiklai. Psichologinis emocijų tyrimas parodė aukštą nerimo lygį. Apibendrinus paciento skundus, anamnezės, klinikinių tyrimų ir psichologinio tyrimo duomenis bei psichinę būseną, nustatyta somatoforminio sutrikimo diagnozė. Gydymui skirta psichofarmakoterapija: haloperidolio tabletėmis 5 mg per parą nemalonių trūkčiojimų veido srityje korekcijai, carbamazepino iki 250 mg per parą – nuotaikos stabilizavimui ir Clonazepamas, 2 mg per parą – nerimo, įtampos, miego korekcijai. Gydymo metu pastebėta teigiama simptomų dinamika: sumažėjo nerimas, įtampa, nemalonūs pojūčiai veide, pagerėjo miegas. Po aštuonių dienų pacientas išrašytas į namus, rekomenduota tęsti skirtą gydymą ir ambulatoriškai lankytis pas psichiatrą.

Praėjus trims mėnesiams, 2011 m. kovo mėnesį pacientas pakartotinai hospitalizuotas į LSMUL KK Psichiatrijos kliniką dėl labai pablogėjusios psichinės būsenos: sustiprėjo nerimas, įtampa, dirglumas, bloga nuotaika, atsinaujino stiprūs veido raumenų, gerklės trūkčiojimai, taip pat pablogėjo regėjimas, atsirado skausmų akiduobėse. Paciento psichinė būseną pradėjo blogėti praėjus savaitei nuo išrašymo iš stacionaro, taip pat išryškėjo koordinacijos sutrikimai – namuose sėdėdamas nukrito nuo kėdės.

Skyriuje pacientas sėdėjo susigūžęs, palenkęs ir rankomis susiėmęs galvą. Aiškino, kad taip mažėja trūkčiojimai ir skausmas. Buvo matomi nevalingi veido raumenų trūkčiojimai. Kūno judesiai sulėtėję, pacientas kalbėjo lėtai, į klausimus atsakinėjo po pauzės, pavieniais žodžiais. Mąstymas lėtas, emocijos prislopintos, veidas hipomimiškas. Nuotaika slogi, dominuoja pesimistinis ateities įsivaizdavimas, nusivylimo jausmas, žymiai susiaurėjęs interesų ratas. Sunki dėmesio koncentracija, visas dėmesys sutelktas į blogą savijautą. Vertinant pažintines funkcijas trumpu Protinės būklės vertinimo tyrimu (*Mini Mental State Examination (MMSE)*), nustatyti 22 balai, atitinkantys lengvo laipsnio pažintinių funkcijų sutrikimą. Psichologinio tyrimo metu taip pat išryškėjo padidėjęs nerimas bei vidinė įtampa, taip pat organiniam smegenų pažeidimui būdingi pokyčiai – sulėtėjęs mąstymas, pablogėjusi dėmesio koncentracija. Paciento būklė įvertinta kaip organinė depresija. Dėl regėjimo sutrikimų ir skausmų akiduobėse rekomenduota neurookulisto konsultacija, kurios metu įtarta oftalmoplegija. Siekiant paneigti arba patvirtinti navikinį darinį, rekomenduota atlikti akiduobių UG, iširti abiejų akių retrobulbarinius tarpus, tačiau tyrimo metu patologinių darinių akiduobėse nerasta. Atlikus transkranijinį UG tyrimą nustatytas abipusiai padidėjęs signalo intensyvumas juodosios medžiagos (*Substantia nigra*) projekcijoje, kituose baziniuose ganglijuose pokyčių nerasta. Neurologo konsultacijos metu, apibendrinus klinikinį vaizdą (išryškėjęs ekstrapiramidinio tipo nugaros raumenų tonuso padidėjimas, koordinacijos sutrikimai, posturalinis nestabilumas, sutrikę akių obuolių judesiai, pažintinių funkcijų susilpnėjimas, veido hipomimija) ir objektyvių tyrimų duomenimis (pokyčiai juodosios medžiagos srityje), nustatyta pagrindinė neurologinė diagnozė: supranuklearinis paralyžius

(Paralysis supranucleare).

Gretutinio psichikos sutrikimo – organinės depresijos gydymui skirta antidepresantų kartu su trumpo veikimo benzodiazepiniais nemigai gydyti. Pacientui skirtas tolimesnis ambulatorinis gydymas psichiatruvi prižiūrint, rekomenduota tęsti simptominių gydymą depresinės simptomatikos korekcijai. Praėjus vieneriems metams, dėl progresuojančios neurologinės patologijos ir ryškėjančio pažintinių funkcijų sutrikimo, pacientui nustatyta demencijos diagnozė.

### DISKUSIJA

Aprašytas klinikinis atvejis, kai pacientui ligos pradžioje buvo nustatyta somatoforminio sutrikimo diagnozė. Vėliau, ryškėjant ir progresuojant simptomams bei atlikus papildomus tyrimus, diagnozė patikslinta ir nustatyta reta neurologinė liga – progresuojantis supranuklearinis paralyžius (PSP), dar vadinamas Steel – Richardson – Olszewski sindromu.

PSP – tai palaiptai progresuojanti, degeneracinė liga, kuri pažeidžia smegenų kamieną ir pamato nervinius mazgus. Specifinių PSP žymenų nėra, todėl liga diagnozuojama remiantis paciento skundais, anamneze bei klinikinio tyrimo duomenimis [8]. Pirmieji simptomai dažniausiai būna nespecifiniai ir sunkiai diferencijuojami: nuovargis, galvos skausmas arba svaigimas, sąnarių skausmai, depresinė simptomatika. Greta gali pasireikšti pažintinių funkcijų susilpnėjimo požymiai: sulėtėjęs mąstymas, sunkumai planuojant kasdienę veiklą, lengvi atminties sutrikimai bei apatija [9]. Pacientus tenka stebėti metus ir ilgiau, kol išryškėja būdingas sindromas, susidedantis iš supranuklearinės oftalmoplegijos, pseudobulbarinio paralyžiaus, ataksinės distonijos. PSP veiksmingo gydymo nėra, medikamentai skiriami pagal vyraujančius simptomus. Ligos metu progresuoja disfagija, dizartrija. Vidutinis išgyvenamumas – devyneri metai. Ligoniai miršta nuo komplikacijų (nejudrumo, aspiracijų) [10]. PSP dažniausiai klaidingai diagnozuojamas kaip ankstyvosios stadijos Parkinsono liga arba dėl atminties suprastėjimo, asmenybinių pokyčių klaidingai nustatoma depresijos arba demencijos diagnozės [9]. Diagnozuojant sutrikimą, svarbiausia atpažinti ankstyvą eisenos sutrikimą bei fiksuotus akių judesius [10].

Sunkumai, diagnozuojant šį sutrikimą, išryškėjo ir šiuo klinikinio atveju. Ligos pradžioje pasireiškė tik nespecifiniai, pavieniai simptomai: pacientą vargino bendras silpnumas, galvos svaigimas, dvejinimasis akyse, akiduobių skausmas, trūkčiojimai burnoje, gerklėje. Tačiau, atlikus numatytus tyrimus, jokių žymesnių specifinių pokyčių nerasta. Pirmosios psichiatro konsultacijos metu nespecifiniai požymiai – skausmai ir trūkčiojimai buvo įvertinti kaip senestopatinio pobūdžio simptomai, o nediagnozavus organinės patologijos, nustatyta somatoforminio sutrikimo diagnozė. Progresuojant ligai, per kelis mėnesius sustiprėjo nespecifiniai simptomai bei išryškėjo psichikos sutrikimo – organinės depresijos simptomatika.

Aprašyto klinikinio atvejo pavyzdys rodo gydytojo empatiškumą, atidumą pacientui, jo skundams, anamnestinių duomenų tikslinimui ir vertinimui bei kompetenciją, diferencijuojant somatoforminį sutrikimą su įtarta neurologinė patologija.

Literatūroje aprašomi panašūs atvejai ir nurodomi PSP ir somatoforminio sutrikimo diferencinės diagnostikos sunkumai. I. Wettach ir kt. (2011) aprašė klinikinį atvejį, kai į medikus

dėl nespecifinių sutrikimų – sustiprėjusio galvos svaigimo, griuvimų, šešerius metus varginančio sauso kosulio kreipėsi 65 metų pacientė. Atlikus diagnostinius tyrimus, reikšmingų organinių pokyčių nerasta, o dėl išliekančių negalavimų, įtarus somatoforminį sutrikimą, pacientei skirtas tolimesnis gydymas psichosomatikos skyriuje. Vėliau, tikslinant diagnozę ir atliekant išsamų neurologinės būklės įvertinimą, nustatytas okulomotorinis paralyžius ir posturalinis nestabilumas, o MRT nustatyta vidurinių smegenų atrofija. Remiantis šiais kriterijais buvo diagnozuotas PSP. Autorių išvadose rekomenduojama ypač atidžiai ištirti pacientus, turinčius somatinių ir psichiatrinių simptomų bei prisiminti, kad neurologinis smegenų pažeidimas pirmiausia gali pasireikšti somatoforminio sutrikimo simptomatika [7].

Literatūros duomenimis, pakankamai dažnai kartu su somatoforminiu sutrikimu diagnozuojami ir kiti psichikos sutrikimai: afektiniai ir nerimo sutrikimai (39 proc.), asmenybės sutrikimai (37 proc.), psichoaktyviųjų medžiagų vartojimas (19 proc.) [6]. Greta somatoforminio sutrikimo dažniausiai nustatomos ir šios somatinės ligos: širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, judamojo aparato ligos, virškinimo sistemos ligos, buvusios arba esamos onkologinės ligos [6].

G. Inczedy – Farkas ir kt. (2011) aprašomas klinikinis atvejis taip pat atskleidžia somatoforminio sutrikimo diferencinės diagnostikos sunkumus, trukusius keletą dešimtmečių. Penkiasdešimtmetė pacientė tris dešimtmečius buvo stebima, tiriama ir gydoma dėl įvairių besikeičiančių ir nespecifinių simptomų: bendro silpnumo, nuovargio, galvos skausmų ir svaigimo, pykinimo, klausos sutrikimo, praeinančio dešinės rankos paralyžiaus. Minėti simptomai pacientę pradėjo varginti nuo 20 metų po patirtų dviejų autoavarijų ir buvusių trauminių galvos smegenų sukrėtimų. Tuo metu jos būklė įvertinta kaip liekamieji reiškiniai po patirtų traumų. Praėjus 10 metų, pacientė vėl kreipėsi į gydytojus dėl bendro silpnumo, nuovargio, progresuojančio klausos sutrikimo bei dešinės rankos paralyžiaus epizodo. Tačiau organinės – neurologinės priežasties nenustatyta, skirtas simptominis gydymas, vitaminoterapija, kineziterapija ir dešinės rankos raumenų elektrostimuliacija. Gydymo metu būklė pagerėjo tik iš dalies. Dar po 10 metų 40 metų pacientė vėl kreipėsi dėl tebevarginančių nespecifinių simptomų, ypač bendro silpnumo ir nuovargio. Neradus organinės, neurologinės arba somatinės priežasties, pacientei skirta psichiatro konsultacija ir nustatyta somatoforminio sutrikimo diagnozė. Tačiau po kelerių metų, ryškėjant neurologinėi simptomatikai: rankų drebjimui, progresuojant apraksijai, pacientei atlikti galvos smegenų vaizdiniai tyrimai, kurių metu išryškėjo bazalinių ganglijų kalcifikatai, abipusė periventrikulinė išemijos zona, dauginiai demielinizuojantys pažeidimai pakaušio srityje, frontalinėje skiltyje bei aplink šoninius skilvelius. Toliau pacientei atlikti nuodugnūs išsamesni neuroimunologiniai ir genetiniai tyrimai ir nustatyta genetinė mitochondrijų disfunkcija – MELAS sindromas (*Mitochondrial encephalopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes*), kuriam būdinga mitochondrinė encefalopatija, laktacinė acidozė bei trumpalaikės smegenų išemijos epizodai. Vertinant pacientės psichikos būklę, kaip ir mūsų aprašytu atveju, nustatyta gretutinio psichikos sutrikimo – organinės depresijos diagnozė [11].

Šis pavyzdys taip pat rodo, kokia paini ir klaidinga gali būti somatoforminio sutrikimo bei somatinių, neurologinių, netgi

genetinių ligų diferencinė diagnostika. Pacientai skundžiasi nespecifiniais simptomais, t.y. bendru silpnumu, nuovargiu, tuo tarpu specifiniai neurologiniai simptomai progresuoja lėtai. Klaidingai nustačius somatoforminio sutrikimo diagnozę, pacientas ilgus metus gali nesulaukti gydytojų dėmesio bei reikiamų tyrimų, tikslios diagnozės ir gydymo [11].

Pats somatoforminis sutrikimas nėra retas, jis diagnozuojamas moterims – nuo 0,2 iki 2,0 proc., o vyrams mažiau nei 0,2 proc. Idiopatinius fizinius simptomus išsako nuo 20 iki 80 proc. visų gydymo įstaigose apsilankiusiųjų [12]. Dažniausiai šie pacientai tiriami šeimos gydytojų ir nuo 1 iki 5 proc. šių pacientų diagnozuojamas somatizacinis sutrikimas [13]. Taip pat nustatyta, kad somatoforminis sutrikimas labiausiai paplitęs psichikos sutrikimas tarp gydytojo neurologo pacientų [14].

Somatoforminiai sutrikimai yra tarsi sankirta tarp fizinių (somatinių) ir psichikos sutrikimų, todėl jų diferencinės

diagnostikos gairės turi būti orientuotos į specialistų bendradarbiavimą ir nuodugnų paciento ištyrimą [4]. Gydant pacientą, sergantį somatoforminiu sutrikimu, išlieka svarbus gydančio psichiatro budrumas ir atidumas paciento išsakomiems negalavimams, jų intensyvumui ir pokyčiams. Diferencijuojant sutrikimų kilmę, visada reikia prisiminti somatinių ir somatoforminių sutrikimų komorbidiškumą [15]. Pacientams, turintiems ir somatinio arba neurologinio, ir psichiatrinio pobūdžio simptomų, būtinas išsamus anamnestinių duomenų surinkimas, įvertinimas, taip pat objektyvus psichinės ir somatinės būklių įvertinimas [7]. Gydymui būtina sąlyga – geras, pagarbus, gydančio gydytojo ryšys su pacientu, glaudus, gydytojo ir paciento bendradarbiavimas, psichoedukacija, psichoterapija, medikamentinis gydymas (antidepresantai, benzodiazepinai, antipsichotikai, prieštraukuliniai), tarpdisciplininis požiūris [4].

#### LITERATŪROS SĄRAŠAS :

1. TLK 10 AM sisteminis ligų sąrašas.
2. Kapfhammer HP. Somatoform disorders. Clinical evidence, etiology, pathogenesis, and therapy. *Nervenarzt*, German ;79(1):99–115.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. American Psychiatric Association; 2013.
4. Escobar JI. Somatoform Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA., Ruiz P, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:1(15), pp. 1931–1948.
5. Gatchel RJ. Comorbidity of chronic pain and mental health disorders: the biopsychosocial perspective. *American Psychologist Journal* 2004;59(8):795–805.
6. Smith GC, Clarke DM, Handrinos D, Dunsis A, McKenzie DP. Consultation-Liaison Psychiatrists' Management of Somatoform Disorders. *Psychosomatics* 2000;41(6):481–489.
7. Wettach I, Junne F, Schäffeler N, Krüger R, Sammet I, Zipfel S, Teufel M. Somatoform disorder or neurological syndrome? Complex mental and movement disorder and autonomic dysfunction in a 65-year-old patient - Case 1/2011. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136(3):86.
8. Rajput A, Rajput AH. Progressive supranuclear palsy: clinical features, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 2001;18(12):913–925.
9. Eggenberger ER, Clarke D. Progressive Supranuclear Palsy. [Internet]. 2013 [updated 2013 Jul 15; cited 2013 Sep 9]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1151430-overview>
10. Morris HR, Wood NW, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewskidisease). *Postgrad Med Journal* 1999;75:579–584.
11. Inczedy-Farkas G, Remenyi V, Meszaros A, Gal A, Blasko G, Berezna B, Molnar M J. MELAS syndrome mimicking somatoform disorder. *Central Europ Journal Med* 2011; 6:758–761.
12. Oyama O, Paltoo C, Greengold J. Somatoform disorders. *American Family Physician* 2007;76(9):1333–1338.
13. Mayou R, Phil M, Kirmayer LJ, Simon G, Kroenke K, Sharpe M. Somatoform Disorders: Time for a New Approach in DSM-V. *American Journal of psychiatry* 2005;162:847–855.
14. Fink P, Hansen M, Sondergaard SL. Somatoform Disorders Among First-Time Referrals to a Neurology Service. *The Academy of Psychosomatic Medicine*. 2005;46(6):540–548.
15. Kirmayer LJ, Robbins JM, Paris J. Somatoform disorders: personality and the social matrix of somatic distress. *Journal of abnormal psychology*. 1994;103(1):125–136.

*Received 04 September 2013, accepted 24 March 2014*  
*Straipsnis gautas 2013-09-04, priimtas 2014-03-24*

# Arterial blood pressure and heart rate responses to mental stress in real life conditions

## Arterinio kraujo spaudimo ir pulso reakcija į natūraliomis sąlygomis patiriamą stresą

Julius BURKAUSKAS, Gintarė KAZLAUSKĖ, Laima SAPEŽINSKIENĖ

Behavioral Medicine Institute, Lithuanian University of Health Sciences, Palanga, Lithuania

### SUMMARY

**Introduction.** Acute psychological stress has a direct physiological impact which affects arterial blood pressure (BP) and heart rate (HR).

**Aim of the study.** This study aims to find out how stress evoked in real life conditions affects BP and HR.

**Materials and methods.** The study involved 10 subjects (7 women and 3 men) who gave a speech at the annual conference at the Lithuanian University of Health Sciences Behavioral Medicine Institute in Palanga, Lithuania. BP and HR were measured before the start of the conference, during the stressful situation (the speech in front of the audience) and during the recovery phase (10 minutes period following the speech). Independent comparative analysis for BP and HR measures within-different phases of the study was done using Friedman's test. Between-phases comparisons were made with the Wilcoxon's test. Spearman's correlation analysis was used to assess the relationship between age, body mass index and the percentage rise in systolic and diastolic BP and HR measures from the baseline to the peak.

**Results.** We found that BP and HR parameters changed significantly during experiment, reaching the peak during the first minute of the speech, which was significantly different from the BP and HR parameters during all other stages of the study, including the time before the conference began, during the last minutes of the speech, and during the recovery phase after finishing the speech.

**Conclusions.** Public speech at the conference produces significant cardiovascular reactions such as increase in BP and HR, especially during the first three minutes of the presentation.

**Key words:** Arterial blood pressure, heart rate, stress.

### SANTRAUKA

**Įvadas.** Ūmus psichologinis stresas veikia arterinį kraujo spaudimą (AKS) ir pulsą (P).

**Tyrimo tikslas.** Ištirti, natūraliomis sąlygomis patiriamo streso poveikį AKS ir P.

**Tyrimo medžiaga ir metodai.** Tyrime dalyvavo 10 žmonių (7 moterys ir 3 vyrai), kurie skaitė pranešimus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos instituto metinėje konferencijoje Palangoje, Lietuvoje. AKS ir P buvo matuojami konferencijos pradžioje; stresinės situacijos – pranešimo prieš auditoriją skaitymo ir atsigavimo po streso metu. AKS ir P skirtumams tyrimo etapų metu nustatyti buvo naudojamas Friedman testas. AKS ir P reikšmių, skirtingų tyrimo etapų metu, palyginimui buvo taikytas Wilcoxon testas priklausomoms imtims. Spearman koreliacija naudojama nustatyti ryšiui tarp amžiaus, kūno masės indekso ir sistolinio, diastolinio AKS, P parametrų procentinio pakilimo (nuo pradinės išėties rodiklių iki piko).

**Rezultatai.** Tyrimo metu buvo išsiaiškinta, kad AKS ir P parametrų pikas pirmąją pranešimo minutę reikšmingai skyrėsi nuo AKS ir P parametrų kitu tyrimo laiku – t.y. ramybės periodu prieš konferenciją; paskutinėmis pranešimo skaitymo minutėmis ir atsigavimo periodu; t.y. pabaigus skaityti pranešimą.

**Išvados.** Konferencijos dalyviams pirmą pranešimo minutę (stresinės situacijos metu) AKS ir P reikšmingai padidėjo lyginant su kitais tyrimo etapais.

**Raktažodžiai:** Arterinis kraujo spaudimas, pulsas, stresas.

### INTRODUCTION

Stress can be defined as the cognitive processing of uncontrollable and/or unpredictable events expressed in behavioral and physiological reactions [1]. Long-term stressful experiences elicit, or promote, functional and somatic disturbances in the gastrointestinal, immunological, muscular – skeletal, emotional, and particularly in the autonomic functioning [2].

Acute psychological stress directly affects arterial blood pressure (BP) and heart rate (HR) [3, 4]. Increases in stress-induced BP are related to the activation of autonomic and neuroendocrine systems which subsequently lead to changes

in HR and peripheral vascular resistance [5, 6]. Stress induced physiological reactions determines the metabolic changes necessary for an individual's adaptive response to stress – "fight or flight" mode [7]. Often individuals tend to react to stress with excessive increase in BP, which exceeds the BP needed to maintain typical adjustment reactions [8]. Such a BP reactivity increases a risk of hypertension [9, 10], stroke [11], atherosclerosis [12] heart disease [13, 14] and mortality rate [15]. Furthermore, BP response to stress may be associated with an individual's sociodemographic profile such as gender, age and socio-economic status [16]. Additional findings suggested a link between BP and Body Mass Index (BMI) [17, 18].

**Adresas susirašinėti:** Julius Burkauskas, Behavioral Medicine Institute, Lithuanian University of Health Sciences, Vydūno Str. 4, Palanga 5720, Lithuania, E-mail: julius.burkauskas@ismuni.lt

Most of the studies attempting to clarify stress induced changes in BP have been carried out in laboratory settings. The most common laboratory methods used to evaluate reactivity to stress are the Cold Pressor Test (CPT) and the Trier Social Stress Test (TSST) [6]. The CPT measures autonomous stress reactions in response to physiological stimulus [19, 20]. The TSST method uses emotional stimuli, specifically, a simulated interview for a job as a social stressor. TSST is a useful test to measure the reaction to social stress in individuals through its ability to induce autonomous stress reactions [21, 22, 23]. Our recent study [24] has replicated well known phenomenon on effects of social stress on BP and HR during the interview for a job and recovery time, as described by other authors [23, 25].

In sum, stress moderated in laboratory conditions can cause relevant physiological changes in BP and HR. However, it is important to understand how stress evoked in natural setting affects BP and HR. We aimed to determine BP and HR reactivity to stress induced in natural conditions by giving public speech.

### MATERIALS AND METHODS

The study was performed in Lithuanian University of Health Sciences Behavioral Medicine Institute during IX<sup>th</sup> Annual Conference on 22 January 2010. All speakers agreed to participate and were included in the study. Each speaker's height and weight were measured before the study. Body weight (in kilograms) and height (in meters) were measured in a standing position. When weighing and measuring height, participants were asked to remove their shoes and outdoor clothing. BMI was calculated according to the formula – weight(kg)/height(m)<sup>2</sup>. Age and gender characteristics of the participants were also recorded.

All subjects were familiarized with the test procedure. The protocol was drawn up, according to the TSST protocol [26]. The emotional stressor was the participant's speech in front of the audience. The study consisted of three phases – preparation (1 hour), stress (10 minutes), and recovery (10 minutes). BP and P were measured in all three phases. BP and HR were measured using the "Oscar 2" device, developed in by SunTech Medical, Inc NC, USA.

During the preparation period, one measure of BP and HR was taken 1 hour before conference. During the stress phase,

BP and HR were measured for the first minute of the speech (once the participant was in front of the audience) and then again for the 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup>, and 10<sup>th</sup> minute. During recovery phase, which was considered 10 minutes after the speech, BP and HR were measured once.

### STATISTICAL ANALYSIS

Analysis of the data was performed using the statistical package STATISTICA version 7.0, developed by StatSoft. The data used was not normally distributed according to Kolmogorov-Smirnov test. Therefore, continuous data are provided as median and range. Considering this and a small sample size, ranked statistical criteria were chosen; Independent comparative analysis for BP and HR measures within-different phases of the study was done using Friedman's test. Wilcoxon's test was used to compare differences between the systolic and diastolic BP and HR parameters during the speech in front of the audience for the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup>, and 10<sup>th</sup> minute and recovery time. The Δmax% record for systolic and diastolic BP and HR measures was computed to measure the percent of the rise in systolic and diastolic BP and HR during their peak as compared to the baseline measure (1 hour before the conference). Spearman's correlation analysis was used to assess the relationship between Δmax% and age, and BMI.

### RESULTS

The study involved 10 speakers (3 men and 7 women); median age, 40 years (min. 33, max. 51), height, 1.72m (min. 1.63, max. 1.86); weight, 70kg (min. 58, max. 92), and BMI, 24.8 kg/m<sup>2</sup> (min. 20.7, max. 31.8).

There were significant changes in systolic BP during the study (p<.01). Systolic BP was significantly higher during the speech as compared to preparation and recovery phases, being highest at the first minute of the speech (Fig. 1). During the study significant changes were also observed in participants' diastolic BP (p<.01). Diastolic BP was also significantly higher during the speech as compared to preparation and recovery phases, being highest at the 3<sup>rd</sup> minute of the speech (Fig. 2). Similarly, during the study significant changes were detected in participants' HR (p<.01). HR was significantly higher during the speech as compared to preparation and recovery phases,

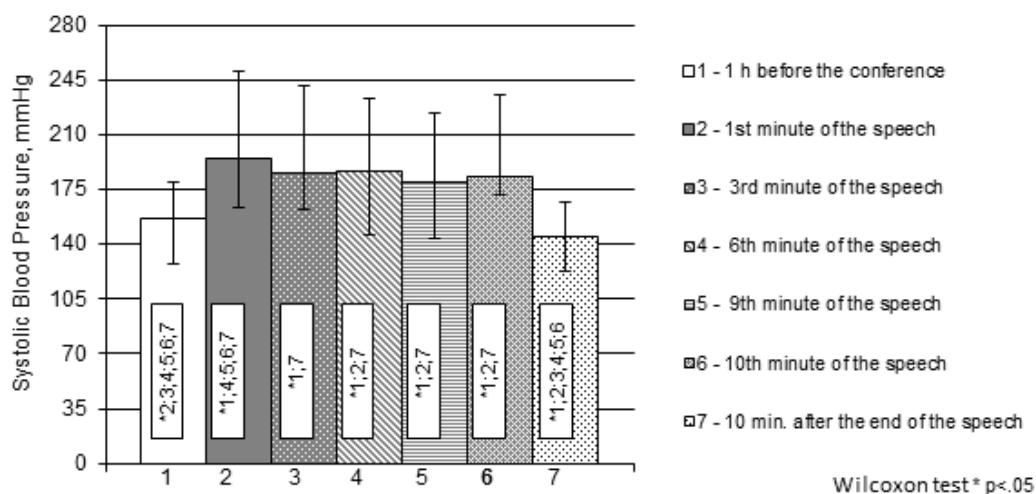


Fig. 1. Median and range of systolic blood pressure in ten conference speakers (Friedman test, p<.01)

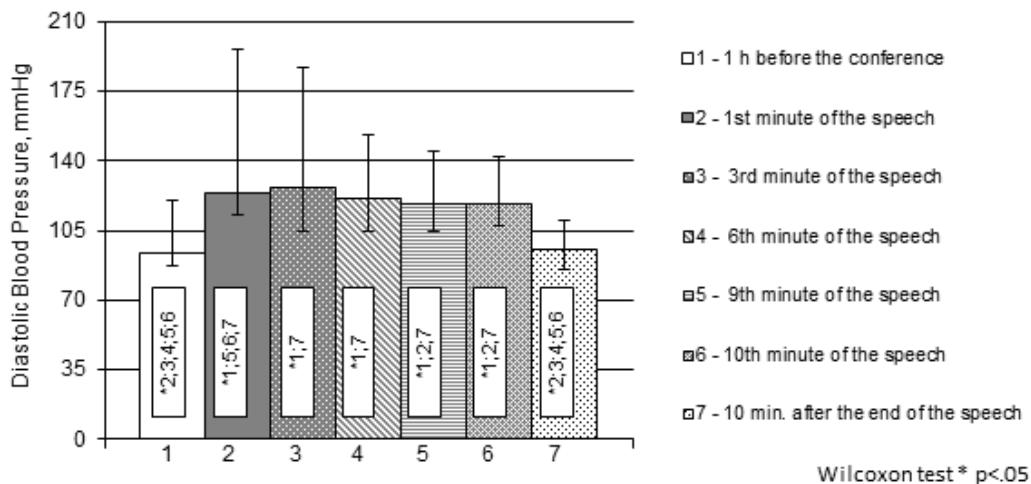


Fig. 2. Median and range of diastolic blood pressure in ten conferencespeakers (Friedman test,  $p < .01$ )

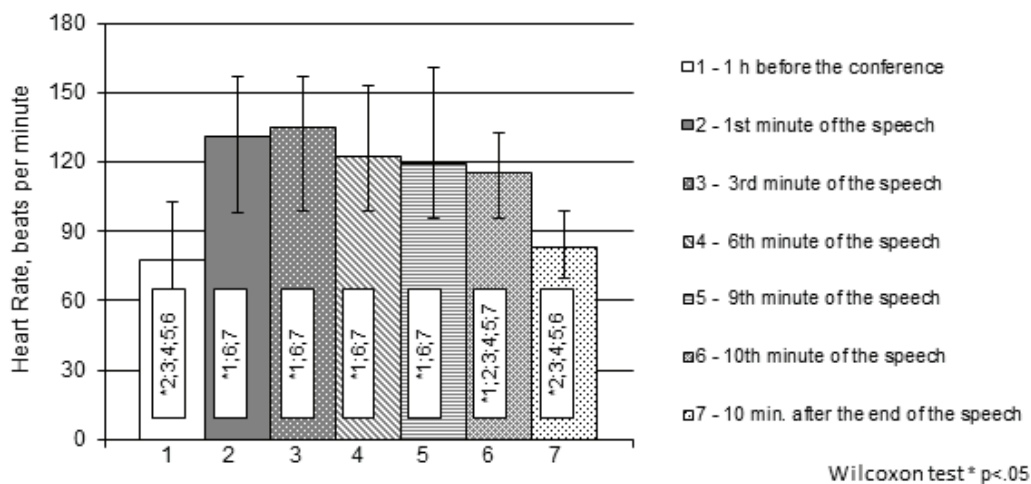


Fig. 3. Median and range of heart rate in ten conference speakers (Friedman test,  $p < .01$ )

being highest at the 3<sup>rd</sup> minute of the speech (Fig. 3).

There was a strong negative association between diastolic BP  $\Delta$ max% and participants BMI ( $p = .02$ ;  $r = -.71$ ), while systolic BP and HR  $\Delta$ max% were not correlated with age or BMI ( $p > .05$ ).

**DISCUSSION**

We found that participants' delivering the speech during the conference experience stress induced in natural condition evident by increased BP and HR. During the study significant changes were observed in participants' systolic and diastolic BP, HR. In the time curve, systolic BP peak significantly during the 1<sup>st</sup> minute of the speech in front of the audience while diastolic BP and HR reach their highest value during the 3<sup>rd</sup> minute. The observed BP and HR values for these peaks period differ significantly from the BP and HR measurements obtained in other phases of the study i.e. the preparation phase before the conference, the stress period when participants gives a speech in front of the audience (3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup> minute), and the recovery period (10 minutes after the speech).

In comparison with other authors' data presented on BP and HR stress measures in CPT study [19, 20] as well as in TSST

studies [23, 24] our study results showed slightly higher BP and HR measures during all three phases of the study. Higher BP is characterized as typical for older individuals with a larger weight and BMI [27]. Furthermore, participants in our study were older, had a higher weight and BMI than in other studies [20, 23, 24]. Negative association of participants BMI and percentage diastolic BP rise from baseline to the peak moment was along the lines of the study investigating 234 patients with metabolic syndrome [18]. These findings contradicted the findings of 1897 men cohort study [17], consequently requires further investigation especially in larger samples of healthy subjects experiencing stress in real life conditions.

In laboratory studies no differences were found when comparing psychological and physical stress effects on BP and HR reactions [28]. This might be due to the fact that stress was moderated under laboratory conditions. There is a possibility that the effect of stress has a bigger impact under natural conditions as compared to laboratory settings. This may explain the higher levels of BP and HP found within the current sample for all three phases.

However, we found differences by comparing the BP and HR measures in the three phases of the study: the preparation

phase, the stress phase and recovery phase. Like in CPT and TSST studies [20, 23, 24], our study results reflected first the same upward and later on the same downward trend in BP and HR measures curve during the phases of preparation, stress and recovery.

In our study, the maximum stress threshold has been reached in the first three minutes of speaking. BP and HR of the participants of the conference increased significantly as compared with the rest of the measures taken during the conference. This stress threshold reflection in BP and HR measures is indicated in the studies of other authors [20, 23, 24].

During the last minute of the speech BP and HR measures increases again when compared to BP and HR measures in other stages of the study (except for the first minute of the speech when BP and HR peak). The BP and HR increase at the end of the speech can be linked to the questions asked during the conference. Participants were asked questions related to the subject of the speech they conveyed. These questions could lead to additional stress causing a raise in the BP and HR.

Finally, physiological changes as reactions to stress occur as a reaction to stimulated stressors but it is mostly unknown how the body naturally reacts to normal contextual stressors. Measurement of BP and HR during the public event enabled us to capture and quantify psychological stress experienced in a natural setting.

The small sample size does not allow generalization of study findings when reporting BP and HR reactions to stress and is a major limitation of the study. Secondly, all of the participants were graduates of higher education institutions and were currently working in the academic field, had experience giving speeches in front of an audience. We have obtained higher BP and HR measures than what has been previously found in the research. However, we expect these sample values to be lower than what would be found in a sample of participants who are not as highly educated. Academics might be exposed to this type of stressor, due to their occupation, which might lead to habituation of BP and HR during public performance. Further studies should answer this question.

#### REFERENCES:

1. Koolhaas J, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer S, Flügge G, Korte S, et al. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35(5):1291–1301.
2. Cunningham J. *The Stress Management Sourcebook*. 2 edition. Lincolnwood, IL: Cont Publ. Group; 2000.
3. Gianaros P, Jennings J, Sheu L, Derbyshire S, Matthews K. Heightened functional neural activation to psychological stress covaries with exaggerated blood pressure reactivity. *Hypertension* 2007;49(1):134–140.
4. Gasperin D, Netuveli G, Dias-da-Costa J, Pattussi M. Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies. *Cad Saude Publica* 2009;25(4):715–726.
5. Herd J. Cardiovascular response to stress. *Physiol Rev* 1991;71(1):305–330.
6. Smeets T, Cornelisse S, Quaedflieg C, Meyer T, Jellic M, Merckelbach H. Introducing the Maastricht Acute Stress Test (MAST): A quick and non-invasive approach to elicit robust autonomic and glucocorticoid stress responses. *Psychoneuroendocrinology* 2012; [Epub ahead of print].
7. Folkow B. Physiological organization of neurohormonal responses to psychological stimuli: implications for health and disease. *Ann Beh Med* 1993;15(4):236–244.
8. Krantz D, Manuck S. Acute psychophysiological reactivity and risk of cardiovascular disease: a review and methodologic critique. *Psychol Bull* 1984;96(3):435–464.
9. Matthews K, Katholi C, McCreath H, Whooley M, Williams D, Zhu S, et al. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation* 2004;110(1):74–78.
10. Carroll D, Smith G, Shipley M, Steptoe A, Brunner E, Marmot M. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2001;737(43):737–743.
11. Everson S, Lynch J, Kaplan G, Lakka T, Sivenius J, Salonen J. Stress-induced blood pressure reactivity and incident stroke in middle-aged men. *Stroke* 2001;32(6):1263–1270.
12. Matthews K, Zhu S, Tucker D, Whooley M. Blood pressure reactivity to psychological stress and coronary calcification in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Hypertension* 2006;47(3):391–395.
13. Manuck S. Cardiovascular reactivity in cardiovascular disease: “once more unto the breach”. *Int J Behav Med* 1994;1(1):4–31.
14. Light K. Cardiovascular responses to effortful active coping: implications for the role of stress in hypertension development. *Psychophysiology* 1981;18(3):216–225.
15. Strandberg T, Salomaa V. White coat effect, blood pressure and mortality in men: prospective cohort study. *Eur Heart J* 2000;21(20):1714–1718.
16. Carroll D, Ring C, Hunt K, Ford G, Macintyre S. Blood pressure reactions to stress and the prediction of future blood pressure: effects of sex, age, and socioeconomic position. *Psychosom Med* 2003;65(6):1058–1064.
17. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck M. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension* 2000;35(5):1135–1140.
18. Al-Khazrajy LA, Raheem YA, Hanoon YK. Sex Differences in the Impact of Body Mass Index (BMI) and Waist /Hip (W/H) Ratio on Patients with Metabolic Risk Factors. *Glob J Health Sci* 2010;2(2):154–162.
19. Schwabe L, Haddad L, Schachinger H. HPA axis activation by a socially evaluated cold-pressor test. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(6):890–895.
20. Schulz A, Plein D, Richter S, Blumenthal T, Schächinger H. Cold pressor stress affects cardiac attenuation of startle. *International Journal of Psychophysiology* 2011;79(3):385–391.
21. Kudielka BM, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Ten years of research with the Trier Social Stress Test (TSST) – revisited. In: Harmon-Jones E, Winkielman P, editors. *Social neuroscience: integrating biological and psychological explanations of social behavior*, New York, The Guilford Press; 2007, pp. 56–83.
22. Kudielka BM, Wüst S, Kirschbaum C, Hellhammer DH. Trier Social Stress Test. In: Fink G, Chrousos G, Craig I, de Kloet ER, Feuerstein G, McEwen BS, et al., editors. *Encyclopedia of stress*. 2 edition. Oxford: Academic Press; 2007, pp. 776–781.
23. Lennartsson A, Kushnir M, Bergquist J, Jonsdottir I. DHEA and DHEA-S response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Biological Psychology* 2012;90(2):143–149.
24. Burkauskas J, Kazlauskė G, Bunevičius A, Bunevičienė I, Sapežinskienė L, Juškienė A, et al. Savanorių tiriamųjų kardiovaskulinės sistemos atsakas į Trierio socialinio streso testą. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija* 2012;14(2):83–89.
25. Von Dawans B, Kirschbaum C, Heinrichs M. The Trier Social Stress Test for Groups (TSST-G): A new research tool for controlled simultaneous social stress exposure in a group format. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(4):514–522.
26. Kirschbaum C, Pirke K, Hellhammer D. The ‘Trier Social Stress Test’-a Tool for Investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993;28(1-2):76–81.
27. Brown C, Higgins M, Donato K, Rohde F, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obesity research* 2000;8(9):605–619.
28. Matthews K, Woodall K, Allen M. Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. *Hypertension* 1993;22(4):479–485.

*Received 10 January 2014, accepted 02 April 2014*  
*Straipsnis gautas 2014-01-10, priimtas 2014-04-02*

# Psichikos sutrikimų ir alkoholizmo komorbidiškumas: epidemiologija, etiologija, diagnostika, gydymas

## Comorbidity between mental disorders and alcoholism: epidemiology, ethiology, diagnostic and treatment

Aldona ŠILEIKAITĖ, Arūnas GERMANAVIČIUS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos klinika

### SANTRAUKA

Alkoholio vartojimo sukelti sutrikimai – tai didžiausia problema visame pasaulyje. Tai glaudžiai susiję su psichikos problemomis (ypač elgesio sutrikimais), šeimine anamneze, neigiamais gyvenimo įvykiais ir menkomis pajamomis. Alkoholio vartojimo sukelti sutrikimai bei psichikos sutrikimo (ypač potrauminio streso sutrikimas, nerimas, depresija, bipolinis sutrikimas, šizofrenija) pasižymi komorbidiškumu. Esant šiai dvigubai diagnozei, dažnesni ligos atkryčiai, blogesnės ligos baigtys, gydymo plano nesilaikymas. Be to, žymiai padidėja savižudybės rizika. Žmonės vengia ieškoti pagalbos dėl išankstinių neigiamų nuostatų, baimės gauti „alkoholiko“ etiketę, prarasti darbą, šeimą. Komorbidiškumas aiškinamas trimis hipotezėmis: 1) savigydos (alkoholis mažina depresijos, nerimo simptomus); 2) medžiagos nutraukimo (nerimas kaip abstinencijos požymis); 3) tai skirtingos ligos, pasireiškiantčios tuo pačiu metu ir viena kitą sunkinančios. Dažnai gretutinis alkoholio vartojimo sukeltas sutrikimas lieka nediagnozuotas dėl paciento atsisakymo bendradarbiauti, klinicisto patirties trūkumo. Galimi gydymo būdai – medikamentinis (SSRI, benzodiazepinai) ir psichosocialinis (psichoedukacija, psichikos sveikatos švietimas, savipagalbos grupės, psichoterapija). Tačiau medikamentinio gydymo galimybės ribotos, nes neatlikta klinikinių tyrimų su žmonėmis priklausomais nuo alkoholio. Neįrodytas vienas kuris nors vaisto pranašumas prieš kitus vaistus.

**Raktiniai žodžiai:** alkoholis, alkoholizmas, alkoholio vartojimo sukelti sutrikimai, psichikos sutrikimai, depresija, nerimas, bipolinis sutrikimas, savižudybė, komorbidiškumas, ligos sukeliama našta, dviguba diagnozė, psichosocialinė rehabilitacija, medikamentinis gydymas.

### SUMMARY

Alcohol abuse related disorders are the most common problem worldwide. It is closely related with mental health problems (especially behaviour disorders), family history, negative life events and low economical status. Alcohol abuse disorders are comorbid with psychiatric diseases (such as posttraumatic stress disorder, anxiety disorder, depression, bipolar disorder, schizophrenia). Double diagnoses cause more relapses, worsen outcomes and lack of compliance. Moreover, risk of suicide significantly increases. Persons avoid seeking help due to stigmatisation, fear of getting “alcoholic” label, losing job and family. There are three hypotheses which explain comorbidity: 1) self-medication (alcohol reduce depression, anxiety symptoms); 2) substance withdrawal (anxiety is abstinence symptom); 3) it is separate disease but it appear at the same time and exacerbate each other. Often leading alcohol abuse problem remain undiagnosed because patients refuse to collaborate or clinician is inexperienced. There are several ways of treatment, for example, medication (SSRI, benzodiazepines) and psychosocial (psychoeducation, teaching about mental health, self-help groups, psychotherapy). But medical treatment is limited because there are very few clinical studies with alcohol dependent humans. No drug has advantage against other drugs.

**Key words:** alcohol, alcoholism, alcohol abuse, mental disorder, depression, anxiety, bipolar disorder, suicide, comorbidity, disability adjusted life years, double diagnosis, psychosocial rehabilitation, medical treatment.

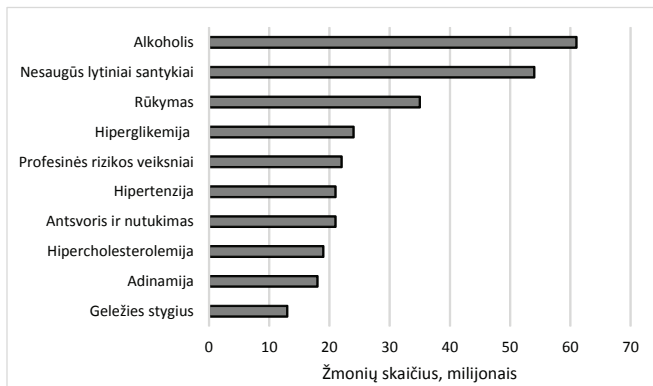
### EPIDEMIOLOGIJA

Europoje psichikos sutrikimai yra tarp didžiausių naštą keliančių sutrikimų, nuo kurių kenčia 38,2 proc. gyventojų. Dažniausi sutrikimai: nerimo sutrikimai (14 proc.), depresija (6,9 proc.), priklausomybė nuo alkoholio ir narkotinių medžiagų (>4 proc.). Nuo alkoholio vartojimo sukeltų sutrikimų kasmet pasaulyje miršta 4-9 proc. žmonių. Be to, nuo alkoholio priklausomi pacientai turi aukščiausią standartizuotą mirtingumo rodiklį ir didžiausius negalios rodiklius tarp visų pacientų, gydytų psichiatrijos stacionare (1 pav.). Vokietijoje atliktos kohortinės studijos duomenimis, alkoholio vartojimo sukeltomis ligomis sirgusių darbuotojų, nepriklausomai nuo to, ar gavo stacionarinį, ar ambulatorinį psichiatrinį gydymą, mirė daugiau sirgusiųjų kitomis ligomis [1].

Pagal 2010 m. JAV Nacionalinę narkotikų vartojimo ir sveikatos apklausą 70 proc. 18 metų ir vyresnių asmenų prisipažino vartoję alkoholį ir 9 proc. atvejų tai atitiko piktnaudžiavimo arba priklausomybės nuo alkoholio simptomus per paskutinius vienerius metus [2]. Bet tik 24,1 proc. priklausomų bei 7 proc. piktnaudžiaujančių alkoholiu žmonių gauna medicinos pagalbą [3].

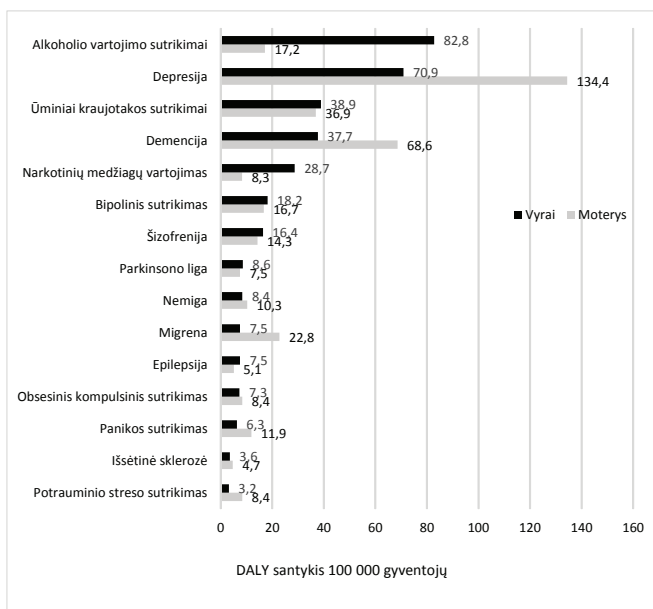
Kartu nustatyti ir reikšmingi lyčių skirtumai: moterims didžiausią naštą sukelia depresija (10,3 proc. iš visų DALY priežasčių), o vyrams – alkoholio vartojimo sukelti sutrikimai (5,3 proc. iš visų DALY priežasčių) (2 pav). Esama ir regioninių skirtumų tarp Rytų ir Vakarų Europos. Rytų Europoje (Baltijos šalyse) aukštesni vyrų DALY labiausiai susiję su alkoholio vartojimu, o Vakarų Europoje – sąlyginai daugiau narkotinių medžiagų vartojimo sukeltų sutrikimų [5].

Adresas susirašinėti: aldona.sileikaite@gmail.com



(Adaptuota pagal *Alcohol, work and productivity Scientific Opinion of the Science Group of the European Alcohol and Health Forum, September 2011, p. 13.*)

1 pav. Alkoholis – vienas iš 10 negalios rizikos veiksnių pasaulyje tarp 25-59 metų žmonių, PSO 2011 m. duomenimis (išreikšta prarasto kokybiško gyvenimo metų rodikliu DALY<sup>1</sup>)



(Adaptuota pagal Wittchen H. U. ir kt., *European Neuropsychopharmacology, 2011*)

2 pav. Dėl psichikos sutrikimų sukeltos negalios prarasti gyvenimo metai

Be to, nesaikingas alkoholio vartojimas turi didelę (30-75 proc.) riziką gretutiniams psichikos sutrikimams pasireikšti [6]. JAV atliktos studijos duomenimis, 19,9 proc. bendrosios populiacijos turi vieną arba daugiau psichikos sutrikimų, o tarp vartojančiųjų alkoholį – paplitimas padidėja iki 36,6 proc. D. Britanijoje atlikto tyrimo duomenimis, 43 proc. žmonių, kuriems diagnozuotas pirmas psichozės epizodas, turėjo sutrikimų sukeltą alkoholio vartojimo. Apskaičiuota, kad antisocialaus tipo asmenybei yra 21 kartą didesnė rizika psichikos ir elgesio sutrikimų, susijusio su nesaikingu alkoholio vartojimu. Sergant šizofrenija, vidutiniškai tris kartus didesnė rizika, sergant depresija ir nuotaikos sutrikimais – 1,9 karto, nerimu – 1,5 karto didesnė rizika [7].

Depresiniai simptomai ir nesaikingas alkoholio vartojimas glaudžiai susiję: depresijos sunkumo pokyčiai tiesiogiai veikia alkoholio vartojimą, kai sunkėjant depresijai, didėja tikimybė

<sup>1</sup> DALY (ang. Disability Adjusted Life Years) – dėl negalios prarastų sveiko gyvenimo metų rodiklis, rodantis naštos dėl sveikatą sutrikdančių priežasčių mastą populiaciniame lygmenyje (PSO).

piktnaudžiauti alkoholiu [8]. Moterys, turinčios alkoholio vartojimo sukeltų sutrikimų, dažniau nei vyrai linkusios sirgti nerimo sutrikimais (atitinkamai – 60,7 ir 35,0 proc.). Apytiksliai 33,3 proc. suaugusiųjų, kurie ieško pagalbos dėl alkoholio vartojimo sukeltų sutrikimų, turi mažiausiai vieną gretutinį nerimo sutrikimą [9].

Taigi, svarbu įvertinti ir gydyti gretutines ligas, nes jos blogina paciento būklę, didina atkryčio riziką, sukelia daugiau fizinių, psichinių, šeimos ir socialinių problemų [6].

### ALKOHOLIO VARTOJIMO IR PSICHIKOS LIGŲ ETIOLOGINĖS ŠĄSAJOS

Nesaikingas alkoholio vartojimas glaudžiai susijęs su psichikos problemomis (ypač elgesio sutrikimais), šeimine anamneze, neigiamais gyvenimo įvykiais ir prastomis gyvenimo sąlygomis [10]. Labai svarbūs yra ankstyvos vaikystės patirtis, biologiniai veiksniai, gebėjimas valdyti nerimą, asmenybės, prisirišimo (ypač nesaugus) tipai, turintys įtakos vėlesniam priklausomybės nuo alkoholio vystymuisi [11]. Alkoholio ir depresijos bei nerimo komorbidiškumą aiškinančios hipotezės:

- Abu sutrikimai yra nepriklausomi vienas nuo kito, tačiau kartu tam tikrais būdais veikia ir blogina paciento klinikinę būseną, socialinę adaptaciją bei veiklą.
- Nerimą ir depresiją sukelia nesaikingas alkoholio vartojimas. Simptomai pasireiškia dėl sunkios abstinencijos.
- Tai savigydos būdas, kai pacientai vartoja alkoholį kaip priemonę, kuri sumažina psichikos sutrikimo simptomus. Taip alkoholis gali palengvinti kliesių sukeltą kančią sergantiesiems šizofrenija, padidinti vidinę egzaltaciją varginamiems manijos ir sušvelninti vienišumo bei liūdesio jausmą kenčiantiems nuo depresijos [6, 12].

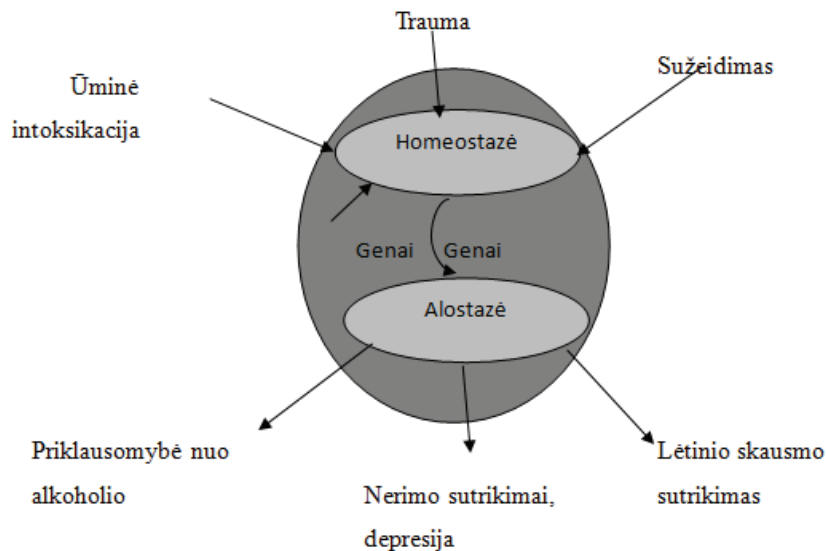
Pagal teorinį modelį normaliomis sąlygomis organizmo kompensaciniai mechanizmai susitvarko su alkoholio sukeliama pokyčiais ir išlaikoma homeostazė. Ilgai ir nesaikingai vartojant alkoholį, kompensaciniai mechanizmai pažeidžiami. Negydoma trauma bei pažeidimai sukelia neuronų pokyčius, dėl to dar labiau padidėja priklausomybės nuo alkoholio rizika. Įtakos turi ir genetiniai veiksniai (3 pav.) [13].

Esant atkryčiui, liga atsinaujina, kai individas susiduria su labai rizikingomis situacijomis ir pritrūksta motyvacijos efektyviai išspręsti kilusius sunkumus. Neigiami jausmai, pvz., susierzinimas, įtampa, nerimas, pyktis, disforinė nuotaika, vienišumo, bevertiškumo jausmai, nuobodulys skatina alkoholio vartojimą. Įrodyta, kad svarbu išmokti toleruoti neigiamas emocijas norint geresnio gydymo poveikio [14].

Nesaikingas alkoholio vartojimas gali tiesioginiais ir netiesioginiais būdais sąlygoti depresijos pasireiškimą:

- Tiesioginis būdas. Alkoholis veikia dviem fazėmis: pradžioje atsiranda euforija, o vėliau, mažėjant alkoholio kiekiui kraujyje, depresinė nuotaika.
- Netiesioginis būdas. Nesaikingas alkoholio vartojimas gali sąlygoti darbo praradimą, finansines problemas, šeimos konfliktus ir iširimą, dėl to padidėja nerimo ir depresijos rizika [7].

Tarp psichikos sutrikimų bipolinis sutrikimas dažniausiai pasireiškia kartu su alkoholio vartojimo sukeltais sutrikimais [15]. Mechanizmai neaiškūs, tačiau alkoholio vartojimo sukeltos problemos gali išryškėti anksčiau arba jau sergant bipoliniu sutrikimu [16]. Svarbu tai, kad sergant bipoliniu



(Adaptuota pagal Egli M. ir kt., *Alcohol dependence as a chronic pain disorder, Neuroscience & Biobehavioral Reviews Volume 36, Issue 10, (2012), p. 2179–2192*)

3 pav. Teorinis priklausomybių nuo alkoholio modelis<sup>2</sup>

sutrikimu bei esant teigiamai šeiminei savižudybių ir nesaikingo alkoholio vartojimo sukeltų sutrikimų anamnezei, žymiai padidėja savižudybių rizika [17, 18].

Tiek bendrojoje populiacijoje, tiek sergant bipoliniu sutrikimu, vyrai dažniau nei moterys turi sutrikimų, susijusių su nesaikingu alkoholio vartojimu. Tačiau alkoholizmo rizika didesnė bipoliniu sutrikimu sergančioms moterims nei vyrams lyginant su bendrąja populiacija [19].

Potrauminio streso ir alkoholizmo komorbidiškumo problema ypač didelė tarp karo veteranų. Per paskutinį dešimtmetį potrauminis stresas tapo vienu iš 10 dažniausių psichikos sutrikimų tarp 1,7 milijono amerikiečių karių, tarnavusių Irake ir Afganistane [20]. Be to, nesaikingas alkoholio vartojimas bei su tuo susiję sutrikimai padažnėja po traumų [21].

**DVIGUBOS DIAGNOZĖS PROBLEMIŠKUMAS**

Dvigubos diagnozės gali sunkinti gydymo procesą, nes pirminio įvertinimo metu sudėtinga diagnozuoti gretutinę ligą. Pavyzdžiui, vyrai žymiai labiau linkę pateikti nesaikingo alkoholio vartojimo sukeltą sutrikimą kaip vienintelį arba pirminį sutrikimą, o moterys – kaip antrinį, akcentuoti kitą psichiatrinę patologiją [9]. Vienų autorių duomenimis, visuomenėje alkoholizmas rečiau laikomas psichikos liga nei depresija arba šizofrenija. Nuo alkoholio priklausomi žmonės labiau kaltinami, laikomi atsakingais už savo būseną nei sergantieji šizofrenija arba depresija [22].

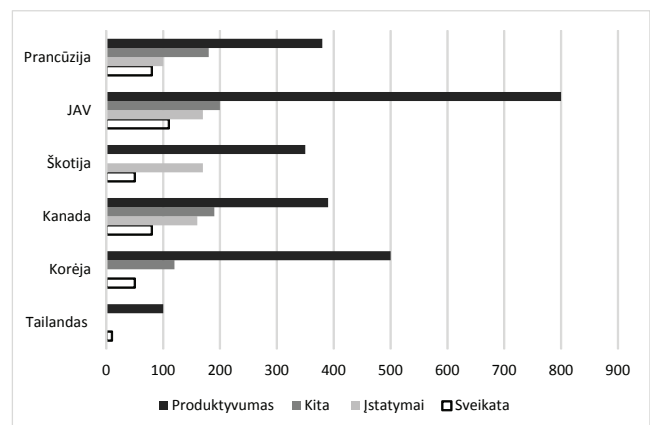
Nesaikingas alkoholio vartojimas turi neigiamų pasekmių ne tik asmens fizinei sveikatai, bet ir socialiniam elgesiui, bendravimui ir aplinkai (4 pav.). Dėl neigiamos alkoholizmo stigmos žmonės vengia ieškoti pagalbos, nes bijo būti paženklinami alkoholikais, prarasti turimą visuomeninę padėtį, patirti diskriminaciją. Psichiatrijos srityje nesaikingo alkoholio vartojimo sukeltos problemos sulaukia žymiai mažiau dėmesio nei su medžiagų vartojimu nesusiję sutrikimai [22, 23].

Be to, esant gretutiniam nerimo arba depresijos sutrikimui, yra dukart didesnė atkryčio rizika pirmaisiais mėnesiais po

gydymo [24].

Svarbi kasdienio psichiatrinio arba medicininio tyrimo dalis yra buvusio arba esamo alkoholio vartojimo sukeltos sutrikimo nustatymas. Tačiau būna atvejų, kai esama diagnozė yra nenustatoma arba nedokumentuojama nei pirminėje grandyje, nei psichiatrijos klinikoje. Tai gali būti susiję su tuo, kad negaunama reikiamos informacijos dėl paciento nebendradarbiavimo su gydytoju arba nepaklausus paciento apie galimą alkoholio vartojimą. Kelios studijos parodė, kad klinicistai rečiau įtaria alkoholio vartojimo sukeltus sutrikimus pacientams, kurie dirba, yra susituokę, baltosios rasės, moteriškosios lyties. Be to, intensyvus alkoholio vartojimas blogina atmintį, todėl kai kurie pacientai gali neprisiminti tam tikrų anamnezės duomenų. Taigi, gydytojais turėtų gauti informaciją iš kelių šaltinių: paciento artimųjų, paciento medicininės dokumentacijos. Pokalbio metu patartina vengti klausimo „kodėl“, kuris yra kaltinančio, baudžiančio tono, geriau klausiti „kaip“ (5 pav.). Iš pradžių vertėtų kalbėti apie sveikatos, emocijas problemas, o vėliau greta rinkti informaciją apie alkoholio vartojimą [26].

Visų sergančiųjų depresija periodiškai reikėtų klausiti



(Adaptuota pagal *Alcohol, work and productivity Scientific Opinion of the Science Group of the European Alcohol and Health Forum, (2011), p. 1-72, p. 14*)

4 pav. Ekonominė alkoholio sukelta žala vienam asmeniui (2007 m. JAV, doleriais)

<sup>2</sup>Dėl išsamesnės informacijos apie alostazę žiūrėti: Jay Schulkin, Social allostasis: anticipatory regulation of the internal milieu, *Frontiers in Evolutionary Neuroscience*, January 2011, Volume 2, p. 1-15

apie alkoholio ir narkotikų vartojimą gydymo metu ir patarti susilaikyti nuo šių medžiagų vartojimo. Atkryčių prevencija yra vienas svarbiausių depresija sergančių žmonių, kurie yra sirgę alkoholizmu, gydymo tikslų. Įvairios situacijos, pvz., supykus, išsižeidus, sutrinka tarpasmeniniai santykiai gali tiesiogiai arba netiesiogiai paskatinti vartoti alkoholį.

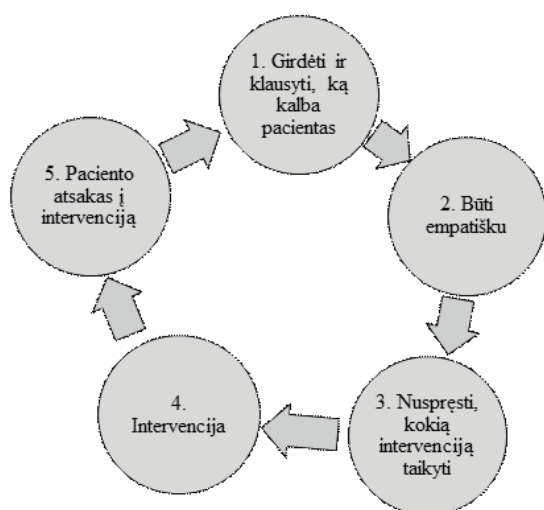
Atpažinti atkrytį gali padėti:

- Atrankos klausimynai (pavyzdžiui, CAGE, BMAST, AUDIT, TWEAK) [27].
- Somatinė būseną: nepastovi arterinė hipertenzija, virškinamojo trakto sutrikimo simptomai.
- Laboratoriniai testai: pakitę serumo transaminazių, bilirubino, protrombino laiko, dalinio tromboplastino laiko, vidutinio eritrocitų tūrio rodikliai.

Laboratoriniai testai yra mažiau jautrūs už klinikinį ištyrimą, tačiau tai gali būti tikslinga tais atvejais, kai pacientas nenori arba negali pripažinti turintis alkoholio vartojimo problemų [28].

Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas esant savižudybės rizikai – sergantiems depresija ir alkoholį vartojantiems žmonėms [29]. Alkoholis yra labai reikšmingas savižudiško elgesio rizikos veiksnys. Pats alkoholis nebūtinai skatina savižudybę, tačiau nesaikingas alkoholio vartojimas gali sąlygoti savižudišką elgesį. Apaskaičiuota, kad savižudybės rizika dukart didėja su kiekviena papildoma vartojama psichotropine medžiaga. Be to, svarbu tai, kokios rūšies alkoholis vartojamas. Rusijoje atliktos studijos duomenimis, degtinė žymiai labiau susijusi su savižudybėmis ir tarp vyrų, ir tarp moterų, o alus ir vynas nesusiję.

Alkoholis sukelia impulsyvumą, agresiją, socialinių normų nesilaikymą, jausmų atbukimą – tai yra papildomi rizikos veiksniai, dėl kurių žmogus gali bandyti žudytis (6 pav.). Alkoholis suteikia galimybę laikinai „pasitraukti iš realybės“, negalvoti apie minčių ir veiksmų pasekmes. Įdomu tai, kad islamo šalyse, kur alkoholio vartojimas draudžiamas, savižudybių skaičius žymiai mažesnis nei Vakarų šalyse, kur



(Adaptuota pagal *Managing Depressive Symptoms in Substance Abuse Clients During Early Recovery, a Treatment Improvement Protocol*, U.S. department of health and human services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration Centre for Substance Abuse Treatment [www.samhsa.gov](http://www.samhsa.gov) p. 1-174, p. 34)

5 pav. Interviu ratas

tokių apribojimų nėra.

Apskaičiuota, kad:

1. 96 proc. nuo alkoholio priklausomų žmonių, kurie nusizudė, vartojo alkoholį iki savo gyvenimo pabaigos.
2. Apie 7 proc. nuo alkoholio priklausomų žmonių nusizudys [30].

Alkoholio vartojimo sukeltų sutrikimų simptomai dėl savo panašumo gali būti klaidingai traktuojami kaip manijos arba depresijos simptomai. Nustačius klaidingą diagnozę, nuo kurios labiausiai priklauso gydymo taktika, bus skirtas netinkamas gydymas, sukelsiantis nepageidaujamus šalutinius poveikius [31].

## PSICHOSOCIALINIS GYDYMAS

Psichosocialinis gydymas – tai savipagalbos grupės (pvz., Anoniminių alkoholikų (AA) draugijos), grupinė psichoterapija. Kognityvinė elgesio terapija padeda išmokti naujų elgesio įgūdžių situacijose, kai yra didelė rizika išgerti mažinant nerimą arba depresinius simptomus. Nors, kartu sergant ir gretutine liga, dalyvavimas AA veikloje naudingas, tačiau tokiems pacientams dažnai reikia papildomo paskatinimo pradėti ir tęsti tokios grupės lankymą. Pavyzdžiui, pacientui gali tekti lankytis keliose grupėse, kol galiausiai ras tą, kurioje jausis geriausiai.

Labai svarbi ir psichoedukacija. Jos turinys gali būti įvairus, bet turi būti diskutuojama apie tai, kaip psichiatriniai simptomai yra susiję su alkoholio vartojimu. Pavyzdžiui, ilgalaikis intensyvus alkoholio vartojimas gali sukelti depresinius simptomus. Kita vertus, negydoma depresija gali sukelti atkrytį, kuris sustiprins bevartiškumo, beviltiškumo ir kaltės jausmus [29].

Psichosocialinis gydymas svarbus dėl to, kad:

- Kai kuriais atvejais farmakologinis gydymas nerekomenduotinas (pavyzdžiui, rizikinga vartoti benzodiazepinus).
- Toks gydymas gali būti veiksmingas gydant funkcinius deficitus sergant lėtinėmis ligomis.
- Naudinga dirbant su nebendradarbiaujančiais pacientais ir tais, kuriems dėl abstinencijos pablogėja gretutiniai psichikos sutrikimai.

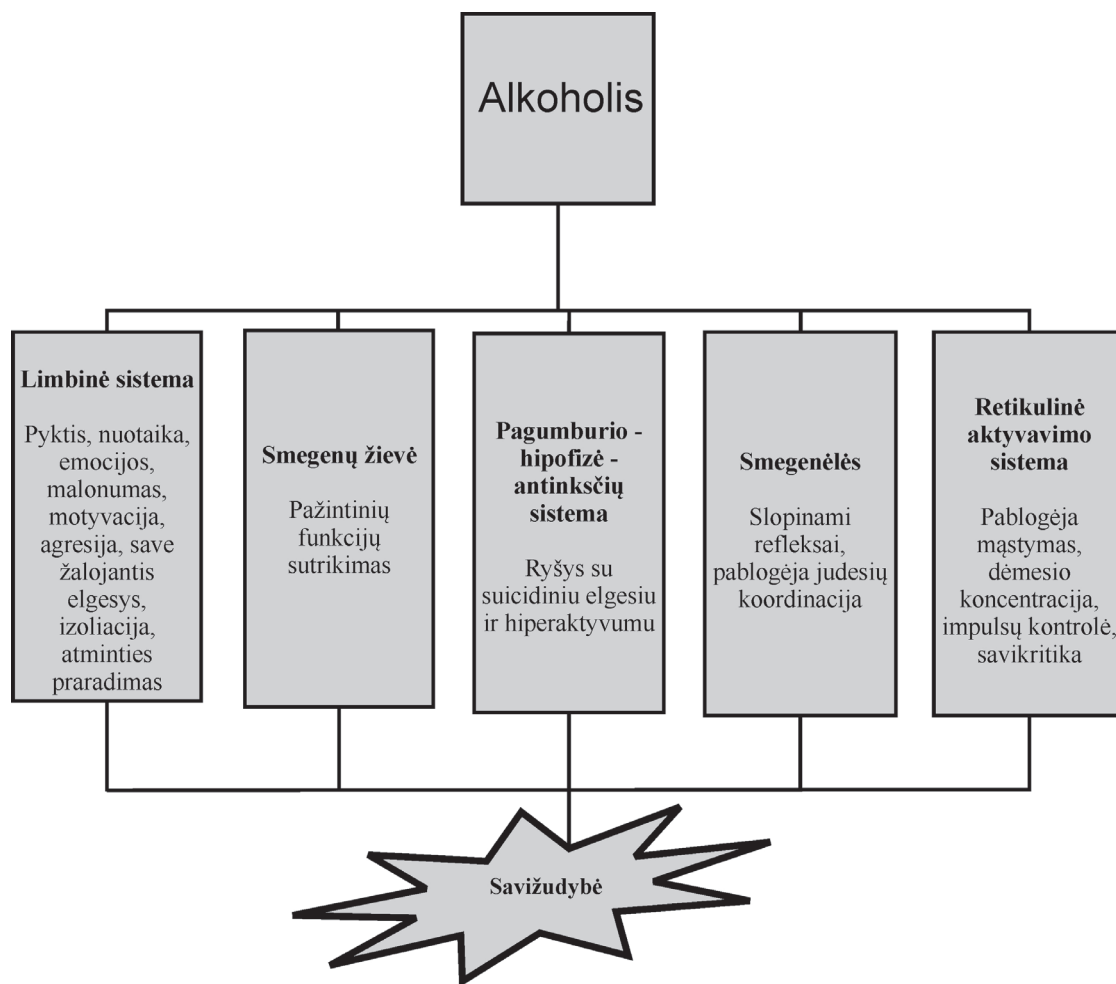
Psichoterapija apima adaptuotus psichodinaminius elementus, kognityvines elgesio terapijos technikas (atkryčių prevencija, motyvacijos didinimo terapija). Rekomenduojama, kad gydymo kursas būtų suskirstytas į etapus, numatyti trumpalaikiai tikslai. Pavyzdžiui, sunkia psichikos liga sergantis žmogus gali nepripažinti, kad medžiagos vartojimas yra problema, nors abstinencija būtų ilgalaikis tikslas. Vidutinis gydymo tikslas būtų stabilizuoti psichikos ligą ir motyvuoti pacientą nevartoti alkoholio [32].

## MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Nėra jokio klinikinio tyrimo įrodančio kurio nors vieno vaisto pirmenybę prieš kitus [32]. Galimi trys gydymo būdai:

- Pakopinis: pirmiausia gydomas pirminis sutrikimas, po to – gretutinis.
- Lygiagretus: abu sutrikimai gydomi vienu metu, bet skirtingais būdais.
- Integruotas: vienu metu gydomi abu sutrikimai [33].

Daug rūpesčių kelia vaistų sąveika su alkoholiu, todėl, išrašant vaistus, svarbu įvertinti nepageidaujamą medikamentų



(Adaptuota pagal Ali S. ir kt., *Alcohol: The Lubricant to Suicidality, Innovations in Clinical Neuroscience, Volume 10, number 1, (2013)*)

#### 6 pav. Alkoholio poveikis organizmui

ir alkoholio sąveiką, vaistų tarpusavio sąveiką, turinčias įtakos psichiatrinio gydymo veiksmingumui, gydymo režimo nesilaikymą dėl intoksikacijos arba nutraukimo būsenos, piktnaudžiavimą vaistais, tikslinį ir netikslinį perdozavimą [34].

Dėl simptomų panašumo svarbu tiksliai diferencijuoti tarp alkoholizmo ir depresijos.

Esant šioms būsenoms, labai tikėtina kelių ligų galimybė:

1. Nuotaikos sutrikimai pasireiškia anksčiau nei pradėdamas vartoti alkoholis.
2. Nuotaikos sutrikimai išlieka po abstinencijos periodo (mažiausiai 1 mėn).
3. Depresiniai simptomai stipresni nei atrodo įvertinus suvartoto alkoholio kiekį ir vartojimo dažnį [33].

Jeigu depresijos priežastis yra nesaikingas alkoholio vartojimas, tai antidepresantai neveiksmingi, kol nebus pasiekta abstinencija [33]. Kai kuriais atvejais depresiniai simptomai gali spontaniškai išnykti praėjus abstinencijai. Be to, Amerikos psichiatrų asociacija rekomenduoja palaukti mažiausiai tris savaites ir stebėti, ar nerimo simptomai yra laikini, sukelti alkoholio, prieš priimant sprendimą dėl farmakologinio gydymo [34].

Sergantiesiems didžiaja depresija antidepresantai gali būti gyvybę gelbstintys vaistai esant savižudybės rizikai. Tačiau studijos, tiriančios FDA (ang. *Food and Drug Administration, Maisto ir vaistų kontrolės tarnyba*) patvirtintus antidepresantus, pašalina pacientus, priklausomus nuo alkoholio. Taigi, nėra adekvataus atsakymo į klausimus:

ar antidepresantai tikrai veiksmingai mažina šios pacientų grupės depresinius simptomus? Ar antidepresantai tiesiogiai, ar netiesiogiai padeda sumažinti alkoholio vartojimą? Ar tik antidepresantai, ar antidepresantų ir vaistų nuo alkoholio vartojimo derinys padės sumažinti vieno arba abiejų sutrikimų klinikinius simptomus [33]?

Depresijai gydyti buvo vartojami tricikliai antidepresantai, tačiau dėl pavojaus perdozuoti šie vaistai nerekomenduotini. SSRI grupės medikamentai, kai kurių autorių duomenimis, sumažina alkoholio vartojimą [32].

14 savaičių trukmės klinikinėje studijoje tirta 170 atsitiktinės atrankos būdu atrinktų depresija sergančių žmonių. 40 tiriamųjų vartojo sertralino 200 mg per dieną, 49 – naltreksoną 100 mg per dieną, 42 – sertralino ir naltreksono derinį, 39 – placebą ir kas savaitę KET (kognityvinė elgesio terapija) konsultaciją. Išvada: pacientai, gydyti SSRI ir opioidų antagonistų deriniu patyrė lengvesnę abstinenciją nuo alkoholio, jiems rečiau nustatytas atkrytis, sumažėjo depresiniai simptomai palyginus su vartojusiais medikamentus atskirai arba placebą. Tačiau reikalingi tolesni tyrimai su didesne sergančiųjų populiacija [35].

Dar klinikinėse, placebo kontroliuojamuosiose studijose tirtas fluoksetino veiksmingumas. Nustatytas depresinių simptomų sumažėjimas. Kitose studijose tirtas nefazodono (serotonino 5-HT<sub>2</sub> receptorių antagonistų) veiksmingumas. Nustatyta, kad žymiai sumažėjo depresinių simptomų, tačiau neturėjo jokios įtakos alkoholio vartojimo dažniui [32].

Benzodiazepinai plačiai vartojami nerimo sutrikimams gydyti. Tačiau jų vartojimą riboja motorinio ir kognityvinio pablogėjimo tikimybė, susijusi ir su alkoholio vartojimu. Skiriant šios klasės vaistus, reikia įvertinti klinikinę būklę, atidžiai stebėti dėl abstinencijos, tolesnio gydymo tęsimo poreikio.

Ūminė psichozė sumažina individo galimybę dalyvauti socialiniame, bendruomenės gyvenime ir gydymo procese, todėl psichozė pirmiausia turi būti gydoma antipsichotikais. Naujos kartos antipsichotikai turi mažiau šalutinių poveikių, veikia serotonino sistemą, kuri turi įtakos piktnaudžiavimui ir priklausomybei nuo alkoholio. Vaistą reikia parinkti individualiai atkreipiant dėmesį į galimus šalutinius poveikius, kitus vartojamus vaistus, vaistų sąveikas, bendradarbiavimo su pacientu galimybes. Stipriai slopinamųjų preparatų vartojimas gali kelti daug problemų [32].

Klinikiniame, dvigubai slaptame, placebo kontroliuojamame tyrime, trukusiame 16 savaitių, tirti 42 sergantieji socialinio nerimo sutrikimu. Tiriamieji gydyti paroksetinu 10-60 mg per dieną intervale, priklausomai nuo vaisto toleravimo, vidutiniškai – 40-60 mg per dieną. Rezultatas – paroksetinas labiau nei placebo sumažina socialinį nerimo sutrikimą [37].

## IŠVADOS

1. Alkoholio vartojimo sukeltų ir psichikos sutrikimų komorbidiškumas yra svarbi problema, kurią reikia spręsti tobulinant diagnostiką, gydymą ir prevencijos metodus.
2. Stipriausias tiesioginis ryšys nustatomas tarp alkoholio vartojimo sukeltų sutrikimų ir depresijos bei nerimo sutrikimų. Kiti psichikos sutrikimai taip pat gali būti komorbidiški su alkoholio vartojimo sukeltais sutrikimais.
3. Teisingą diagnostiką sunkina alkoholio vartojimo sukeltų sutrikimų ir psichikos sutrikimų simptomų panašumas, todėl reikalingas pakankamas laikas išsamiam paciento būklės stebėjimui ir įvertinimui.
4. Tyrimais neįrodyta vienintelio veiksmingo sergančiųjų alkoholio vartojimo sukeltais sutrikimais ir psichikos sutrikimais gydymo metodo. Rekomenduotinas vaistų derinimas su psichosocialine pagalba bei psichoterapija.
5. Reikalingi tolesni komorbidiškumo tyrimai, apimant įvairias tiriamųjų imtis (pacientų, specialistų, visuomenės), tiriant prevencijos, diagnostikos ir gydymo metodus.
6. Teisingai ir laiku diagnozuojant bei sprendžiant komorbidiškumo problemą, svarbus bendrosios praktikos gydytojų ir psichiatrų bendradarbiavimas.

## REFERENCES:

1. Wedegaertner F, Geyer S, Arnold-Kerri S, Sittaro NA, Wildt B. Alcohol use disorder-related sick leave and mortality: a cohort study. *Addiction Science and Clinical Practice* 2013;8:3.
2. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. NSDUH Series H-41, HHS Publication No. (SMA) 11-4658. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2011.
3. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Alcohol Abuse and Dependence in the United States: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*; 2007.
4. Alcohol, work and productivity Scientific Opinion of the Science Group of the European Alcohol and Health Forum; September 2011, pp. 13.
5. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 2011;21(9):655-79.
6. Sánchez-Peña JF, Álvarez-Cotoli P, Rodríguez-Solano PP. Psychiatric disorders associated with alcoholism: 2 year follow-up of treatment. *Actas Esp Psiquiatr* 2012;40(3):129-35.
7. Institute of Alcohol Studies. Alcohol and Mental Health. IAS Factsheet; pp. 1-9.
8. Gjestad R, Franck J, Hagtvet KA, Haver B. Level and Change in Alcohol Consumption, Depression and Dysfunctional Attitudes among Females Treated for Alcohol Addiction. *Alcohol and Alcoholism* 2011;46(3):292-300.
9. Farris SG, Epstein EE, McCrady BS, Hunter-Reel D. Clinical aspects Do Co-morbid Anxiety Disorders Predict Drinking Outcomes in Women with Alcohol Use Disorders? *Alcohol and Alcoholism* 2012; 47(2):143-148.
10. Copeland W, Angold A, Shanahan L, Dreyfuss S, Dlamini I, Costello EJ. Predicting persistent alcohol problems: A prospective analysis from the Great Smoky Mountain Study. *Psychol Med* 2012;42(9):1925-1935.
11. Wedekind D, Bandelow B, Heitmann S, Havemann-Reinecke U, Engel K R, Huether G. Attachment style, anxiety coping, and personality-styles in withdrawn alcohol addicted inpatients. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 2013;8:1.
12. Marquenie LO, Schädé A, van Balkom AJLM, Comijs HC, de Graaf R, Vollebergh W, et al. Origin of the Comorbidity of Anxiety Disorders and Alcohol Dependence: Findings of a General Population Study. *Eur Addict Res* 2007;13:39-49.
13. Egli M, Koob GF, Edwards S. Alcohol dependence as a chronic pain disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2012;36(10):2179-2192.
14. Berking M, Margraf M, Ebert D, Wupperman P, Hofmann SG, Junghanns K. Deficits in Emotion-Regulation Skills Predict Alcohol Use During and After Cognitive Behavioral Therapy for Alcohol Dependence. *J Consult Clin Psychol* 2011;79(3):307-318.
15. Levy B, Manove E, Weiss RD. Recovery of cognitive functioning in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence during early remission from an acute mood episode. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24(2):143-154.
16. Strakowski S, DelBello MP, Fleck DE, Arndt S. The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2000;48(6):477-485.
17. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disorders* 2003;5(1):58-61.
18. Potash JB, Kane HS, Yen-feng Chiu, Simpson SG, MacKinnon DF, McInnis M, et al. Attempted Suicide and Alcoholism in Bipolar Disorder: Clinical and Familial Relationships. *Am J Psychiatry* 2000;157:2048-2050.
19. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al. Differences in Prevalence, Risk and Clinical Correlates of Alcoholism Comorbidity in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:883-889.
20. Carter AC, Capone C, Short EE. Co-occurring Posttraumatic Stress Disorder and Alcohol Use Disorders in Veteran Populations. *J Dual Diagn* 2011;7(4):285-299.
21. Boscarino JA, Kirchner HL, Hoffman SN, Sartorius J, Adams RE. PTSD and Alcohol Use After the World Trade Center Attacks: A Longitudinal Study. *J Trauma Stress* 2011;24(5):515-525.
22. Schomerus G, Lucht M, Holzinger A, Matschinger H, Carta MG, Angermeyer MC. The Stigma of Alcohol Dependence Compared with Other Mental Disorders: A Review of Population Studies. *Alcohol and Alcoholism* 2011;46(2):105-112.
23. King-Kallimanis BL, Oort FJ, Lynn N, Schonfeld L. Testing the Assumption of Measurement Invariance in the SAMHSA Mental Health and Alcohol Abuse Stigma Assessment in Older Adults. *Ageing Int* 2012;37:441-458.
24. Hobbs JDJ, Kushner MG, Lee SS, Reardon SM, Maurer EW. Meta-Analysis of Supplemental Treatment for Depressive and Anxiety Disorders in Patients being Treated for Alcohol Dependence. *Am J Addict* 2011;20(4):319-329.
25. Alcohol, work and productivity Scientific Opinion of the Science Group of the European Alcohol and Health Forum; 2011, pp. 14.
26. Managing Depressive Symptoms in Substance Abuse Clients During Early Recovery, a Treatment Improvement Protocol. U.S. department of health and human services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration Centre for Substance Abuse Treatment www.samhsa.gov; pp. 1-174, pp. 34.
27. Chertipal CJ. Brief screening instruments for alcoholism. *Alcohol Health & Research World* 1997;21(4):348-351.
28. Sher L. Depression and alcoholism. *Q J Med* 2004;97:237-240.
29. Modesto-Lowe V, Kranzler HR. Patients With Comorbid Psychiatric Disorders. *Alcohol Research and Health* 1999;23(2):144-149.
30. Ali S, Nathani M, Jabeen S, Yazdani I, Mouton CD, Bailey RK, et al. Alcohol: The Lubricant to Suicidality. *Innovations in Clinical Neuroscience* 2013;10(1):20-29.
31. Theodore RS, Basco MR, Biggan JR. Diagnostic Disagreements in Bipolar Disorder: The Role of Substance Abuse Comorbidities. *Hindawi Publishing Corporation; Depression Research and Treatment* 2012; Article ID 435486.
32. Petrakis IL, Gonzalez G, Rosenheck R, Krystal JH. Comorbidity of Alcoholism and Psychiatric Disorders 2002;26:2.
33. Pettinati HM, Dundon WD. Comorbid Depression and Alcohol Dependence, New Approaches to Dual Therapy Challenges and Progress, Substance abuse: addiction & recovery. *Psychiatric Times* 2011;28(6).
34. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. 2nd Edition. New York, NY: American Psychiatric Association; 2006.
35. Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM, Dundon WD, Xie H, Gallis TL, et al. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 2010;167:668-675.
36. Brady KT. Evidence-Based Pharmacotherapy for Mood and Anxiety Disorders with Concurrent Alcoholism. *CNS Spectr* 2008;13(4(6)):6-9.
37. Book SW, Thomas SE, Randall PK, Randall CL. Paroxetine reduces social anxiety in individuals with a co-occurring alcohol use disorder. *J Anxiety Disord* 2008;22(2):310-318.

Received 03 December 2013, accepted 27 March 2014  
Sraipsnis gautas 2013-12-03, priimtas 2014-03-27

# Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) biologinio bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijos: 2009 m. ūminės manijos gydymo rekomendacijų atnaujinimas, I dalis.

Spausdinama WFSBP, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu.  
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2009; 10(2): 85–116.

Heinz GRUNZE<sup>1,2</sup>, Eduard VIETA<sup>3</sup>, Guy M. GOODWIN<sup>4</sup>, Charles BOWDEN<sup>5</sup>, Rasmus W. LICHT<sup>6</sup>, Hans-Jürgen MÖLLER<sup>2</sup>, Siegfried KASPER<sup>7</sup> ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos biologinio bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijų rengimo darbo grupė<sup>8\*</sup>

<sup>1</sup>Neuromokslų institutas, Niukaslo universitetas, Niukaslas prie Taino, JK

<sup>2</sup>Psichiatrijos katedra, Liudviko-Maksimiliano universitetas, Miunchenas, Vokietija

<sup>3</sup>Bipolinių sutrikimų programa, Neuromokslų institutas, Ligoninės klinika, Barselonos universitetas, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Katalonija, Ispanija

<sup>4</sup>Psichiatrijos katedra, Varnefordo ligoninė, Oksfordo universitetas, Oksfordas, JK

<sup>5</sup>Psichiatrijos katedra, Teksaso sveikatos mokslų centro universitetas, San Antonijas, Teksaso valstija, JAV

<sup>6</sup>Nuotaikos sutrikimų tyrimų skyrius, Orhuso universiteto ligoninė, Riskovas, Danija

<sup>7</sup>Psichiatrijos ir psichiatrijos katedra, Vienos medicinos universitetas, Viena, Austrija

<sup>8</sup>WFSBP Bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijų rengimo darbo grupė\*

## SANTRAUKA

Šios atnaujintos gairės remiasi pirmuoju 2003 metų leidimu, ir atnaujintas iki 2008 metų pabaigos turimais moksliniais įrodymais. Jų paskirtis – pateikti sistemine visų mokslinių įrodymų, susijusių su bipolinės manijos gydymu, apžvalgą. Duomenys, naudoti rengiant šias rekomendacijas, paimti iš MEDLINE ir EMBASE duomenų bazių, klinikinių tyrimų duomenų bazės [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), svarbiausių pastarojo meto konferencijų bei įvairių nacionalinių ir tarptautinių gydymo rekomendacijų. Rekomendacijų mokslinis pagrindimas suskirstytas į šešis įrodymų lygius (nuo A iki F). Kadangi šios rekomendacijos skirtos klinikiniam darbui, moksliniai įrodymai buvo sulauipsniuoti į skirtingų lygių rekomendacijas siekiant užtikrinti jų praktiškumą.

**Reikšminiai žodžiai:** bipolinis sutrikimas, manija, depresija, ūminės fazės gydymas, įrodymais pagrįstos rekomendacijos, farmakoterapija, antipsichotikai, nuotaikos stabilizatoriai, elektroimpulsinė terapija

## SANTRUMPOS

ADS (angl. *ADHD*) – aktyvumo ir dėmesio sutrikimas  
KET (angl. *CBT*) – kognityvinė elgesio terapija  
İL (angl. *CE*) – Įrodymų lygis  
DSV (angl. *DSM*) – Diagnostikos ir statistikos vadovas  
EKT (angl. *ECT*) – elektrokonvulsinė terapija  
DTL (angl. *HDL*) – didelio tankio lipoproteinai  
TLK (angl. *ICD*) – Tarptautinė ligų klasifikacija  
MTL (angl. *LDL*) – mažo tankio lipoproteinai  
MAS (angl. *MAS*) – Bech-Rafaelseno manijos skalė  
MİS (angl. *MRS*) – Manijos vertinimo skalė (iš SADS-CB)  
pTMS (angl. *rTMS*) – pasikartojanti transkranijinė magnetinė stimuliacija  
AIT (angl. *RCT*) – atsitiktinių imčių tyrimas  
RL (angl. *RG*) – rekomendacijų lygis  
PBPFD (angl. *WFSBP*) – Pasaulinė biologinės psichiatrijos draugijų federacija  
YMİS (angl. *YMRS*) – Young'o manijos įvertinimo skalė

Adresas susirašinėti: Prof. Dr. Heinz Grunze, Institute of Neuroscience, Department of Psychiatry, RVI, Newcastle University, Newcastle upon Tyne NE1 4LP, UK. Tel: 44 191 282 5765. Fax: 44 191 222 6162. E-mail: [Heinz.Grunze@ncl.ac.uk](mailto:Heinz.Grunze@ncl.ac.uk)

\*Siegfried Kasper (pirmininkas, Austrija), Guy Goodwin (vicepirmininkas, JK), Charles Bowden (vicepirmininkas, JAV), Heinz Grunze (sekretorius, Vokietija), Hans-Jürgen Möller (buvęs WFSBP prezidentas, Vokietija), Eduard Vieta (buvęs WFSBP prezidentas), dalyviai: Hapog Akiskal (JAV), Jose Luis Ayuso-Gutierrez (Ispanija), Michael Bauer (Vokietija), Per Bech (Danija), Michael Berk (Australija), Istvan Bitter (Vengrija), Graham Burrows (Australija), Joseph Calabrese (JAV), Giovanni Cassano (Italija), Marcelo Cetkovich-Bakmas (Argentina), John C. Cookson (JK), I. Nicol Ferrier (JK), Wagner F. Gattaz (Brazilija), Frederik K. Goodwin (JAV), Gerhard Heinze (Meksika), Teruhiko Higuchi (Japonija), Robert M. Hirschfeld (JAV), Cyril Hoeschl (Čekijos Respublika), Edith Holsboer-Trachsler (Šveicarija), Kay Redfield Jamison (JAV), Cornelius Katona (JK), Martin Keller (JAV), E. Kostukova (Rusija), Hever Kruger (Peru), Parmanand Kulhara (Indija), Yves Lecrubier (Prancūzija), Veronica Larach (Čilė), Rasmus W. Licht (Danija), Odd Lingjaerde (Norvegija), Henrik Lublin (Danija), Mario Maj (Italija), Julien Mendlewicz (Belgija), Roberto Miranda Camacho (Meksika), Philip Mitchell (Australija), S. Mosolov (Rusija), Stuart Montgomery (JK), Charles Nemeroff (JAV), Willem Nolen (Nyderlandai), Eugene S. Paykel (JK), Robert M. Post (JAV), Stanislaw Puzynski (Lenkija), Zoltan Rihmer (Vengrija), Janusz K. Rybakowski (Lenkija), Per Vestergaard (Danija), Peter C. Whybrow (JAV), Kazuo Yamada (Japonija).

## PRATARMĖ

Kaip ir kitas šios serijos gairės, šias praktines biologinio, daugiausia – farmakologinio, ūminės bipolinės manijos gydymo rekomendacijas parengė Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP*) bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijų rengimo darbo grupė. Šių gairių rengimą nefinansavo jokia komercinė organizacija.

Praktines gaires parengė daugiausia aktyviai praktikuojantys psichiatrai ir psichoterapeutai. Reikia pridurti, jog kai kurie bendraautorai dalyvauja tyrimuose arba kitoje akademinėje veikloje. Todėl yra tikimybė, kad, dalyvaudami tokio pobūdžio veikloje, šie bendraautorai gavo pajamas, susijusias su medikamentais, kurie aptariami šiose gairėse. Tačiau buvo imtasi tam tikrų priemonių, kurios sumažino galimybę teikti šališkas rekomendacijas. Kai kurie šiose gairėse minimi medikamentai gali būti prieinami ne visose šalyse ir patvirtintos dozės gali skirtis.

## IVADAS

Bipolinis sutrikimas dažnai neteisingai ir nepakankamai diagnozuojamas (Kasper ir kt., 2002; Angst, 2006), beje retkarčiais užfiksuotas ir per dažnas diagnozuojamas (Zimmerman ir kt., 2008). Ypač tais atvejais, kai neatpažintas ir neteisingai diagnozuotas, todėl neteisingai gydomas, bipolinis sutrikimas išsivysto į sunkų sutrikimą (Simpson ir Jamison, 1999; Morselli ir kt., 2004; Maina ir kt., 2007) ir sąlygoja reikšmingą socialinę ekonominę naštą (Woods, 2000; Angst, 2004; van Hakkaert ir kt., 2004; Runge ir Grunze, 2004). Pirmą kartą pasireiškus bipoliniam sutrikimui, diagnozė gali būti neaiški; mažiausiai 20 proc. ir kai kuriais atvejais iki 50 proc. pacientų, kuriems diagnozuotas eilinis depresijos epizodas, ilgainiui gali pasireikšti bipolinis sutrikimas (Goldberg ir kt., 2001; Angst, 2006). Tačiau, tais atvejais, kai sutrikimas pasireiškia kaip ūminė manija (tai yra šio straipsnio pagrindinė tema), diagnozuoti lengviau, nors kartais sunku diferencijuoti nuo šizofrenijos ir kitų būsenų, tokių kaip sunkaus laispio aktyvumo ir dėmesio sutrikimas.

Skirtingai nuo unipolinės depresijos ir plataus spektro bipolinio sutrikimo, visame pasaulyje I tipo bipolinio sutrikimo (pirmiausia būdingos manijos) pagal DSM-IV-TR, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*, (APA, 1994) pirminio sergamumo dažnis yra santykinai mažas – nuo 0,5 ir 1,6 proc. (Weissman ir kt., 1996). Bipolinio spektro sutrikimų (I, II tipo ir nepatikslintų) antrinis sergamumas yra maždaug 5,5 proc. (Angst, 1995; Regeer ir kt., 2004), nors priklausomai nuo imties gali būti nukrypimų nuo šių skaičių (Merikangas ir kt., 2007). Kartu su didėjančiu genetinės etiologijos įrodymu (Hayden ir Nurnberger, 2006) sąlyginai vienodi epidemiologiniai duomenys palaiko, neneigiant etninę ir kultūrinę įvairovę, optimizuotą biologinį, daugiausia psichofarmakologinį gydymą, kurio veiksmingumas skirtingose kultūrose panašus.

Nepaisant šios prielaidos, pasaulyje yra daug gydymo gairių ir taktikų, skirtų I tipo bipoliniam sutrikimui gydyti, kurios pabrėžia skirtingas gydymo rūšis (Fountoulakis ir kt., 2005). Tai gali būti dėl biologinių skirtumų, tačiau daug yra dėl skirtingų gydymo tradicijų ir skirtingų požiūrių į tam tikras veikliąsias medžiagas, taip pat įrodymai, kuriais skirtingi požiūriai pagrįsti yra riboti arba priklauso nuo skirtingų interpretacijų.

Bipolinio spektro sutrikimų gydymo gairės skiriasi dar daugiau dėl nozologinių ginčų, ypač dėl to, kad skirtumai nuo unipolinės depresijos dar nėra galutinai apibrėžti (Benazzi, 2007; Goodwin ir kt., 2008). Atsižvelgiant į šiuos

diagnostinius neaiškumus ir bipolinio spektro sutrikimų gydymo patikrintų įrodymų stygių, visos šiuolaikinės gairės, įskaitant ir šias, sutelkia dėmesį į bipolinį I tipo sutrikimą; jei bus pakankamai įrodymų, kai kurios naujausios gairės taip pat teiks rekomendacijas II tipo bipolinio sutrikimo gydymui.

Nepaisant visų šių apribojimų, gydymo gairės atrodo gana patrauklios gydytojams. Pagal neseniai atliktą Perlis apklausą (Perlis, 2007) 64 proc. apklaustų gydytojų reguliariai naudojasi šiomis gydymo gairėmis, kai sprendžia, kokį gydymą skirti.

## I TIPO BIPOLINIO SUTRIKIMO DIAGNOSTIKOS KLAUSIMAI

Remiantis DSM-IV-TR, I tipo bipoliniam sutrikimui būdingas bent vienas manijos arba mišrus epizodas. Tarptautinė ligų klasifikacija 10 red. (TLK-10, Pasaulio sveikatos organizacija, 1992), kuri dažniausiai naudojama klinikiniais, bet ne tyrimų tikslais, neišskiria I ir II tipo bipolinių sutrikimų bipolinio sutrikimo sąvokoje (F31) ir reikalauja bent dviejų epizodų (hipomanijos, manijos, mišraus, depresijos) diagnozei nustatyti. Jei pasireiškė tik vienas manijos epizodas, tai apibrėžiama kaip atskirą kategoriją (F30). Beveik visi klinikiniai tyrimai atlikti po 1994 m. naudoja DSM-4 diagnostinius kriterijus manija sergančiųjų įtraukimui arba atmetimui į klinikinį tyrimą, dėl ko ir šios gydymo gairės remiasi DSM-4 diagnostiniais kriterijais. Kadangi manijos apibrėžimai DSM-4 ir TLK-10 yra labai panašūs (Licht ir kt., 2001), manijos gydymo gairės gali būti naudojamos klinikiniam darbe, kur naudojama TLK-10, gydant manijas arba manijas su psichoze. Gydytojai, naudojantys TLK-10, turėtų žinoti, kad mišrus epizodas TLK-10 yra laisviau apibrėžiamas nei DSM-4. Remiantis DSM-4, mišri būseną diagnozuojama tada, kai diagnostiniai manijos epizodo ir depresijos epizodo kriterijai (išskyrus trukmės kriterijų) nustatomi vienu metu. Mišrios manijos sąvoka (arba disforinė manija) nėra tiksliai apibrėžta, bet kartais vartojama vaistų klinikinuose tyrimuose ir remiasi manija su depresijos simptomais, kurie arba nėra pakankamai išreikšti, arba nepakankamai ilgalaikiai, kad atitiktų depresijos epizodo kriterijus.

1 ir 2 lentelėse pateikiami apibendrinti DSM-4 manijos ir mišraus epizodo diagnostiniai kriterijai. Tačiau manijos sudėtingumas nėra tinkamai įvertintas DSM-4. Manijos būsenos nėra vienodos, be to, ne visada telpa į aiškius klinikiškus apibrėžimus. Taigi gali pasireikšti platesnis simptomų diapazonas nei tas, kuris apibrėžia ūminės manijos epizodą (žr. 3 lentelę). Kai papildomai pasireiškia psichozės simptomai, manijos epizodas arba mišrios būsenos epizodas apibūdinamas kaip manija su psichoze arba mišri būseną su psichoze ir tai laikoma potipiais, nors ir kitame lygmenyje, kaip skirtumas tarp manijos ir mišraus epizodų. Neaišku, ar antriniai didybės klaidės, dažniausias klinikiškas psichozės pasireiškimas, rodo kokybinį skirtumą, nes tai panašiau į sunkumo išraišką. Svarbu pažymėti tai, kad šizofrenijos pirmojo rango simptomai taip pat gali pasireikšti ir manijos atveju ir tai gali kelti sunkumų atskirti maniją nuo šizofrenijos. Nuotaika atitinkančių ir neatitinkančių psichozės simptomų atskyrimas atrodo labiau susijęs su prognoze nei su gydymu.

Galiausiai, darbo grupė žino, kad yra daugiau manijos pasireiškimų nei DSM-4 ir TLK-10, kurie taip pat kliniškai yra svarbūs ir verti didesnio dėmesio gydymo gairėse, pavyzdžiui, manija su delyru, oligomonosimptomines manijos formos, lėtinė manija ir specifinės senyvo amžiaus žmonių ir vaikų manijos formos. Tačiau patikrintų įrodymų specifiniams gydymams dažniausiai stinga, todėl įtraukti visus manijos potipius bei išraiškas į išsamias gaires beveik neįmanoma.

## 1 lentelė. DSM-4 ūminės manijos diagnostiniai kriterijai

Manijos epizodo kriterijai (DSM-4, 332 psl.)

- A. Atskiras atkakliai ir neįprastai pakilios, ekspansyvios arba dirglios nuotaikos laikotarpis, kuris tęsiasi ne mažiau kaip vieną savaitę (arba, jei reikia, bet koks kitas hospitalizavimo laikotarpis).
- B. Nuotaikos sutrikimo laikotarpiu pasireiškia trys (arba daugiau) išvardyti simptomai (keturi, jei pasireiškia tik dirgli nuotaika), kurie trunka pakankamai ilgai ir yra pakankamai išreikšti:
  - Padidėjusi savivertė arba didybės idėjos.
  - Sumažėjęs miego poreikis (pvz., jaučiasi pailsėjęs po 3 val. miego).
  - Kalbingesnis nei įprasta arba spaudimas kalbėti toliau.
  - Minčių srautas arba subjektyvus pagreitinėjusių minčių jausmas.
  - Išsiblaškyimas (pvz., dėmesys lengvai nukreipiamas į neesminius ir nereikšmingus išorinius dirgiklius).
  - Padidėjęs aktyvumas arba psichomotorinis susijaudinimas.
  - Perdėtas įsitraukimas į malonumą teikiančią veiklą, kuri turi didelę skaudžių pasekmių tikimybę (pvz., nesuvaržomi pirkimai, lytinio gyvenimo neišrankumas, absurdiškos verslo investicijos).
- C. Simptomai neatitinka mišraus epizodo kriterijų.
- D. Nuotaikos sutrikimai yra pakankamai sunkūs ir sutrikdo profesinį funkcionavimą, įprastą socialinį aktyvumą arba ryšius su artimaisiais, reikalauja hospitalizavimo, siekiant išvengti savęs arba kitų žalojimo arba pasireiškia psichozės simptomai.
- E. Simptomai nėra sukelti psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo arba bendrųjų medicininių būklių (pvz., hipertiroidizmas).

Klinikinė patirtis su įvairiais bandomaisiais vaistais manijai gydyti per pastaruosius metus parodė, kad vaistai, kurie yra veiksmingi vienam manijos potipiui gydyti, nebūtinai yra pirmo pasirinkimo vaistai gydant kitus potipius. Didelių atsitiktinių imčių tyrimų antrinės (ir dažnai post-hoc) analizės paprastai nagrinėja grynųjų (arba klasikinių) manijų palyginimus su mišriomis būsenomis ir skiriasi greitos fazių kaitos buvimu arba nebuvimu. Turint šią informaciją, šios gairės (kai yra pakankamai duomenų), irgi išskiria grynąją maniją, disforinę maniją ir mišrias būsenas, maniją su psichoze ir galiausiai hipomaniją. Greita fazių kaita, kaip eigos apibūdinimas, nesulauks ypatingo dėmesio šiose atnaujintose gairėse dėl dviejų priežasčių: greita kaita atrodo negali būti išskirta į atskirą klasę (Kupka ir kt., 2005; Schneck ir kt., 2008) ir iki šiol nėra patikimų įrodymų, kad sergantieji manija su greita fazių kaita reaguoja skirtingai į trumpalaikį manijos gydymą lyginant su pacientais, sergančiais manija be greitos fazių kaitos (Vieta ir kt., 2004). Priklausomai nuo epizodų dažnumo specialūs gydymo apsvaistymai yra svarbesni gydant bipolinę depresiją (vengiant dėl gydymo pasireiškiančios afekto kaitos (angl. *Treatment emergent affective switch, TEAS*) ir palaikomojo gydymo parinkimas.

### METODAI

Šios gairės nagrinėja iš esmės suaugusiųjų ūminės manijos gydymą, tačiau, kai pakanka įrodymų, taip pat minimas paauglių ir senyvo amžiaus žmonių gydymas. Gairės pirmiausiai grindžiamos atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais, taigi, taip laikosi įrodymais pagrįstos medicinos principų. Duomenys, naudoti rengiant šias rekomendacijas, paimti iš MEDLINE ir EMBASE duomenų bazių, Mokslinio tinklo (angl. *Web of Science, ISI*) Mokslinio citavimo indekso (angl. *Science citation index*) (visi iki 2008 m. pabaigos), svarbiausių pastarojo meto konferencijų bei įvairių nacionalinių ir tarptautinių gydymo rekomendacijų. Keletas papildomų tyrimų buvo rastas ieškant vadovėliuose. Be to, ieškant nepaskelbtų tyrimų rezultatų buvo prisijungta prie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Veiksmingumo ir rekomendacijų kategorizavimas kilęs iš įrodymų, kurie, įmanoma, remiasi tyrimais, atitinkančiais tam tikrus metodologinius reikalavimus, įskaitant suvienodintus diagnostinius kriterijus, pakankamą imties dydį, kontrolinę grupę, randomizaciją iki gydymo, dvigubai aklą sąlygą, galiojančias ir jautrias psichometrinio vertinimo skales ir atitinkamus statistinius testus, atitikimą geros klinikinės praktikos (GKP) kriterijus ir patvirtinimą iš tinkamai sudaryto etikos komiteto. Deja, kai kurių svarbiausių neseniai atliktų tyrimų santraukos, kurios buvo pristatytos kaip plakatai, į šias gaires neįtrauktos. Tokiais atvejais papildomos informacijos buvo paprašyta iš šiuos tyrimus remiančių bendrovių. Kai dvigubai aklų atsitiktinių imčių tyrimai nebuvo prieinami, kiti informacijos šaltiniai, pavyzdžiui, buvo panaudoti atviri tyrimai ir klinikiniai atvejai.

Metaanalizių išvados buvo panaudotos mažesnėse imtyse. Dažniausiai yra vaistų grupių metaanalizių, bet ne kiekvieno vaisto arba intervencijos. Be to, metaanalizės turi nemažai metodologinių trūkumų, dėl kurių išvados gali būti mažiau patikimos, palyginus su originaliais tyrimais (Anderson, 2000; Bandelow ir kt., 2008). Yra metodologiškai patikimų ūminės manijos metaanalizių (pvz., Scherk ir kt., 2007; Smith ir kt., 2007b), kurios apsiriboja individualių studijų įtraukimu į tyrimus taikant griežtus kriterijus. Su šiuo individualių studijų indėliu tapo prieinamos kai kurios naudingos lyginamosios atskirų vaistų prieš placebo arba atskirų vaistų prieš litį, dažniausiai vartojamų vaistų palyginimui, veiksmingumo toleravimo ir poveikio analizės. Netgi metaanalizės gali suteikti tyrimui didesnę tyrimo galią (testo tikimybė atmesti neteisingą nulinę hipotezę), tai reiškia rasti skirtumą su placebo, kuris gali būti statistiškai, bet ne kliniškai reikšmingas. Padidinti tyrimo galią gali būti naudinga siekiant atsakyti į svarbius antrinius klinikinius klausimus apie subgrupes.

Kaip papildomas informacijos šaltinis kita rekomendacinio pobūdžio veikla, išleista po pirmojo šių gairių leidimo (Grunze

## 2 lentelė. DSM-4 mišraus epizodo diagnostiniai kriterijai

- A. Atitinka ir manijos, ir depresijos epizodų diagnostinius kriterijus (išskyrus laikotarpį) beveik kiekvieną dieną ne mažiau nei 1 savaitę.
- B. Nuotaikos sutrikimai yra pakankamai sunkūs ir sutrikdo profesinį funkcionavimą, įprastą socialinį aktyvumą arba ryšius su artimaisiais, reikalauja hospitalizavimo, siekiant išvengti savęs ar kitų žalojimo arba pasireiškia psichozės simptomai.
- C. Simptomai nėra sukelti psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo arba bendrųjų medicininių būklių (pvz., hipertiroidizmas).

3 lentelė. Klinikinių simptomų dažnis ūminės manijos epizodo metu (pritaikytas iš Goodwin ir Jameson, 2007)

Simptomas	Apskaičiuotas vidurkis (proc.)
<i>Nuotaikos simptomai</i>	
Dirglumas	71
Euforija	63
Depresija	46
Labilumas	49
Ekspansyvumas	60
<i>Kognityvinių funkcijų simptomai</i>	
Didybės idėjos	73
Minčių srautas, pagreitėjęs mąstymas	76
Išsiblaškymas, bloga kiekis	75
Sumišimas	29
<i>Psichozės simptomai</i>	
Bet kokie kliesiai	53
Didybės kliesiai	31
Persekiojimo/paranoidiniai kliesiai	29
Užvaldymo kliesys	12
Bet kokios haliucinacijos	23
Klausos haliucinacijos	18
Regos haliucinacijos	12
Uoslės haliucinacijos	15
<i>Psichozės simptomai anamnezėje</i>	61
<i>Mąstymo sutrikimai</i>	19
<i>Pirmo rango Šneiderio kriterijai</i>	18
<i>Aktyvumo ir elgesio sutrikimai</i>	
Hiperaktyvumas	90
Sumažėjusi miego trukmė	83
Agresyvus elgesys, smurtavimas	47
Pagreitėjusi kalba	88
Logorėja	89
Ekshibicionizmas	29
Hiperseksualumas	51
Išlaidumas	32
Religiškumas	39
Polinkis puošti galvą	34
Išreikšta regresija	28
Katatonija	24
Išmatų nelaikymas	13

ir kt., 2003a), taip pat buvo įtraukta rengiant šias gaires (Zarin ir kt., 2002; Licht ir kt., 2003; Karališkoji Australijos ir Naujosios Zelandijos psichiatrijos kolegijos bipolinio sutrikimo klinikinės praktikos gairių rengimo komanda, 2004; Nacionalinis psichinės sveikatos bendradarbiavimo centras, 2006; Yatham ir kt., 2006; Jon ir kt., 2008; Nolen ir kt., 2008).

Skirtingai nuo anksčiau išleistų Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos, PBPDP (angl. *WFSBP*) bipolinės manijos gydymo gairių (Grunze ir kt., 2003), bet kartu su bipolinės depresijos (Grunze ir kt., 2002) ir palaikomojo gydymo gairėmis (Grunze ir kt., 2004) šis atnaujinimas yra sudarytas pagal vaistų grupes, o ne manijos potipius, tačiau potipių gydymo santraukos pateiktos rekomendacijos pabaigoje.

Darbo grupės nuomone, siekdami vienodo ir tinkamo įrodymų klasifikavimo, mes pritaikėme tą pačią įrodymų patikimumo ir rekomendacijų lygio vertinimo skalę, kuri buvo pateikta neseniai išleistose WFSBP psichofarmakologinio nerimo gydymo, obsesinio-kompulsinio ir potrauminio

sutrikimo gydymo gairėse (Bandelow ir kt., 2008), (žr. 4 lentelę). WFSBP Nerimo gairės pateikia detaliąją sistemą pasirenkant įrodymų lygį bei iš jų kilusias rekomendacijas. Taigi, vaistas turi parodyti savo veiksmingumą dvigubai akluose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, siekiant patikimų rekomendacijų (įrodymų lygis (IL) A arba B, rekomendacijos lygis 1–3). Priklausomai nuo teigiamų studijų skaičiaus ir neigiamo įrodymo nebuvimo, taikytos skirtingos veiksmingumo kategorijos. Taip pat buvo išskirta „įrodymų stygius“ (tai reiškia, kad nėra tyrimų, įrodančių veiksmingumą ar neveiksmingumą) ir „neigiamas įrodymas“ (tai reiškia, kad dauguma tyrimų parodė, kad tiriamas vaistas nėra pranašesnis už placebo arba mažiau veiksmingas nei lyginamasis vaistas). Vaistas, kurio veiksmingumui trūksta įrodymų, vis tiek gali būti skiriamas pacientui, kuriam standartiniai gydymo metodai neefektyvūs, o vaistas su neigiamu įrodymu neturėtų būti skiriamas. Rekomendacijos buvo suskirstytos pagal veiksmingumo įrodymų lygį ir pagal papildomus aspektus, pvz., saugumas, toleravimas, sąveikos tarp vaistų galimybė (tekste tai apibendrinta tiesiog „veiksmingumu“). Rekomendacijų lygiai gali būti laikomi žingsniais: 1 žingsnis skirti vaistą su RL 1. Jei toks gydymas neveiksmingas, reikia išbandyti kitus RL 1 vaistus, nesant laukiamo poveikio, skirti RL 2 vaistus, po to RL 3, 4, 5. Kai kuriais atvejais pirmumas taikomas RL 1 ir RL 2 vaistų deriniui, bet ne dviejų RL 1 vaistų deriniui. Mes neskaičiavome tiesioginės gydymo kainos, nes kainos skirtingose sveikatos apsaugos sistemose reikšmingai skiriasi. Taip pat šiose gairėse kai kurie rekomenduojami vaistai nėra (arba dar nėra) patvirtinti manijai gydyti visose šalyse. Kadangi nacionalinių vaistų kontrolės komisijų patvirtinimas priklauso nuo daugelio veiksnių, įskaitant ir rėmėjo komercinį susidomėjimą (arba jo nebuvimą), šios gairės remiasi tik turimais įrodymais.

Dideli placebo kontroliuojami tyrimai dažniausiai įtraukia pacientus su įvairiais manijos sunkumo lygiais (dažniausiai YMRS (Young ir kt., 1978) balai  $\geq 20$  arba MĪS (Endicott ir Spitzer, 1978) balai  $\geq 14$  monoterapinėse studijose; tiriant papildomus vaistus, į placebo kontroliuojamus tyrimus kartais įtraukiami pacientai su mažesniu balų skaičiumi, pvz., YMRS balai  $\geq 16$ ). YMRS balų vidurkis dažniausiai būna nuo 28 iki 32 (tai atitinka vidutiniškai ir sunkiai išreikštą maniją), nors su dideliu standartiniu nuokrypiu.

Jei nebuvo atlikta papildomų subanalizių, negalima daryti išvadų apie veiksmingumą gydant labai išreikštą maniją arba atvirkščiai – silpnai išreikštą maniją. Taigi, veiksmingumo įrodymų klasifikacija orientuojasi į dirbtinę „vidutinio sunkumo“ maniją, kuri reiškia balų vidurkį, tačiau tai nėra homogeninė grupė. Tai pat buvo pateikta informacija apie sunkios manijos arba manijos su psichoze gydymą, kuri remiasi konkrečiais teigiamais arba neigiamais įrodymais, surinktais iš pacientų grupių subanalizių arba konkrečių tyrimų. Be to, dauguma ūminės manijos AIT trunka tris savaites ir tik visai neseniai dvigubai akli AIT laikotarpiu iki 12 savaičių buvo įtraukti į protokolus.

Taigi, kliniškai svarbus poveikio palaikymo klausimas negali būti pagrindiniu vaisto veiksmingumo kriterijumi.

Jei nebuvo atlikta papildomų subanalizių, negalima daryti išvadų apie veiksmingumą gydant labai išreikštą maniją arba atvirkščiai – silpnai išreikštą maniją. Taigi, veiksmingumo įrodymų klasifikacija orientuojasi į dirbtinę „vidutinio

# Gydymo rekomendacijos

4 lentelė. Įrodymų lygiai (IL) ir rekomendacijų lygiai (RL)

Įrodymų lygis	Aprašymas
<b>A</b>	<b>Kontroliuojamų tyrimų įrodymas</b> remiasi: Dviem arba daugiau dvigubai aklaais paralelinių grupių atsitiktinių imčių tyrimais (AIT), kurie parodė pranašumą prieš placebą (arba psichoterapijos studijų atveju, pranašumą prieš „psichologinį placebą“ tyrimuose su tinkamu aklumu) <i>arba</i> Vienu ar daugiau teigiamu AIT, kuris parodė pranašumą arba veiksmingumą, lyginant su lyginamuoju standartiniu gydymu „trijų grupių“ placebo kontroliuojamose „ne mažesnio poveikio“ tyrimuose su gera tyrimo galia. Tuo atveju, kai yra tyrimų su neigiamu įrodymu (tyrimai, kurie parodė, kad vaistas ne pranašesnis už placebą arba turi mažesnę poveikį, lyginant su lyginamuoju gydymu), jie turi būti įvertinti dviem teigiamais tyrimais arba tyrimų metaanalizėmis, kurie parodė pranašumą prieš placebą arba parodė ne mažesnę poveikį nei lyginamasis standartinis gydymas. Tyrimai turi atitikti nustatytus metodologinius standartus. Sprendimas remiasi pirmiausiai veiksmingumo matu.
<b>B</b>	<b>Kontroliuojamų tyrimų ribotas teigiamas įrodymas</b> remiasi: Vienu arba daugiau AIT, kurie parodė pranašumą prieš placebą (arba psichoterapijos studijų atveju pranašumą prieš „psichologinį placebą“) <i>arba</i> Atsitiktiniu kontroliuojamu palyginimu su standartiniu gydymu be placebo kontrolės, bet su pakankama imtimi „ne mažesnio poveikio“ tyrimui <i>arba</i> Tuo atveju, kai yra tyrimų su neigiamu įrodymu (tyrimai, kurie parodė, kad vaistas nėra pranašesnis už placebą arba turi mažesnę poveikį, lyginant su lyginamuoju gydymu), jie turi būti įvertinti dviem teigiamais tyrimais arba tyrimų metaanalizėmis, kurie parodė pranašumą prieš placebą arba bent vienu atsitiktiniu kontroliuojamu palyginimu su standartiniu gydymu, kuris parodė ne mažesnę tiriamojo vaisto poveikį
<b>C</b>	<b>Nekontroliuojamų tyrimų įrodymai arba klinikiniai atvejai, ekspertų nuomonės</b>
<b>C1</b>	<b>Nekontroliuojami tyrimai</b> remiasi: vienu arba daugiau natūralistinių atvirų tyrimų (ne mažiau kaip 5 įvertintais pacientais) <i>arba</i> palyginimu su rekomenduojamu vaistu, tačiau imtis nepakankama „nemažesnio poveikio“ tyrimui <i>ir</i> nėra neigiamų įrodymų kontroliuojamų tyrimų rezultatų
<b>C2</b>	<b>Klinikiniai atvejai</b> remiasi: vienu arba daugiau teigiamų klinikinių atvejų <i>ir</i> nėra neigiamų įrodymų kontroliuojamų tyrimų rezultatų
<b>C3</b>	Remiasi srities arba klinikinės patirties ekspertų nuomone
<b>D</b>	<b>Prieštaringi rezultatai</b> Teigiami AIT persveriami arba lygūs pagal skaičių su neigiamais tyrimais
<b>E</b>	<b>Neigiamas įrodymas</b> Dauguma AIT arba apžvalginių tyrimų parodė, kad vaistas nėra pranašesnis už placebą (arba psichoterapijos studijų atveju pranašumą prieš „psichologinį placebą“) arba turi mažesnę poveikį lyginant su lyginamuoju gydymu.
<b>F</b>	<b>Stinga įrodymų</b> Stinga tinkamų veiksmingumą ar neveiksmingumą įrodančių tyrimų.
<b>Rekomendacijų lygis (RL)</b>	<b>Remiasi:</b>
1	A lygio įrodymas ir geras rizikos ir naudos santykis
2	A lygio įrodymas ir vidutinis rizikos ir naudos santykis
3	B lygio įrodymas
4	C lygio įrodymas
5	D lygio įrodymas

sunkumo“ maniją, kuri reiškia balų vidurkį, tačiau tai nėra homogeninė grupė. Tai pat buvo pateikta informacija apie sunkios manijos arba manijos su psichoze gydymą, kuri remiasi konkrečiais teigiamais arba neigiamais įrodymais, surinktais iš pacientų grupių subanalizių arba konkrečių tyrimų. Be to, dauguma ūminės manijos AIT trunka tris savaites ir tik visai neseniai dvigubai akli AIT laikotarpiu iki 12 savaičių buvo įtraukti į protokolus.

Taigi, kliniškai svarbus poveikio palaikymo klausimas negali būti pagrindiniu vaisto veiksmingumo kriterijumi.

Darbo grupė žino apie būdingus šių gairių ribotumus. Kai atsižvelgiame į neigiamus įrodymus, mes pasikliauname tokių įrodymų paskelbimu ar pristatymu, arba tyrimo rėmėjo noru teikti tokią informaciją. Todėl tokia informacija ne visada išsami ir tais atvejais, kai informacija ribota, tai gali šališkai pateikti vaisto veiksmingumo įrodymą. Tačiau tokia šališkumo galimybė buvo kiek įmanoma sumažinta, tikrinant [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Kitas metodologinis ribotumas yra daugumos pavienių tyrimų, kuriais remiasi gairės, rėmėjo šališkumas (Lexchin ir kt., 2003; Perlis ir kt., 2005; Heres ir kt., 2006; Lexchin ir Light, 2006). Be to, visas rekomendacijas teikia ekspertai, kurie gali stengtis būti kiek įmanoma objektyvesni, bet vis tiek paveikti savo išankstinių nuostatų arba nuomonės už ar prieš vienokį ar kitokį pasirinkimą. Todėl nė viena rekomendacijų apžvalga arba gairės savaime negali būti visiškai subalansuotas ir galutinis įrodymų šaltinis, tačiau jie turėtų nukreipti skaitytojus į originalias publikacijas ir taip gilinti savo žiniose.

Galiausiai, pagrindinis bet kurių gairių ribotumas yra įrodymų stygius. Vienas svarbiausių klinikinių klausimų, į kurį negalima patikimai atsakyti įrodymais grindžiamu būdu, yra ką daryti, kai bet koks pirmojo pasirinkimo vaistas neveiksmingas, o tai būna iki 50 proc. atvejų. Todėl su dabartiniu žinių lygiu galime pateikti tik patariamąsias gaires, o ne griežtus algoritmus.

Kai darbo grupės sekretorius, pirmininkas ir vicepirmininkai parengė šių gairių pirmąjį variantą, jis buvo išsiųstas visiems 53 WFSBP bipolinio sutrikimo gydymo rengimo darbo grupės nariams įvertinti ir papildyti, atsižvelgiant į gydymo savitumus jų šalyse. Antrasis variantas pataisytas atsižvelgiant į atitinkamas rekomendacijas išsiųstas galutiniam patvirtinimui.

Šios gairės buvo parengtos be jokios farmacinių kompanijų finansinės paramos. Darbo grupės ekspertai buvo atrinkti pagal jų patirtį bei siekiant apimti daugybę skirtingų kultūrų.

## LITIS IR PRIEŠTRAUKULINIAI MEDIKAMENTAI

Tradicškai litis ir kai kurie prieštraukuliniai medikamentai dažniausiai valproatas ir karbamazepinas buvo sugrupuoti į taip vadinamuosius „nuotaikos stabilizatorius“, siekiant atskirti platesnį jų poveikį tiek skiriant ūmiuoju, tiek profilaktiškai nuo teoriškai riboto antimaniakinio kai kurių tipinių neuroleptikų poveikio, pvz., chlorpromazino ir haloperidolio. Taigi, tiek manijos, tiek depresijos simptomai palengvėjo. Kai buvo sukurti atipiniai neuroleptikai, kai kurių iš jų pasirodė trumpalaikis ir ilgalaikis antimaniakinis poveikis, o kiti turėjo antidepresinį poveikį. Šie medikamentai taip pat galėtų būti apibūdinami kaip „nuotaikos stabilizatoriai“. Todėl mes vengsime „nuotaikos stabilizatorių“ termino ličiui

ir prieštraukuliniams vaistams, nes tai gali reikšti dirbtinį skirtumą tarp šių medžiagų ir atipinių neuroleptikų. Vis dėlto tame pačiame skyriuje tikslinga apibendrinti informaciją apie ličio ir prieštraukulinių medikamentų poveikio įrodymus dėl klinikinės tradicijos ir kitų aspektų, pvz., potencialiai bendri intraląstelinio poveikio mechanizmai ir išliekantys aukšti įvertinimai kaip pirmojo pasirinkimo medikamentų palaikomajam gydymui.

### Litis

*Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.* Iki šiol paskelbti arba pristatyti 29 tyrimų duomenys, kurie rodo ličio veiksmingumą, gydant ūminę maniją. Todėl litis turi didžiausią tyrimų bazę. Keturi ankstyvieji tyrimai, pradedant Schou atliktu tyrimu 1954 m. (Schou ir kt., 1954), lygino litį ir placebą. Tačiau tik naujausi tyrimai, pradedant „trijų grupių“ tyrimais, lyginančiais valproatą, litį ir placebą (Bowden ir kt., 1994), atitinka dabartinius metodologinius standartus taikomus vaistų aprobavimo tyrimams. Minėtame tyrime tiek litis, tiek valproatas buvo reikšmingai veiksmingesni už placebą. Vėliau litis taip pat buvo vartojamas kaip lyginamasis vaistas kitų aprobavimo tyrimų III fazėje, o tai sudarė galimybę spręsti apie jo veiksmingumą. Litis buvo pranašesnis už placebą tyrime su kvetiapiu kaip tiriamuoju vaistu (Bowden ir kt., 2005), dviejuose tyrimuose su topiramatu kaip tiriamuoju vaistu (Kushner ir kt., 2006) ir viename tyrime su aripiprazoliu kaip tiriamuoju vaistu (Keck ir kt., 2007). Dviejuose tyrimuose su lamotriginu kaip tiriamuoju vaistu („GlaxoSmithKline“ tyrimas SCA 2008 ir SCA 2009, nepaskelbtas) litis buvo žymiai veiksmingesnis, bet ne labiau už placebą. Tačiau vienas iš tyrimų (SCA, 2008) nuturėjo pakankamos galios, kad įrodytų tokį skirtumą; kitame tyrime litis neturėjo pakankamo statistinio patikimumo  $P=0,05$  LOCF pirminių baigčių analizėje, MRS-11 (Endicott ir Spitzer, 1978).

Kituose mažiau metodologiškai sudėtinguose lyginamuosiuose tyrimuose be placebo grupės, antimaniakinis ličio veiksmingumas buvo tiriamas lyginant jį su įvairiais antipsichotikais (iš viso 11 tyrimų lyginant su chlorpromazinu ir (ar) haloperidoliu (Grunze, 2003), vienas lyginamasis tyrimas su zyklopentiksoliu (Goulijev ir kt., 1996), du su olanzapinu (Berk ir kt., 1999; Niufan ir kt., 2008), vienas su risperidonu (Segal ir kt., 1998), vienas su verapamilium (Walton ir kt., 1996), vienas su klonazepamu (Clark ir kt., 1997), vienas su lamotriginu (Ichim ir kt., 2000) ir penki su karbamazepinu (Placidi ir kt., 1986; Lerer ir kt., 1987; Luszat ir kt., 1988; Okuma ir kt., 1990; Small ir kt., 1991). Atsako dažnis, tiriant litį, atsitiktinių imčių tyrimuose (tyrimai skyrėsi gydymo trukme ir atsako kriterijais) varijuoja nuo 32 proc. (Small ir kt., 1991) iki 94 proc. (Freeman ir kt., 1992), o tai gali rodyti skirtingus manijos sunkumo laipsnius šiuose tyrimuose. Pavyzdžiui, Prien ir kt., tyrime (1972) nenustatyta, kad litis būtų veiksmingesnis už chlorpromaziną labai sujaudintų pacientų subgrupėje. Neseniai atliktą šešių ūminės manijos gydymo ličiu atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų metaanalizė (keturi tyrimai buvo paskelbti: Bowden ir kt., 1994, 2005; Kushner ir kt., 2006) ir dvi registruotos dosjė (SCA, 2008 ir SCA, 2009) parodė bendrą standartizuotą poveikį 0,40 [95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 0,28, 0,53], o bendras PKRGS („pacientų, kuriuos reikia gydyti, skaičius“, (angl. *NNT, Number Needed To Treat*)) 6 (95 proc. PI: 4,13) (Storosum ir kt., 2007).

Kalbant apie ličio veiksmingumą gydant maniją su psichoze, ankstyvieji lyginamieji tyrimai parodė, kad prastesni rezultatai (palyginus su tipiniais antipsichotikais) buvo daugiau siejami su manijos sunkumo laipsniu nei su psichozės simptomų buvimu (Licht, 2006 m.). Kvetiapino ir placebo lyginamajame tyrime, naudojant litį kaip lyginamąjį vaistą (Bowden ir kt., 2005), kvetiapino ir ličio veiksmingumas buvo vienodas (ir abu pranašesni už placebo) pozityvių ir negatyvių simptomų skalė (angl. *Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*) pagal teigiamų simptomų subskalės balų sumažėjimą. Be to, Bowden'o ir kt. (Bowden ir kt., 1994) valproato-ličio-placebo lyginamojo tyrimo post-hoc duomenų analizė parodė panašų atsaką į litį ir valproatą psichoze sergančių pacientų subgrupėje (Swan ir kt., 2002).

Pastarųjų kontroliuojamų tyrimų tikslinės ličio koncentracijos plazmoje pagal protokolą dažniausiai buvo 0,6–1,3 mmol/l. Klinikinė praktika rodo, kad paaugliai ir jauno amžiaus pacientai gali toleruoti viršutines šio intervalo koncentracijas, o senyvo amžiaus pacientai gali toleruoti tik apatines šio intervalo dozes.

Litis randamas įvairių druskų preparatuose, pavyzdžiui, ličio karbonato, ličio citrato ir ličio sulfato. Neįrodyta, kad šių druskų veiksmingumas skiriasi. Tačiau ličio karbonato ir ličio citrato taip pat yra ilgo atpalaidavimo formoje, o tai gali turėti toleravimo privalumų.

**Veiksmingumas įprastomis sąlygomis.** Ličio poveikis ūminės manijos metu gali būti apribotas dėl reguliarių koncentracijos plazmoje patikrų poreikio, siekiant išvengti toksinio poveikio, taip pat dėl ličio šalutinio poveikio ir kontraindikacijų. Šie apribojimai plačiai buvo nagrinėjami vadovėliuose (Goodwin ir Jamison, 2007) ir apžvalgose (McIntyre ir kt., 2001). Lėtesnis ličio poveikis, lyginant su tiriamu vaistu, pastebėtas kai kuriuose kontroliuojamuose tyrimuose (pvz., Keck ir kt., 2007), bet kituose ne (pvz., Bowden ir kt., 1994, 2005).

**Rekomendacija.** Remiantis atliktų tyrimų duomenimis, litis patenka į antimaniakinio poveikio I L „A“<sup>1</sup>. Poveikis gali būti ryškesnis, gydant grynąsias (euforines) manijas nei disforines manijas arba manijas su depresijos požymiais (Swann ir kt., 1997). Tačiau dėl lėtesnio ličio poveikio su žemu slopinimo poveikiu dažnai reikalingas derinys su slopinančiu vaistu gydymo pradžioje. Papildomai reguliarios ličio koncentracijos plazmoje patikros būtinos dėl jo sąlyginai siaurų terapinių ribų ir su tuo siejamu saugumu. Nors litis ne visiškai kontraindikuotinas, tačiau retai tinka esant kai kuriems sveikatos sutrikimams, kurie turėtų būti įvertinti prieš pradėdant gydymą, pvz., inkstų ligos ar skydliaukės disfunkcija. Jeigu pacientas serga šiomis ligomis, reguliarios medicininės patikros yra privalomos. Dėl šios priežasties, RL, gydant tik ūmiuoju laikotarpiu, turėtų būti „2“<sup>2</sup>. Jeigu prieš pradėdant gydymą ūmiuoju laikotarpiu palaikomasis gydymas yra svarbus, litis arba derinyje gali būti pirmojo pasirinkimo vaistas (RL „1“).

### Karbamazepinas

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Nuo pirmųjų Okuma ir aut. (1973) tyrimų karbamazepino veiksmingumas, gydant ūminę maniją, buvo įrodytas keletu nedidelių tyrimų tiek Okuma tyrėjų grupės, tiek ir kitų tyrėjų (pvz., Ballenger ir Post, 1980; Müller ir Stoll, 1984; Emrich ir kt., 1985 Post ir kt., 1987). Lyginamieji tyrimai buvo atlikti ir su tipiniais antipsichotikais, ličiu ir valproatu (Okuma ir kt., 1979; Klein ir kt., 1984; Placidi ir kt., 1986; Stoll ir kt., 1986; Lerer ir kt., 1987; Lusznat ir kt., 1988; Brownas ir kt., 1989; Okuma kt., 1990; Small ir kt., 1991; Vasudev ir kt., 2000). Šių tyrimų duomenimis, karbamazepinas toks pat veiksmingas kaip lyginamieji vaistai, galbūt, jų lėtesnė atsako pradžia palyginus su antipsichotikais (Brown ir kt., 1989) ir valproatu (Vasudev ir kt., 2000), tačiau greitesnė už ličio (Small ir kt., 1996).

Pirmasis didelės imties placebo kontroliuojamasis atsitiktinių imčių manijos tyrimas su karbamazepinu, kaip tiriamuoju vaistu, buvo paskelbtas tik 2004 (Weisler ir kt., 2004b). Abu šie tyrimai ir pakartotiniai tyrimai (Weisler ir kt., 2005) parodė reikšmingą karbamazepino pranašumą prieš placebo gydant ūminę maniją. Vertinant konkrečias pacientų pogrupes, karbamazepinas gali būti veiksmingas pacientams, kurie nepakankamai reaguoja į litį (arba reikia manyti kitas medžiagas taip pat), sergantiesiems ūmine manija (Lerer ir kt., 1987; Post ir kt., 1987; Okuma ir kt., 1990), gretutinėmis organinėmis (neurologinėmis) ligomis (Schneck, 2002) arba šizoafektiniu sutrikimu (Gonçalves ir Stoll, 1985; Elphick, 1985).

**Veiksmingumas įprastomis sąlygomis.** Dažniausi nepageidaujami karbamazepino reiškiniai yra ryškus slopinimas ir neryškus matymas, ypač skiriant dideles dozes ir greitai titruojant. Reti, bet galimai sunkūs nepageidaujami reiškiniai yra alerginė reakcija, raudonoji vilkligė, agranulocitozė ir hiponatremija. Toleravimo problemos gali būti mažiau aktualios, skiriant ilgo atpalaidavimo formas. Išsami informacija apie karbamazepino toleravimą ir saugumą prieinama naujuose vadovėliuose ir apžvalgose (Grunze ir Walden, 2002; Gajwani ir kt., 2005; Grunze, 2006). Be to, karbamazepinas yra susijęs su padidėjusia apsigimimų rizika (Morrow ir kt., 2006). Karbamazepino pagrindinis trūkumas, įprastai vartojant, yra jo sąveika su kitais psichotropiniais vaistais, įskaitant keletą antipsichotikų, antidepresantų ir prieštraukulinių vaistų (Spina ir kt., 1996). Kadangi dauguma pacientų, sergančių ūmine manija, gali būti gydomi keliais vaistais (Wolfspurger ir kt., 2007), tai sunkina ir riboja karbamazepino poveikį.

**Rekomendacija.** Remiantis dviem dvigubai aklaish placebo kontroliuojamaisiais tyrimais ir keletu lyginamųjų tyrimų, iš jų bent vienu (Okuma ir kt., 1979) su tinkama galia įrodyti „ne mažesnį poveikį“, karbamazepino veiksmingumo I L yra „A“<sup>1</sup>. Pagrindiniai karbamazepino trūkumai: sunkiai toleruojamas greitai titruojant, jo potenciali sąveika su kitais psichiatriniais

<sup>1</sup>A: Pilnas kontroliuojamų klinikinių tyrimų įrodymas remiasi: dviem ar daugiau dvigubai aklaish paralelinių grupių, atsitiktinių imčių kontroliuojamaisiais tyrimais (AIT), kurie parodė pranašumą prieš placebo (arba psichoterapijos studijose pranašumą prieš „psichologinį placebo“, tyrimuose su pakankamu aklumu) ir vienu arba daugiau teigiamu AIT, kuris parodė pranašumą arba lygiavertį veiksmingumą, palyginus su lyginamuoju standartiniu gydymu „trijų grupių“ tyrime su placebo kontrole arba gera tyrimo galia „ne mažesnio poveikio“ tyrime (reikalingas tik jei toks standartinis gydymas yra). Tuo atveju, kai yra tyrimų su neigiamu įrodymu (tyrimai, kurie parodė, kad vaistas nėra pranašesnis už placebo arba turi mažesnį poveikį, lyginant su lyginamuoju gydymu), jie turi būti įvertinti dviem teigiamais tyrimais arba tyrimų metaanalizėmis, kurie parodė pranašumą prieš placebo arba parodė ne mažesnį poveikį nei lyginamasis standartinis gydymas. Tyrimai turi atitikti nustatytus metodologinius standartus. Sprendimas remiasi pirmiausia veiksmingumo matu.

<sup>2</sup> Rekomendacijos lygis 2 reiškia „Įrodymų lygis A su su vidutiniu rizikos ir naudos santykiu“.

ir nepsichiatriniais vaistais, įskaitant kontraceptikus per fermentinę indukciją, daro karbamazepiną vaistu su RL „2“.

### Valproatas

Šios gairės vartoja „valproatą“ kaip bendrą skirtingų išbandytų gydant ūminę maniją, preparatų tokių kaip valproinės rūgšties, natrio valproato, divalproato, natrio semivalproato ir valpromido pavadinimą. Farmakokinetikos ir farmakodinamikos požiūriu tik valproinė rūgštis galiausiai pasiekia ir prasiskverbia per hematoencefalinį barjerą. Nors toleravimas yra geresnis skiriant ilgo atsipalaidavimo formas, toks toleravimo skirtumas nepateisina skirtingų valproinės rūgšties derivatų skyrimo kartu.

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Apie antimaniakinį valproato poveikį pirmą kartą pranešė Lambert ir kt., (1966). Vėliau valproato veiksmingumas gydant ūminę maniją buvo įvertintas trumpalaikiais atsitiktinių imčių kontroliuojamaisiais tyrimais, tiek skiriant vien valproatą (Emrich ir kt., 1980; Pope ir kt., 1991; Bowden ir kt., 1994, 2006), tiek kartu su neuroleptikais (Müller-Oerlinghausen ir kt., 2000). Šie tyrimai pateikė nuoseklius įrodymus, kad valproatas yra veiksmingas vaistas gydant ūminę maniją (Macritchie ir kt., 2003). Panašų antimaniakinį valproato veiksmingumą įrodė lyginamieji tyrimai su ličiu (Freeman ir kt., 1992; Bowden ir kt. 1994, 2008), haloperidoliu (McElroy ir kt., 1996a) ir vienas tyrimas su olanzapinu (Zajacka ir kt., 2002), ir kiti du tyrimai su olanzapinu tokių rezultatų neparodė (Zajacka ir kt., 2002; Tohen ir kt., 2009b). Palyginus su karbamazepinu (Vasudev ir kt., 2000), valproatas pasirodė pranašesnis.

Remiantis antrinėmis lyginamųjų tyrimų su olanzapinu, ličiu ir placebo, atliktų Bowden'o ir bendradarbių (Bowden ir kt., 1994; Swann ir kt., 2002), ir tyrimų su haloperidoliu, atliktų McElroy'o ir kt., (1996a), analizėmis (nors ir mažoje imtyje), yra požymių, kad valproatas taip pat veiksmingas gydant maniją su psichoze.

**Veiksmingumas įprastomis sąlygomis.** Ūmine manija sergantiems pacientams dozės iki 20–30 mg/kg kūno svorio, atrodo, veiksmingesnis nei lėto titravimo schema (Keck ir kt., 1993; Grunze ir kt., 1999; Hirschfeld ir kt., 2003). Kiekis plazmoje – 75–99 mg/l (520–690 mmol/l), greičiausiai siejama su geriausiu veiksmingumo/toleravimo santykiu (Keck ir kt., 2005; Allen ir kt., 2006). Valproatas toleruojamas gana gerai visuose tyrimuose. Virškinamojo trakto diskomfortas, slopinimas ir drebulys daugelyje tyrimų dažniau pasireiškia vartojant valproatą nei placebo, tačiau gydymo nutraukti nereikia. Dėl retų, bet sunkių komplikacijų, pvz., trombocitopenija, kepenų nepakankamumas, pankreatitas arba hiperamoneminė koma ir atsargumo priemonių mes remiamės apžvalgomis, susijusiomis su šia tema (pvz., Bowden ir Singh, 2005).

**Rekomendacija.** Veiksmingumo **II** gali būti klasifikuojamas kaip „A“ su panašiu poveikiu į grynąją maniją

(su (be) psichozės simptomų) ir maniją su disforija/depresijos simptomais. Valproatas santikainai labai saugus, todėl galimas greitas titravimas („apkrovimo dozėmis“) ir taip pasireiškiantis, greitesnis atsakas. Valproatas netinka, jei pacientai serga kai kuriomis ligomis, pvz., kepenų ligos, bei vartojant kai kuriuos medikamentus, pvz., varfariną. Paprastai šios būklės gali būti kliniškai atvestos, ūminei manijai **RL** būtų „1“. Tačiau, reikia laikytis atsargumo priemonių skiriant reprodukcinio amžiaus moterims, ne tik dėl teratogeniško poveikio ir vėluojančios raidos (Viguera ir kt., 2007), bet ir dėl padidėjusios policistinių kiaušidžių sindromo (PKS) rizikos (Soares, 2000; Rasgon ir kt., 2005). Taigi, RG jaunos moterims yra „2“.

### KITI PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTAI SU GALIMU ANTIMANIAKINIŲ POVEIKIU

Keletas kitų prieštraukulinių vaistų, manoma, turi antimaniakinį poveikį, tačiau nė vienas iš jų nebuvo pakankamai ištirtas kaip prieš tai aprašyti vaistai, kad būtų galima daryti išvadas apie jų veiksmingumą ir toleravimą. Yra pakankamai papildomų įrodymų, jog kai kurie tokie vaistai pasižymi ribotu ar nepatenkinamu toleravimu ir (ar) yra įrodymų, kad vaisto poveikis nesiskiria nuo placebo. Taigi, jų **RL** paprastai yra žemas, be to, jų vartojimas neturėtų būti svarstomas kaip alternatyva, kai kiti antimaniakiniai vaistai nedavė optimalaus poveikio.

**Fenitoinas** sukėlė nežymų antimaniakinį poveikį mažuose dvigubai akluose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kaip papildomas vaistas prie haloperidolio (Mishory ir kt., 2000) (veiksmingumo **II** „B“<sup>3</sup>). Šalutinis fenitoino poveikis, ypač esant pažinimo funkcijų sutrikimui bei smegenėlių atrofijai (De Marcos ir kt., 2003), daro jį antraeilio pasirinkimo vaistu ūminei manijai gydyti (**RL** „3“).

Antimaniakinį **okskarbazepino** savybių įrodymai nėra įtikinami (Hirschfeld ir Kasper, 2004). Neseniai atliktas keletas nedidelių su maža tyrimo galia arba placebo nekontroliuojamųjų tyrimų daro išvadą, kad okskarbazepinas gali būti veiksmingas gydant manijos simptomus (Popova ir kt., 2007), tačiau patikimų įrodymų trūksta (veiksmingumo **II** „C1“, **RL** „4“). Dėl cheminio panašumo į karbamazepiną dažnai daroma prielaida, kad okskarbazepinas gali būti tikslingas pacientams, kurie anksčiau gerai reagavo į karbamazepiną, tačiau turėjo nutraukti jo vartojimą dėl toleravimo problemų arba sąveikos su kitais vaistais. Okskarbazepinas taip pat pasižymi sąveika su kitais vaistais ir toleravimo problemomis, tačiau mažesniu laipsniu nei karbamazepinas, bet hiponatremijos rizika yra didesnė nei karbamazepino.

Kiti prieštraukuliniai vaistai, kurių veiksmingumo **II** „C1“<sup>4</sup> yra **levetiracetamas** (Goldberg ir Burdick, 2002; Grunze ir kt., 2003b; Kyomen, 2006; Desarkar ir kt., 2007) ir **zonisamidas** (Kanba ir kt., 1994; McElroy ir kt., 2005; Anand ir kt., 2005). Viena nedidelė klinikinių atvejų serija (Amann ir

<sup>3</sup> B: Ribotas teigiamas kontroliuojamųjų tyrimų įrodymas remiasi: vienu arba daugiau AIT, kurie parodė pranašumą prieš placebo (arba psichoterapijos studijų atveju pranašumą prieš „psichologinį placebo“) arba atsitiktiniu kontroliuojamuoju lyginimu su standartiniu gydymu be placebo kontrolės, bet su pakankama imtimi „ne mažesnio poveikio“ tyrimui arba viena ar daugiau AIT su pakankama galia įrodyti „ne mažesnę poveikį“ post-hoc analize, kuri parodė pranašumą prieš placebo (arba psichoterapijos studijų atveju pranašumą prieš „psichologinį placebo“). Tuo atveju, kai yra tyrimų su neigiamu įrodymu (tyrimai, kurie parodė, kad vaistas nepranašesnis už placebo arba turi mažesnę poveikį, lyginant su lyginamuoju gydymu), jie turi būti įvertinti dviem teigiamais tyrimais arba tyrimų metaanalizėmis, kurie parodė pranašumą prieš placebo arba bent vienu atsitiktiniu kontroliuojamuoju palyginimu su standartiniu gydymu, kuris parodė ne mažesnę tiriamo vaisto poveikį.

<sup>4</sup> C1 remiasi: vienu arba daugiau natūralistiniu atviru tyrimu (su ne mažiau 5 įvertintais pacientais) ar lyginimu su rekomenduojamu vaistu, tačiau imtis nepakankama „ne mažesnio poveikio“ tyrimui ir nėra negatyvių kontroliuojamųjų tyrimų.

kt., 2006) suteikia **retigabinui** „C1“ **IL**. Sprendžiant iš atliktų tyrimų, **RL** „4“. Topiramato, gabapentino ir lamotrigino **IL** yra „E“<sup>5</sup> (Ichim ir kt., 2000; Pande ir kt., 2000; Goldsmith ir kt., 2003; Kushner ir kt., 2006), o pregabalinui ir tiagabinui „F“<sup>6</sup>. Atvirų tyrimų duomenimis, tiagabinas neveiksmingas ir turi didesnę epileptiforminių traukulių riziką (Grunze ir kt., 1998; Suppes ir kt., 2002).

### Atipiniai antipsichotikai

Per pastaruosius metus ūminės manijos gydymo pasirinkimas labai išsiplėtė, kai buvo sukurti atipiniai antipsichotikai. Šiame straipsnyje pateikiame skirtingų atipinių antipsichotikų, kurie buvo patvirtinti manijai gydyti, sąrašą pagal abėcėlę, taip pat pateikiame atipinių antipsichotikų, kol kas nepatvirtintų manijai gydyti sąrašą.

#### Aripiprazolis

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Iki šiol keturi placebo kontroliuojami ūminės manijos tyrimai buvo paskelbti arba pateikti mokslinėse konferencijose kaip standinė medžiaga (Keck ir kt., 2003a; Sachs ir kt., 2006; Keck ir kt., 2007; Young ir kt., 2009), vienas iš su ličio grupe (Keck ir kt., 2007), kitas su haloperidoliu, kaip lyginamuoju vaistu (Young ir kt., 2009). Vienas (nepaskelbtas) tyrimas, lyginantis aripiprazolį ir placebo, buvo neigiamas (McIntyre ir kt., 2007). Kitą be placebo grupės lyginimą tyrimą su haloperidoliu sunku interpretuoti dėl metodologinių apribojimų (Vieta ir kt., 2005a). Placebu kontroliuojamuose kompleksinio gydymo tyrimuose valproato arba ličio derinys su aripiprazoliu buvo pranašesnis už vieną vartojamą valproatą arba litį (Vieta ir kt., 2009c). Be to, į raumenis švirkščiamas aripiprazolio preparatas sukėlė antimaniakinį poveikį kontroliuojamuose tyrimuose (Sanford ir Scott, 2008).

Antrinės analizės taip pat patvirtino platų aripiprazolio poveikio spektrą visiems manijos potipiams gydyti.

**Veiksmingumas įprastomis sąlygomis.** Dažniausi šalutiniai poveikiai buvo galvos skausmai, mieguistumas ir galvos svaigimas, bet nė vienas iš jų nebuvo reikšmingai dažnesnis nei placebo grupėje. Akatizija dažnesnė aripiprazolio nei placebo atveju (Keck ir kt., 2003a; Sachs ir kt., 2006).

Aripiprazolis nesukėlė jokių reikšmingų QTc pokyčių kontroliuojamuose tyrimuose ir nesukėlė svorio didėjimo per trumpą laikotarpį. Jokių reikšmingų kraujo rodiklių pokyčių nepastebėta. Tiksliau – nebuvo pranešta apie jokių reikšmingą prolaktino, cholesterolio ir gliukozės kraujyje nevalgius koncentracijos padidėjimą.

**Rekomendacija.** Remiantis turimais įrodymais, aripiprazolio antimaniakinio veiksmingumo **IL** yra „A“, subanalizės pradė jo veiksmingumą, gydant disforines, mišrias būsenas ir manijas su psichoze. Geras toleravimas, tai galima įvertinti **RL** „1“.

#### Olanzapinas

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Olanzapinas parodė didelį pranašumą prieš placebo keturiuose dvigubai akluose placebo kontroliuojamuose monoterapijos tyrimuose (Tohen ir kt., 1999, 2000), įskaitant vieną paauglių manijos

tyrimą (Tohen ir kt., 2007) ir vieną lengvo arba vidutinio sunkumo manijos tyrimą (Tohen ir kt., 2009b). Trys iš šių tyrimų buvo trijų savaičių trukmės, vienas keturių savaičių. Reikia paminėti, kad ypač keturių savaičių tyrimo (Tohen ir kt., 2000), į kurį buvo įtraukta santykinai didelė dalis pacientų su mišria būseną (43 proc.), antrinė analizė parodė, kad olanzapinas buvo toks pat veiksmingas kaip gryniosios manijos atveju. Abiejuose ankstesniuose tyrimuose (Tohen ir kt., 1999, 2000) daugiau nei 50 proc. pacientų taip pat turėjo psichozės simptomų. Kliniškai taip pat svarbu, kad pagerėjimas, vertinamas pagal balų sumažėjimą Young'o Manijos vertinimo skalėje (YMRS) nesiskyrė psichoze sergantiems ir nesergantiems, bei sergantiems manija pacientams. Papildomai atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose injekuojamas olanzapinas manijos atveju pasirodė žymiai pranašesnis už placebo ir lorazepamą 2 val. po vartojimo. (Meechan ir kt., 2001).

Papildomai be placebo kontroliuojamų atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų, apibendrintų anksčiau, buvo atlikta keletas lyginamųjų olanzapino studijų. Trys dvigubai akli placebo kontroliuojami tyrimai lygino olanzapiną su valproatu vartojusius ūminės manijos metu. Tohen ir kt. tyrimo (2003b) olanzapinas buvo veiksmingesnis, sprendžiant pagal sumažėjimą YMRS po trijų savaičių. Tačiau šis tyrimas gali būti kritikuojamas dėl to, kad greičiausiai buvo skirta per maža valproato dozė; tik 87 proc. manija sergančių pacientų plazmoje susidarė kiekis didesnis nei 350 mmol/l. Antrame lyginamajame olanzapino su valproatu tyrimo Zajecka ir kt. (2002) skyrė didesnes valproato dozes (vidutinė paros dozė – 2115 mg, palyginus su ankstesnio tyrimo 1401 mg/d), bet mažesnes olanzapino dozes. Šiame tyrimo jokie reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta sprendžiant pagal YMRS sumažėjimą, tačiau tyrimo galia nebuvo pakankama veiksmingumui nustatyti, tik svorio priaugimui, todėl galima II tipo klaida (Vieta, 2003). Galiausiai tyrimo, kuriame buvo lyginamas olanzapinas su valproatu lengvo ir vidutinio laipsnio manijos atveju, olanzapinas buvo žymiai veiksmingesnis už valproatą po 12 savaičių, tačiau svorio padidėjimo ir dažnesnių metabolinių sutrikimų sąskaita (Tohen ir kt., 2009b). Palyginus su ličiu, olanzapinas buvo gerokai veiksmingesnis už litį gydant ūminę maniją keturių savaičių laikotarpyje. Tačiau nepageidaujami reiškiniai pasireiškė didesniai skaičiui vartojančiųjų olanzapiną nei litį, o tai gali riboti olanzapino klinikinį vartojimą (Niufan ir kt., 2008). Tiesioginiame lyginamajame tyrimo su risperidonu jokie antimaniakinio poveikio skirtumo nenustatyta (Perlis ir kt., 2006a). Tyrimo su haloperidoliu, kaip lyginamuoju vaistu, haloperidolis buvo žymiai veiksmingesnis šeštąją savaitę (pirminis vertinimo taškas), tačiau po 12 savaičių olanzapino ir haloperidolio veiksmingumas buvo panašus (Tohen ir kt., 2003a).

Olanzapinas taip pat buvo vartojamas derinyje kontroliuojamuose gydymo tyrimuose. Tohen ir kt., tyrimo (2002) ūminė manija buvo gydoma arba valproatu, arba ličiu. Tie, kuriems pakankamas atsakas po trijų savaičių nepasireiškė, buvo atsitiktinai atrinkti ir dvigubai akluoju būdu gydomi olanzapinu arba placebo kaip papildomu vaistu. Olanzapinu gydomų pacientų gydymo rezultatai buvo reikšmingai

<sup>5</sup> E: Dauguma AIT arba apžvalginių tyrimų parodė, kad vaistas ne pranašesnis už placebo (arba psichoterapijos studijų įrodė pranašumą prieš „psichologinį placebo“), arba turi mažesnę poveikį lyginant su lyginamuoju gydymu.

<sup>6</sup> F: Trūksta tinkamų veiksmingumo ar neveiksmingumo įrodančių tyrimų. Atlikti atviri tyrimai ir klinikiniai atvejai parodė, kad vaistas neveiksmingas.

geresni pagal YMRS bendrą balų skaičių po šešių gydymo savaitių. Antrinėse analizėse, teigiamas poveikis taip pat buvo pastebėtas Hamiltono Depresijos vertinimo skalėje (HAD-D), ypač pacientams su mišriu epizodu, esant vidutiniams arba sunkiems depresijos simptomams. Sprendžiant iš YMRS, olanzapinas veiksmingesnis už placebo pacientams su mišriais manijos ir psichozės simptomais, taip pat, placebo kontroliuojamame monoterapijos tyrime (Baker ir kt., 2004).

Neseniai atliktas reguliavimo institucijų iniciatyva atliktas tyrimas, kur buvo lyginamas olanzapinas su placebo kaip papildomas vaistas prie karbamazepino ūminei manijai gydyti. Sprendžiant pagal YMRS rezultatus, olanzapiną vartojantys pacientai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės. Beje, ši išvada nebuvo visiškai netikėta: dėl karbamazepino skatinamo olanzapino metabolizmo buvo pasiekta nepakankama olanzapino dozė (Tohen ir kt., 2008).

Šie teigiami kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų rezultatai atitiko didelio natūralistinio manijos tyrimo (EMBLEM) analogiškus duomenis, parodė olanzapino veiksmingumą tiek skiriant monoterapijai, tiek derinyje skiriant didelei grupei manija sergančių pacientų (Vieta ir kt., 2008).

**Veiksmingumas įprastomis sąlygomis.** Remiantis antrinių analizių duomenis, olanzapino poveikis panašus gydant įvairius manijų potipius (euforišką, disforinį, mišrų, su psichoze).

Atsižvelgiant į toleravimą ir saugumą, olanzapinas veiksmingas ūminiu laikotarpiu. Visų kontroliuojamųjų tyrimų metu, atliktų iki 2003 m., gydymo nutraukimo atvejai dėl nepageidaujamų reiškinių nebuvo žymiai dažnesni nei pacientams, vartojusiems placebo, valproatą arba haloperidolį (McCormack ir Wiseman, 2004). Miegoistumas ir galvos svaigimas buvo reikšmingai dažnesni vartojant olanzapiną nei placebo. EPS nebuvo reikšmingai dažnesni palyginus su placebo nepriklausomai nuo dozės. Nenuostabu, kad vieno lyginamojo tyrimo su haloperidoliu duomenimis, visi parametrai, apimantys EPS, buvo žymiai didesni haloperidolio nei olanzapino atveju (Tohen ir kt., 2003a). Anticholinerginis šalutinis poveikis, pavyzdžiui, burnos džiūvimas arba vidurių užkietėjimas, kontroliuojamuose tyrimuose buvo registruotas retai. Reikšmingas QTc intervalo prailgėjimas nepastebėtas jokiame olanzapino tyrime. Tačiau švirksčiant olanzapiną kartu su benzodiazepiniais, yra didesnė kvėpavimo sustojimo rizika.

Labiausiai nerimą keliantis nepageidaujamas olanzapino poveikis yra metaboliniai sutrikimai (Franciosi ir kt., 2005). Pradinis rūpestis buvo svorio didėjimas: trumpalaikiuose olanzapino tyrimuose vidutinis svorio padidėjimas nuo tyrimo pradžios iki tyrimo pabaigos svyravo nuo 1,65 iki 4 kg. Deja, šiuose trumpalaikiuose tyrimuose gliukozės ir lipidų kiekis nuosekliai nebuvo stebimas, kadangi tokių problemų nebuvo numatyta. Vienas pranešimas apie mirtį nuo ketoacidozės yra, tačiau Zajecka ir kolegų tyrime (Zajecka ir kt., 2002), tik bipolinės depresijos Tohen ir kt. (2003c) tyrime pranešta apie pacientų, kurie vartojo olanzapiną arba olanzapino ir fluoksetino derinį, atsitiktinį gliukozės kiekį kraujyje, kuris buvo žymiai didesnis nei pacientų, vartojusių placebo. Neseniai atliktas lengvos bei vidutinės manijos tyrimas (Tohen ir kt., 2009b) taip pat nustatė padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje po 12 savaičių olanzapino vartojimo lyginant su valproatu. Daugiau prieinama informacija dėl cholesterolio ir trigliceridų kiekio kraujyje, o tai yra jautresnis metabolinių sutrikimų rodiklis nei gliukozė. Zajecka ir kolegų (Zajecka ir kt., 2002) tyrime tarp olanzapiną

vartojusių pacientų, kurie priaugo daugiausia svorio, buvo konstatuotas reikšmingai padidėjęs serumo cholesterolis (13,9 mg/dl vartojant olanzapiną, palyginus su nedideliu cholesterolio sumažėjimu, 1,69 mg/dl vartojant valproatą). Šis lipidų padidėjimas buvo patvirtintas ir kitų olanzapino tyrimų, nepriklausomai nuo indikacijos, ir remiasi studijų su gyvūnais duomenis (Ader ir kt., 2005 m.). Metaboliniai sutrikimai buvo susiję ne tik su olanzapino vartojimu, bet ir su kitais atipiniais antipsichotikais, klozapinu, kvetiapinu (van Winkel ir kt., 2008). Būdingiausias metabolinio sindromo požymis yra jo ryšys su širdies kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniais ir ilgalaikio atipinių antipsichotikų vartojimo sąlygojama mirtingumo rizika (Rayet kt., 2009). Todėl rekomenduojama reguliariai tikrinti gliukozės kiekį kraujyje pacientui nevalgius, pradėjus šių atipinių antipsichotikų vartojimą. Beje kiti antipsichotikai ne išimtis (įskaitant tipinius antipsichotikus), išimtis gali būti aripiprazolis ir ziprazidonas.

**Rekomendacija.** Antimaniakinio veiksmingumo **I**L yra „A“, tačiau **RG** „2“ dėl galimų metabolinių sutrikimų.

### **Kvetiapinas**

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Buvo paskelbti du atsitiktinių imčių, t.y. placebo kontroliuojamas ir lyginamasis ūminės manijos monoterapijos klinikiniai tyrimai (Bowden ir kt., 2005; McIntyre ir kt., 2005). Be to, neseniai pristatytas placebo kontroliuojamas manijos tyrimas, kuriame buvo įvertintas prailginto atpalaidavimo kvetiapis (Cutler ir kt., 2008). Taip pat placebo ir paliperidono kontroliuojamame tyrime, kuriame kvetiapis buvo vartojamas kaip aktyvi tyrimo jautrumo kontrolė (Vieta ir kt., 2009a). Visi šie monoterapijos klinikiniai tyrimai parodė didelį kvetiapis pranašumą prieš placebo. Kvetiapis veiksmingumas buvo toks pat kaip ličio (Bowden ir kt., 2005), tačiau haloperidolio greitesnis atsakas (McIntyre ir kt., 2005) ir didesnis veiksmingumas nei kvetiapis (Scherk ir kt., 2007). Į šiuos kontroliuojamus tyrimus nebuvo įtraukti pacientai su mišriomis būsenomis, todėl galima daryti išvadas tik apie grynąsias manijas (su (be) psichozės simptomais).

Kvetiapinas taip pat buvo išbandytas dviejuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose kaip papildomas vaistas prie ličio arba valproato. Vienas tyrimas parodė kvetiapis, ličio arba valproato derinio pranašumą (Sachs ir kt., 2004), kitame panašaus pranašumo nenustatyta (Yatham ir kt., 2007).

Daugiau antimaniakinio kvetiapis veiksmingumo įrodymų pateikė du kontroliuojami paauglių klinikiniai tyrimai, vienas placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame kvetiapis buvo papildomas vaistas prie valproato (DelBello ir kt., 2002), ir kitas lyginamasis tyrimas su valproatu (DelBello ir kt., 2006). Padaryta išvada, kad kvetiapis dozės registruotuose tyrimuose (iki 800 mg/d.) buvo per mažos, tačiau iš atvirų tyrimų duomenų įrodymai apie didesnių dozių veiksmingumą yra prieštaringi (Pajonk ir kt., 2006; Khazaal ir kt., 2007).

**Veiksmingumas įprastomis sąlygomis.** Kvetiapis vartojimo nutraukimo dėl šalutinio poveikio dažnis šiuose kontroliuojamuose tyrimuose buvo panašus į placebo vartojimo nutraukimo dažnį.

Jo dažnis buvo nedidelis, tačiau mieguistumas pasireiškė nuo dviejų iki šešių kartų dažniau nei placebo grupėje. Toks mieguistumo dažnis galėjo būti dėl kartu vartojamų benzodiazepinų, kurie gali sinergistiškai didinti šį nepageidaujamą reiškinį. Abiejuose kompleksinio

gydymo tyrimuose (Yatham ir kt., 2004) kvetiapino sukeltas mieguistumas buvo gerokai dažnesnis nei placebo, taip pat negalima atmesti suminio nuotaiikos stabilizatorių ir kvetiapino mieguistumą sukeliančio poveikio.

Ekstrapiramidiniai šalutiniai reiškiniai buvo įvertinti naudojant Barnes'o Akatizijos (angl. *BARS*) ang ir Simpson'o Angus'o (angl. *SAS*) Parkinsonizmo vertinimo skales, tačiau visuose tyrimuose (kaip ir olanzapino atveju) nerasta didelio skirtumo tarp kvetiapino, placebo ar lyginamųjų vaistų EPS dažnio (Bowden ir kt., 2005; Calabrese ir kt., 2005; McIntyre ir kt., 2005).

Vaisto kardiologinis toleravimas taip pat buvo palankus, reikšmingo QTc intervalo prailgėjimo, lyginant su placebo, taip pat nepastebėta.

Vidutinis svorio padidėjimas buvo didesnis tarp kvetiapiną vartojusių pacientų, nei placebo, tarp haloperidolį arba ličių vartojusių pacientų. Trijuose tyrimuose nebuvo nustatyta reikšmingų kūno masės pokyčių. Tačiau absoliutūs skaičiai rodo svorio padidėjimą, vartojant kvetiapiną (Bowden ir kt., 2005; Calabrese ir kt., 2005; McIntyre ir kt., 2005). Negalima atmesti metabolinių sutrikimų, vartojant kvetiapiną kaip ilgalaikio gydymo vaistą, tačiau reikšmingų metabolinių sutrikimų, trumpai vartojant kvetiapiną, nepastebėta.

Kitokių kliniškai reikšmingų laboratorinių arba gyvybinių rodyklių pokyčių, lyginant su placebo, nenustatyta.

**Rekomendacija.** Remiantis kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, antimaniakinis poveikis ūmiu juo laikotarpiu **IL** gali būti įvertintas „A“. Tačiau darbo grupė mano, kad **RL** turėtų būti tik „2“ dėl dviejų priežasčių: kvetiapinas silpnesnis nei (mažos dozės) haloperidolis ir trūksta duomenų apie jo tinkamumą mišrioms būsenoms gydyti. Tačiau, metaboliniai sutrikimai gali tapti svarbūs, jei kvetiapinas pasirinktas kaip tęstinio arba palaikomojo gydymo vaistas.

### **Risperidonas**

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Iki šiol buvo paskelbti trys dvigubai akli placebo kontroliuojami monoterapijos tyrimai (Hirschfeld ir kt., 2004; Khanna ir kt., 2005; Smulevich ir kt., 2005), vienas iš jų turėjo ir haloperidolio lyginamąją grupę (Smulevich ir kt., 2005). Rezultatai yra vienodi: risperidonas (vidutinė dozė – 4–6 mg/d) buvo žymiai veiksmingesnis nei placebo visuose tyrimuose. Palyginus su haloperidoliu, nerasta antimaniakinio veiksmingumo skirtumo (Scherk ir kt., 2007). Be to, mažos imties lyginamasis tyrimas su ličiu haloperidoliu (Segal ir kt., 1998) ir didelės imties lyginamasis tyrimas su olanzapinu (Perlisas ir kt., 2006a) parodė antimaniakinį risperidono monoterapijos poveikį.

Du placebo kontroliuojami tyrimai nagrinėjo risperidoną kaip papildomą vaistą greta valproato ar ličio (Sachs ir kt., 2002) arba papildomą vaistą greta/su ličio, valproato arba karbamazepino (Yatham ir kt., 2003). Pirmasis tyrimas parodė risperidono, kaip papildomo vaisto, pranašumą, antrasis panašių rezultatų neparodė, nes nenustatyta pakankamo atsako skiriant karbamazepiną kaip pirminį vaistą. Tai rodo problemas, susijusias su karbamazepino indukcinio poveikiu citochromo P450 fermentui kompleksiniame tyrimo.

Pacientai su mišria būseną retai tiriami šiuose tyrimuose, bet Khanna ir kt., tyrimų (2005) duomenimis risperidonas yra veiksmingas gydant sunkią maniją su psichoze (vidutinis YMIS rezultatas 37,2). Šiame tyrimo buvo nustatytas sumažėjimas

21 YMIS (angl. *YMRS*) balu, retai pastebimas antimaniakinis poveikis kitų kontroliuojamųjų tyrimų III fazėje.

**Veiksmingumas įprastomis sąlygomis.** Risperidonas parodė stiprų antimaniakinį poveikį viename tyrimo su vidutine paros doze beveik 6 mg (Khanna ir kt., 2005). Tačiau, tokį vaisto veiksmingumą lėmė geras jo toleravimas. Maždaug 50 proc. šiame tyrimo dalyvavusių pacientų taip pat pasireiškė EPS. Kituose tyrimuose, kur buvo vartojamos mažesnės dozės, EPS taip pat pasireiškė mažiau. Keturiuose tyrimuose iš penkių (trys monoterapijos ir du kompleksinio gydymo tyrimai), gydymo nutraukimo dažnis dėl EPS buvo panašus į placebo grupės (Sachs ir kt., 2002; Yatham ir kt., 2003; Hirschfeld ir kt., 2004; Khanna ir kt., 2005; Smulevich ir kt., 2005). Tačiau trys monoterapijos tyrimai, kuriuose buvo gydyta monoterapija, nustatė reikšmingai didesnius Ekstrapiramidinių simptomų vertinimo skalės (angl. *ESVS*) rezultatus risperidono grupėje su placebo grupe (Hirschfeld ir kt., 2004; Khanna ir kt., 2005; Smulevich ir kt., 2005). Viename tyrimo, palyginus risperidoną su haloperidoliu nustatytas reikšmingas *ESVS* rezultatų skirtumas risperidono naudai (Smulevich ir kt., 2005).

Netgi įskaitant Khanna ir kt., tyrimą su jame išskirtinai mažu gydymo nutraukimo dažniu, bendras risperidono gydymo nutraukimo dėl šalutinio poveikio dažnis reikšmingai nesiskyrė nuo placebo. Dviejuose tyrimuose mieguistumas pasireiškė bent dukart dažniau vartojant risperidoną nei placebo. Galvos svaigimas pasireiškė šiek tiek dažniau vartojant risperidoną nei placebo, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas dviejuose tyrimuose (Sachs ir kt., 2002; Hirschfeld ir kt., 2004).

Risperidono kardiologinis toleravimas pasirodė geras, bipolinių sutrikimų tyrimuose reikšmingo arba kliniškai svarbaus QTc intervalo prailgėjimo nepastebėta.

Svorio padidėjimas buvo gerokai didesnis skiriant risperidoną abiejuose kompleksinio gydymo tyrimuose ir viename monoterapijos tyrimo (Hirschfeld ir kt., 2004). Vidutinis svorio padidėjimas tyrimo pabaigoje buvo nuo 1,7 ir 2,4 kg. Taigi, pacientai, vartojantys placebo, neteko svorio (–0,25 kg) arba priaugo svorio iki 0,5 kg, abiejuose tyrimuose, kuriuose risperidonas buvo skiriamas su nuotaiikos stabilizatoriumi (Sachs ir kt., 2002; Yatham ir kt., 2003).

Nepaisant to, jog kai kurie klinikiniai risperidono tyrimai nustatė didelį svorio padidėjimą, nebuvo pranešta apie cholesterolį kraujyje arba atsitiktinį gliukozės kiekį kraujyje. Be to, metabolinių sutrikimų galima tikėtis.

Prolaktino kiekio kraujyje padidėjimas pasireiškia dažniau, nei haloperidolio atveju (Smulevich ir kt., 2005). Tai gali būti dėl mažo risperidono prasiskverbimo į smegenis ir sąlyginai didesnio jo kiekio plazmoje, kuris reikalingas poveikiui pasireikšti – tai pirmiausia didina prolaktiną, nes hipofizė yra už hematoencefalinio barjero. Šalutinis poveikis, galimai susijęs su padidėjusiu prolaktino kiekiu, pasireiškė šešioms pacientams risperidono grupėje ir dviem pacientams haloperidolio grupėje.

**Rekomendacija.** Remiantis kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, antimaniakinis poveikis ūmiu juo laikotarpiu **IL** gali būti įvertintas „A“. Risperidono perdozavimo reikėtų vengti, nes tai turi didelę įtaką jo veiksmingumui dėl EPS ir prolaktino kiekio padidėjimo. **RL** būtų „1“. Yra patikimų risperidono poveikio įrodymų gydant sunkią maniją su psichoze, bet mažai duomenų, remiančių risperidono vartojimą mišrių būsenų atveju.

**Ziprazidonas**

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Ziprazidono monoterapijos antimaniakinis poveikis buvo ištirtas trijuose dvigubai akluose placebo kontroliuojamuose tyrimuose (Keck ir kt., 2003c; Potkin ir kt., 2005b; Vieta ir kt., 2009b), vienas jų taip pat vartojo haloperidolį, kaip lyginamąjį vaistą (Vieta ir kt., 2009b). Visi šie tyrimai patvirtino antimaniakinį ziprazidono poveikį. Tačiau tiesioginiame palyginime haloperidolis buvo veiksmingesnis (Warrington ir kt., 2007). Šių tyrimų *post-hoc* analizė taip pat pateikė įrodymų, kad ziprazidonas yra veiksmingas gydant disforines/mišrias būsenas ir manijos su psichoze (Greenberg ir Citrome, 2007 m). Ziprazidonas taip pat prieinamas kaip intraraumeninės injekcijos tirpalas.

Viename placebo kontroliuojamame tyrime, kur buvo vartojamas ziprazidonas, kaip papildomas vaistas prie ličio arba valproato, ziprazidonas nesiskyrė nuo placebo tyrimo pabaigoje, tačiau sustiprino pirminį antimaniakinį atsaką (Weisler ir kt., 2004a). Tačiau, ziprazidonas skyrėsi nuo placebo keletu antrinių parametrų tyrimų pabaigoje.

**Veiksmingumas įprastomis sąlygomis.** Šiuose tyrimuose jokių reikšmingų skirtumų EPS skalėse, lyginant su placebo, nerasta (Keck ir kt., 2003b; Potkin ir kt., 2005a). Tačiau akatizija pasireiškė du kartus dažniau pacientams, vartojusiems ziprazidoną nei placebo (10,7 lyginant su 5,7 proc., atitinkamai, nors skirtumas nereikšmingas (Keck ir kt., 2003c)).

Pirminis mieguistumas pasireiškė apie 3–4 kartus dažniau vartojant ziprazidoną nei placebo, o galvos svaigimas pasireiškė dažniau viename paskelbtame ziprazidono tyrime (22,1 lyginant su 10 proc. placebo grupėje) (Keck ir kt., 2003b).

Ziprazidono kardiologinis saugumas kelia tam tikrą susirūpinimą. Keck ir kt. tyrime (2003b) ziprazidonu gydytų pacientų vidutinis QTc intervalo prailgėjimas buvo 11 ms, nors didesnio prailgėjimo už 500 ms neužfiksuota. Apie pagrindinę saugumo problemą, skilvelines tachikardijas, nebuvo pranešta vaistui pasirodžius rinkoje. Užfiksuotas kraujospūdžio padidėjimas 11,4 proc. ziprazidono grupės pacientų, lyginant su 2,9 proc. placebo grupės. Tačiau abiejose grupėse išmatuotų sistolinio arba diastolinio kraujospūdžio arba pulso vidurkio pokyčių neužfiksuota stebint nuo tyrimo pradžios iki pabaigos.

Ziprazidonas kartu su aripiprazoliu yra du aAP, kurie nesukelia didesnio svorio padidėjimo kontroliuojamuose manijos tyrimuose. Reikšmingų, lyginant su placebo, bendrojo cholesterolio, DTL ir MTL pokyčių neaptikta (Keck ir kt., 2004). Antrinė trumpalaikių ir ilgalaikių ziprazidono tyrimų analizė nenustatė lipidų kiekio kraujyje sumažėjimo (H. Nasrallah ir kt., 2004).

**Rekomendacija.** Ziprazidonas tenkina antimaniakinio poveikio **IL** „A“ subanalizės remia jo veiksmingumą mišrių būsenų ir manijos su psichoze atveju. Todėl **RL** yra „1“. Tačiau dėl potencialaus kardiotoksinio poveikio ziprazidonas neprieinamas arba jo vartojimas ribotas kai kuriose šalyse. Šiose šalyse, **RL** yra „2“, nes jis neturėtų būti laikomas pirmojo pasirinkimo vaistu dėl teisinių priežasčių.

**KITI ATIPINIAI ANTIPSICHOTIKAI**

Šiame skyriuje kalbama apie tuos atipinius antipsichotikus, kurių antimaniakinis poveikis įrodytas tyrimuose, tačiau nėra arba dar nėra patvirtinti šiai indikacijai, arba jų dar nėra rinkoje, tačiau gali būti artimoje ateityje (pvz., azenapinas).

*Amisulpridas* dažnai vartojamas kaip antimaniakinis vaistas kai kuriose pasaulio šalyse, tačiau jo veiksmingumo įrodymai iki šiol remiasi vienu dvigubai aklu atsitiktinių imčių amisulpirido ir valproato derinio prieš haloperidolio ir valproato derinio tyrimu (Thomas ir kt., 2008), ir vienu teigiamu atviru, bet atsitiktinių imčių tyrimu (Vieta ir kt., 2005b). Derinio lyginamasis tyrimas prieš haloperidolio ir valproato derinį neįrodė išankstinės amisulprido pranašumo hipotezės ir turėjo nepakankamą tyrimo galią įrodyti lygybę. Taigi, veiksmingumo **IL** yra „C1“ ir **RL** „4“. Iki naujausių atipikų sukūrimo jis buvo nepatvirtintas manijai vaistas. Amisulpridas nėra susijęs su svorio padidėjimu arba naujai atsiradusio cukrinio diabeto atvejų pranešimais. Tačiau didelės amisulprido dozės, paprastai vartojamos ūminei manijai gydyti, sukelia hiperprolaktemiją.

Buvo paskelbti du placebo kontroliuojami atsitiktinių imčių kontroliuojami ūminės manijos azenopino monoterapijos tyrimai (ARES 7501004 ir 7501005) (McIntyre ir kt., 2008a) ir vienas derinio su ličiu ar valproatu atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas (Apollo 7501008) (Calabrese ir kt., 2008) buvo pateiktas mokslinėse konferencijose kaip stendinė medžiaga, be to, monoterapijos tyrimai taip pat turėjo lyginamąją grupę (olanzapino). Visuose trijuose tyrimuose įrodytas azenapino poveikis parodė didelį pranašumą prieš placebo. Olanzapinas pasirodė kiekybiškai, bet ne statistiškai pranašesnis už azenapiną.

*Azenapinas* buvo gerai toleruojamas minėtuose tyrimuose; EPS dažnis buvo mažas. Tačiau buvo pastebėtas nedidelis svorio padidėjimas dviejuose trijų savaičių azenapino monoterapijos tyrimuose ir vidutinis svorio bei gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas nevalgius po 12 savaičių kompleksiniame tyrime (Calabrese ir kt., 2008). Nors azenapiną vartojusių pacientų reikšmingų metabolinio sindromo kriterijų nepastebėta 52 savaičių pratęsime Ares 7501004 ir 7501005 (McIntyre ir kt., 2008b), ribotų duomenų nepakanka galutinai apsispręsti dėl jo metabolinės rizikos.

Remiantis turimais įrodymais, azenapinas atitinka antimaniakinio poveikio **IL** „A“, subanalizės remia jo veiksmingumą gydant depresijos simptomus ir mišrias būsenas. Kol dar ribota klinikinė patirtis ir galimi metaboliniai sutrikimai, **RL**, jei vaistas prieinamas, „2“, kol nėra papildomų įrodymų dėl saugos.

*Klozapinas* gali būti laikomas archetipiniu atipiniu antipsichotiku. Daugybė klinikinų atvejų ir keletas mažos imties tyrimų remia jo antimaniakinį, taip pat lengvą antidepresinį ir gerą profilaktinį poveikį (Frye ir kt., 1998). Klozapinas gali būti laikomas kaip rezervinis vaistas atspariems bipoliniams sutrikimams gydyti (Calabrese ir kt., 1996; Green ir kt., 2000). Tačiau visi šie duomenys gauti iš mažos imties ir dažnai prastai kontroliuojamų tyrimų. Didelės imties metodologiškai atliktų tyrimų trūksta dėl komercinių veiksnių ir gyvybei pavojingo šalutinio klozapino poveikio. Taigi, antimaniakinis klozapino poveikis **IL** turėtų būti vertinamas „C1“, bet **RL** yra tik „4“, nepaisant to, kad jis gali būti labai naudingas atspariai manijai gydyti.

Neseniai *paliperidono* monoterapija buvo ištirta dviejuose placebo kontroliuojamuose monoterapijos tyrimuose, vienas iš jų teigiamas, su kvetiapino kaip lyginamuoju vaistu (Vieta ir kt., 2009a), o kitame reikšmingas skirtumas nustatytas tik skiriant didžiausią paliperidono dozę (12 mg/d., žr. www.

clinicaltrial.gov, tyrimo numeris NCT00299715). Paliperidono ir ličio arba valproato derinio tyrimas buvo neigiamas (žr. www.clinicaltrial.gov, bandymo numeris NCT00309686).

Paliperidonas paprastai buvo gerai toleruojamas šiuose tyrimuose, bet su dažnesniais EPS, skiriant didesnėmis dozėmis. Kiti šalutiniai poveikiai, atsirandantys dažniau nei placebo grupėje, yra galvos skausmai, mieguistumas, galvos svaigimas, sedacija, akatizija, distonija ir dispepsija. Panašiai kaip risperidonas, paliperidonas sukėlė prolaktino kiekio padidėjimą tiek vyriškosios, tiek moteriškosios lyties tiriamiesiems.

Paliperidonas yra risperidono metabolitas, todėl skirtumai nuo pirminės medžiagos gali būti minimalūs.

Šiuo metu su dviem teigiamais ir vienu neigiamu tyrimais paliperidono veiksmingumo **IL** vertinamas kaip „B“, atitinkantis **RL** būtų „3“. Tačiau toks klasifikavimas tinka tik didžiausiai išbandytai dozei, 12 mg/d.; mažesnių tirtų dozių (6 ir 3 mg/d.) įrodymai prieštarangi („D“).

*Zotepino* situacija yra gana panaši į klopazino. Bent du atviri tyrimai įrodė antimaniakinį poveikį (Harada ir Otsuki, 1986; Amann ir kt., 2005) (**IL** „C1“, **RL** „4“), deja, daugiausia komercinio intereso stoka užkirto kelią kontroliuojamiesiems atsitiktinių imčių tyrimams. *Zotepinas* gali sukelti didelį svorio padidėjimą, jo vertė gali būti ribota, atsiradus svorio neutraliems aAP su antimaniakinio poveikiu.

### TIPINIAI NEUROLEPTIKAI

#### *Haloperidolis*

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Haloperidolis dešimtmečius buvo pagrindinis klinikinis pasirinkimas sunkiai manijai gydyti, tačiau tik neseniai pasirodė adekvati įrodymų bazė, leidžianti spręsti apie jo veiksmingumą. Haloperidolis paprastai taip pat skiriamas didesnėmis dozėmis nei būtina. Haloperidolis buvo lyginamas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose tyrimuose su risperidonu (Smulevich ir kt., 2005), kvetiapinu (McIntyre ir kt., 2005), ziprazidonu (Vieta ir kt., 2009b), aripiprazoliu (Young ir kt., 2009) su risperidono ir ličio arba valproato deriniu (Sachs ir kt., 2002). Šiuose tyrimuose haloperidolis buvo reikšmingai veiksmingesnis nei placebo. Ši išvada papildomai yra remiama šių tyrimų metaanalize (Cipriani ir kt., 2006). Yra tiesioginiai lyginamieji haloperidolio ir olanzapino (Tohen ir kt., 2003a), haloperidolio ir aripiprazolio (Vieta ir kt., 2005a), haloperidolio ir valproato (McElroy ir kt., 1996a), haloperidolio ir karbamazepino (Brown ir kt., 1989), haloperidolio ir ličio (Segal ir kt., 1998), haloperidolio ir ličio derinio su karbamazepino ir ličio deriniu (Small ir kt., 1995) tyrimai. Šie tyrimai taip pat patvirtina antimaniakinį haloperidolio poveikį visų potipių manijoms.

**Veiksmingumas įprastomis sąlygomis.** Haloperidolio vartojimas yra aiškiai apribotas dėl didelio jo polinkio dažniausiai vartojamomis dozėmis (>10 mg/d) sukelti ūminius ekstrapiramidinius motorinius simptomus, o dar svarbiau – vėlyvąją diskineziją. Natūralistiniai duomenys rodo, kad bipoliniais sutrikimais sergantys gali būti net labiau linkę į šiuos šalutinius poveikius nei šizofrenija sergantys pacientai (Mukherjee ir kt., 1986; Keck ir kt., 2000). Vis dėlto tikėtina, kad haloperidolio dozės gali būti parinktos taip, kad veiktų maniją ir sumažintų EPS riziką. Atliktas manijos tyrimas, kuriame pacientams buvo atsitiktinai skirtos trys skirtingos haloperidolio dozės: 10, 20 ir 80 mg, jokių vaisto

veiksmingumo skirtumų nepastebėta, o tai rodo, kad optimali dozė gali būti net mažesnė nei 10 mg per parą (Rifkin ir kt., 1994).

Taip pat manyta, kad tipiniai antipsichotikai gali dažniau nei atipiniai sukelti depresijos simptomus (Tohen ir kt., 2003a) ir neturi jokio profilaktinio poveikio (Zarate ir Tohen, 2004), tačiau gali būti reikalingi kiti tyrimai, įrodantys šias prielaidas.

**Rekomendacija.** Haloperidolio antimaniakinio veiksmingumo **IL** gali būti klasifikuotas kaip „A“. Dėl šalutinių reiškinių, **RL** manijai „2“. Tačiau kaip skubioji ir neatidėliotina pagalba sunkiai manijai gydyti arba pacientams, kurie nereaguoja į kitą gydymą, haloperidolis turi savo vertę ir skyrimo pagrindą.

#### *Chlorpromazinas*

Buvo paskelbtas vienas placebo kontroliuojamasis atsitiktinių imčių ūminės manijos chlorpromazino tyrimas (Klein ir Oak 1967). Kiti kontroliuojamieji tyrimai su chlorpromazinu lygino jį su ličiu (Platman 1970; Spring ir kt., 1970; Johnson ir kt., 1971; Prien ir kt., 1972; Shopsin ir kt., 1975; Takahashi ir kt., 1975) ir karbamazepinu (Okuma ir kt., 1979). Papildomai atlikti lyginamieji chlorpromazino ir pimozido (Cookson ir kt., 1980), chlorpromazino ir tiotikseno (Janicak ir kt., 1988) bei chlorpromazino ir EKT (McCabe ir Norris, 1977b) tyrimai. Padaryta išvada, kad chlorpromazinas toks pat veiksmingas kaip lyginamieji vaistai. Tačiau didelės imties Prien ir kt. (1972) tyrime chlorpromazinas buvo veiksmingesnis už litį gydant hiperaktyvius pacientus. Dėmesys chlorpromazino dozėms toks pat kaip haloperidolio, nors jis paprastai labiau slopina. Dozės, vartojamos ūminei manijai gydyti (200–800 mg/d.), yra susijusios su didesne EPS rizika.

Kiti dažni šalutiniai chlorpromazino reiškiniai yra stiprus slopinimas, vėlyvoji diskinezija, padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai ir hepatotoksiškumas. Tik vienas mažos imties placebo kontroliuojamasis chlorpromazino tyrimas nustatė veiksmingą **IL** „B“ ir **RL** „3“. Darbo grupė žino, kad šis įvertis gali netiksliai atspindėti poveikį šio medikamento, kuris vis dar plačiai vartojamas manijai gydyti, ypač tose šalyse, kuriose yra ribota prieiga prie naujesnių vaistų, tačiau tuo metu, kai buvo sukurtas chlorpromazinas, AIT pagal šiandienos standartus nebuvo laikomi esminiais.

### BENZODIAZEPINAI

Klonazepamas ir lorazepamas yra gana dažnai vartojami bipoliniam afektiniam sutrikimui gydyti. Tačiau jie paprastai nelaikomi pagrindiniais nuotaką stabilizuojamaisiais vaistais, bet (pirmausia – lorazepamas) vartojami kaip papildomas gydymas, siekiant nuraminti pacientą ir palengvinti nerimą ir nemigą. Atlikta keletas tyrimų, remiančių tikrąjį antimaniakinį šių dviejų vaistų poveikį.

#### *Klonazepamas*

Klonazepamas yra didelio stiprumo 1,4-benzodiazepino derivatas. Be to, veikiantis GASR receptorių, klonazepamas taip pat gali moduluoti centrinį serotonino metabolizmą (Lima, 1991). Nedidelės imties dvigubai aklame tyrime (Edwards ir kt., 1991) klonazepamas buvo veiksmingesnis už placebo. Kadangi tyrimas truko tik penkias dienas ir didelės chlorpromazino dozės buvo skirtos abiem grupėms, negalima spręsti apie tikrąjį antimaniakinį poveikį. Naudingą klonazepamo poveikį gydant maniją taip pat palaikė vienas randomizuotas lyginamasis tyrimas su ličiu (Clark ir kt., 1997) ir kiti, nors rezultatų ir nedavę

tyrimai (Chouinard ir kt., 1983; Adler, 1986; Chouinard, 1987; Pande, 1988; Chouinard ir kt., 1993; Bottai ir kt., 1995; Morishita ir Aoki, 1999). Be jokių patikimų įrodymų iš metodologiškai pagrįstų AIT, tačiau esant kai kuriems lyginamiesiems tyrimams, veiksmingumo **IL** „C1“, atitinkamas **RL** „4“. Tačiau būtina laikytis atsargumo dėl priklausomybės pavojaus.

### Lorazepamas

Lorazepamas dažnai yra vartojamas kaip standartinis vaistas kontroliuojamuose manijos tyrimuose, bet jis savaime gali daryti įtaką tyrimų rezultatams, jeigu vaisto vartojimas nekontroliuojamas. Nedidelės imties dvigubai aklame tyrime lorazepamo ir ličio derinio veiksmingumas buvo panašus į haloperidolio ir ličio derinį (Lenox ir kt., 1992), tačiau vartojamas kartu su haloperidoliu yra mažiau veiksmingas nei vartojamas su ličiu (Chou ir kt., 1999). Mažos imties dvigubai aklame (ne placebo kontroliuojamame) atsitiktinių imčių dviejų savaičių monoterapijos tyrime vartojamas su klonazepamu lorazepamas buvo veiksmingesnis gydant ūminę maniją (Bradwejn ir kt., 1990). Neseniai lorazepamo intraraumeninės injekcijos buvo lyginamos su olanzapinu ir placebo skiriant 201 ūmine manija sergančių pacientų. Tyrimo pabaigoje po 24 val. lorazepamo injekcijos buvo veiksmingesnės už placebo pagal keletą sujaudinimo matavimo parametrų. Tačiau tyrimas neturėjo pakankamai galios esminiams lorazepamo ir placebo skirtumams nustatyti (Meehan ir kt., 2001).

Atsižvelgiant į placebo kontroliuojamų tyrimų arba tyrimų, turinčių pakankamą tyrimo galią antimaniakinio lorazepamo veiksmingumo **IL** klasifikuojamas kaip „C1“ su **RL** „4“.

Dėl galimos priklausomybės nuolatinis lorazepamo vartojimas negali būti rekomenduojamas, todėl pagrindinė jo klinikinė reikšmė yra papildomas vaistas ūminei manijai gydyti.

## EKSPREIMENTINIAI VAISTAI

### Tamoksifenas

Placebu kontroliuojamuose dvigubai akluose tyrimuose buvo įrodytas antimaniakinis proteinkinazės C inhibitoriaus tamoksifeno veiksmingumas (Yildiz ir kt., 2008), nors kai kurie metodologiniai aspektai gali kelti susirūpinimą dėl apibendrintų rezultatų (Tohen, 2008). Be to, du mažesnės imties placebo kontroliuojamieji tyrimai (Kulkarni ir kt., 2006; Hah ir Hallmayer, 2008) ir vienas aklas tyrimas (Zarate ir kt., 2007) taip pat nustatė reikšmingą manijos pagerėjimą skiriant pacientams tamoksifeną. Dėl to, kad tokių tyrimų duomenų nėra, tamoksifeno veiksmingumo **IL** yra „B“. Tačiau, nepaisant formalaus **RL** „3“, jo klinikinė nauda yra aiškiai apribota dėl vaisto antiestrogeninio pobūdžio, dėl to tamoksifeno skyrimas turėtų būti laikomas eksperimentiniu gydymu. Dėl savo unikalaus poveikio mechanizmo tamoksifenas atrodo gana įdomus; geriau toleruojamas proteinkinazės C inhibitorius galėtų būti ateities antimaniakinis vaistas.

### Kalcio antagonistai

Atviras tyrimas rodo antimaniakinį *nimodipino* veiksmingumą (Brunet ir kt., 1990) (veiksmingumo **IL** „C1“, **RL** „4“). Vienas placebo kontroliuojamas, bet turintis metodologinių trūkumų nedidelės imties pereinamasis tyrimas įrodė tam tikrą antimaniakinį verapamilio poveikį (Dubovský ir kt., 1986), bet du didesnės imties lygiagrečių grupių tyrimai nepatvirtino šios išvados (Walton ir kt., 1996; Janicak ir kt., 1998) (veiksmingumo **IL** „D“, **RL** „5“). Šių kalcio antagonistų,

kaip antimaniakinių vaistų, vartojimas yra ribotas dėl poveikio kraujospūdžiui (verapamilio) arba dėl dažno paros dozavimo dėl jų trumpos pusinės eliminacijos laikotarpio (nimodipino).

## FIZINIS GYDYMAS

*Elektrokonvulsinės terapijos* (EIT) atsitiktinių imčių kontroliuojami manijos tyrimai nebuvo baigti. Daugybė klinikinų atvejų ir diagramų apžvalgų remia EKT panaudojimą sunkiai manijai gydyti (McCabe ir Norris, 1977a; Soares ir kt., 2002; Volpe ir Tavares, 2004; Neve kt., 2007). Išsami EKT, esant ūminei manijai, atvirų tyrimų ir klinikinų atvejų apžvalga parodė didesnę nei farmakologinės intervencijos pagerėjimą maždaug 80 proc. pacientų (Mukherjee ir kt., 1994).

Retrospektyvusis EKT palyginimas prieš keletą farmakologinių intervencijų parodė panašų antipsichotikų arba ličio ir EKT veiksmingumą gydant maniją (McCabe ir Norris, 1977b; Thomas ir Reddy, 1982). Tačiau kitoje retrospektyviojoje apžvalgoje EKT buvo reikšmingai veiksmingesnis už ličių (Black ir kt., 1987). Iki šiol atlikti tik du prospektyvieji tyrimai: vienas tyrimas lygino gydymą išskirtinai ličiu ir EKT pradžioje, o litis skirtas palaikomajam gydymui. Po aštuonių savaičių pacientams, kuriems pradžioje taikytas EKT kursas parodė žymiai didesnę atsako dažnį nei pacientams, vartojusiems tik ličių (Small ir kt., 1988). Kitame prospektyviniame tyrime, kartu skiriant EKT ir chlorpromaziną, įrodytas derinio veiksmingumo pranašumas lyginant tik su chlorpromazinu (Sikdar ir kt., 1994).

Naujausi tyrimai rodo, kad bifrontalinė EKT tokia pat veiksminga kaip bitemporalinė EKT sunkios manijos atveju ir geriau toleruojama (Hiremani ir kt., 2008; Barekatin ir kt., 2008).

Atsitiktinių imčių simuliacija kontroliuojamų tyrimų trūksta (ir jie nepraktiški), todėl EKT **IL** ūminei manijai yra „C1“, **RL** „4“. Tačiau WFSBP darbo grupės nuomone, EKT vis dar veiksminga paskutinė priemonė sunkiai manijai su delyru, kuri yra atspari gydymui (Karmacharya ir kt., 2008).

Galima alternatyva EKT, kaip fiziniam gydymui, yra pasikartojanti transkranijinė magnetinė stimuliacija (PTMS), tačiau reikšmingo antimaniakinio poveikio viename aklame tyrime lyginant simuliuojamą PTMS nenustatyta (Kapsan ir kt., 2003) (**IL** „E“).

## DOZĖS IR GYDYMO TRUKMĖ

Rekomenduojamos įvairių vaistų monoterapijos dozės pateikiamos 5 lentelėje. Šios vaistų dozės gautos iš ūminės manijos tyrimų. Jie nebūtinai rodo visą dozės diapazoną, kuris patvirtintas konkrečiam medikamentui: dozės, pateiktos 5 lentelėje, yra daugiausia viršutiniame patvirtintame dozavimo diapazone. Kompleksinio gydymo atveju paros dozę gali tekti sumažinti, kai pasireiškia dviejų vaistų priklausomybę keliantis arba sustiprintas šalutinis poveikis. Daugumoje kompleksinio gydymo tyrimų buvo vartojamos mažesnės tiriamojo vaisto dozės nei atitinkančiuose monoterapijos tyrimuose. Tačiau kai kuriais atvejais, pvz., kompleksinio gydymo su fermentų induktoriais, pvz., karbamazepinu (Spina ir kt., 1996) tiriamų vaistų dozės buvo šiek tiek didesnės palyginus su monoterapija. Terapinė vaistų stebėsena (alt. Vaistų terapinės koncentracijos stebėsena) (TVS, angl. TDM) patartina pacientams, kurie nereaguoja į kompleksinio gydymo schemas (Baumann ir kt., 2004).

## Gydymo rekomendacijos

5 lentelė. Farmakologinio ir nefarmakologinio gydymo, taikomo ūminei manijai gydyti, įrodymų lygis (IL) ir rekomendacijos lygis (RL) (pagal abėcėlę kiekvienam įrodymo lygiui)

Vaistas	Įrodymų lygis (IL)	Rekomendacijos lygis	Tipiškai rekomenduojama paros dozė suaugusiesiems (gali skirtis dėl skirtingų patvirtinimų)
Aripiprazolis	A	1	1530 mg
Azenapinas	A	2	10–20 mg
Karbamazepinas	A	2	600–1200 mg (kiekis 4–15 mg/l)
Haloperidolis	A	2	5–20 mg
Litis	A	2 <sup>7</sup>	600–1200 mg (kiekis 0,8–1,3 mg/l)
Olanzapinas	A	2	10–20 mg <sup>8</sup>
Kvetiapinas	A	2	400–800 mg
Risperidonas	A	1	2–6 mg
Valproatas	A	1 <sup>9</sup>	1200–3000 mg (prisotinimas 20–30 mg/kg kūno svorio, kiekis 75–100 mg)
Ziprazidonas	A	1 <sup>10</sup>	80–160 mg
Chlorpromazinas	B	3	300–1000 mg
Paliperidonas	B	3	3–12 mg, tik 12 mg/d siekia „B“ lygį
Fenitoinas	B	3	300–400 mg
Pimozidas	B	3	2–16 mg
Tamoksifenas	B	3	40–80 mg
Amisulpiridas	C1	4	400–800 mg
Klonazepamas	C1	4	2–8 mg
Klozapinas	C1	4	100–300 mg
Levetiracetamas	C1	4	500–1500 mg
Lorazepamas	C1	4	4–8 mg
Nimodipinas	C1	4	240–480 mg
Okskarbazepinas	C1	4	900–1800 mg
Retigabinas	C1	4	600–1200 mg
Zonizamidas	C1	4	100–500 mg
Zotepinas	C1	4	200–400 mg
Verapamilis	D	5	480 mg
Lamotriginas	E	–	50–200 mg
Topiramatas	E	–	200–600 mg
Gabapentinas	E	–	900–3600 mg
Tiagabinas	F	–	20–40 mg
Pregabalinas	F	–	1800 mg
EKT	C1	4	Atsparios manijos gydymui bei esant tam tikroms būsenoms (pvz., Alternatyvus pasirinkimas nėštumo metu)
PTMS	E	–	

<sup>7</sup> Jei planuojamas ilgalaikis gydymas ličio RL yra „1“.

<sup>8</sup> Fiksuota 20 mg dozė buvo pakankama antimaniakiniai poveikiui pasiekti moterims, sergančioms vidutinio sunkumo ir sunkia manija (Bech ir kt., 2006). Tačiau moterų olanzapino kiekis kraujyje buvo didesnė nei vyrų (Kelly ir kt., 1999, 2006). Todėl daroma prielaida, kad vyrams, sergantiems vidutine bei sunkia manija, reikia didesnių olanzapino dozių (Goodwin ir Jameson, 2007).

<sup>9</sup> Valproatas nerekomenduojamas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas (RL „1“) reprodukcinio amžiaus moterims.

<sup>10</sup> Ziprazidono RL yra „2“ šalyse, kuriose jis įstatymiškai ribojamas.

Antimaniakinis gydymas turi būti tęsiamas mažiausiai iki pilnos remisijos, sindrominės ir funkcionalios. Subsindrominės manijos atkaktumas yra susijęs su didesne atkryčio rizika (Tohen ir kt., 2003d, 2006a). Dauguma gairių rekomenduoja tęsti tęstinį gydymą 6–12 mėn. po ūminio epizodo remisijos; ši rekomendacija yra pagrįsta unipolinės depresijos tyrimų įrodymais ir kontroliuojamais duomenimis iš manijos gydymo ličiu (Goodwin, 1994), olanzapinu (Tohen ir kt., 2006b) ir aripiprazoliu (Keck ir kt., 2006) nutraukimo tyrimų, kurie remia šį veiksma **IL** „B“. Tačiau daugeliui medikamentų, tokia rekomendacija remiasi ekspertų nuomone ir klinikiniais sumetimais (**IL** „C3“).

Be to, remiantis klinicine patirtimi, dozės gali būti mažinamos tam tikru momentu pasireiškus remisijai,

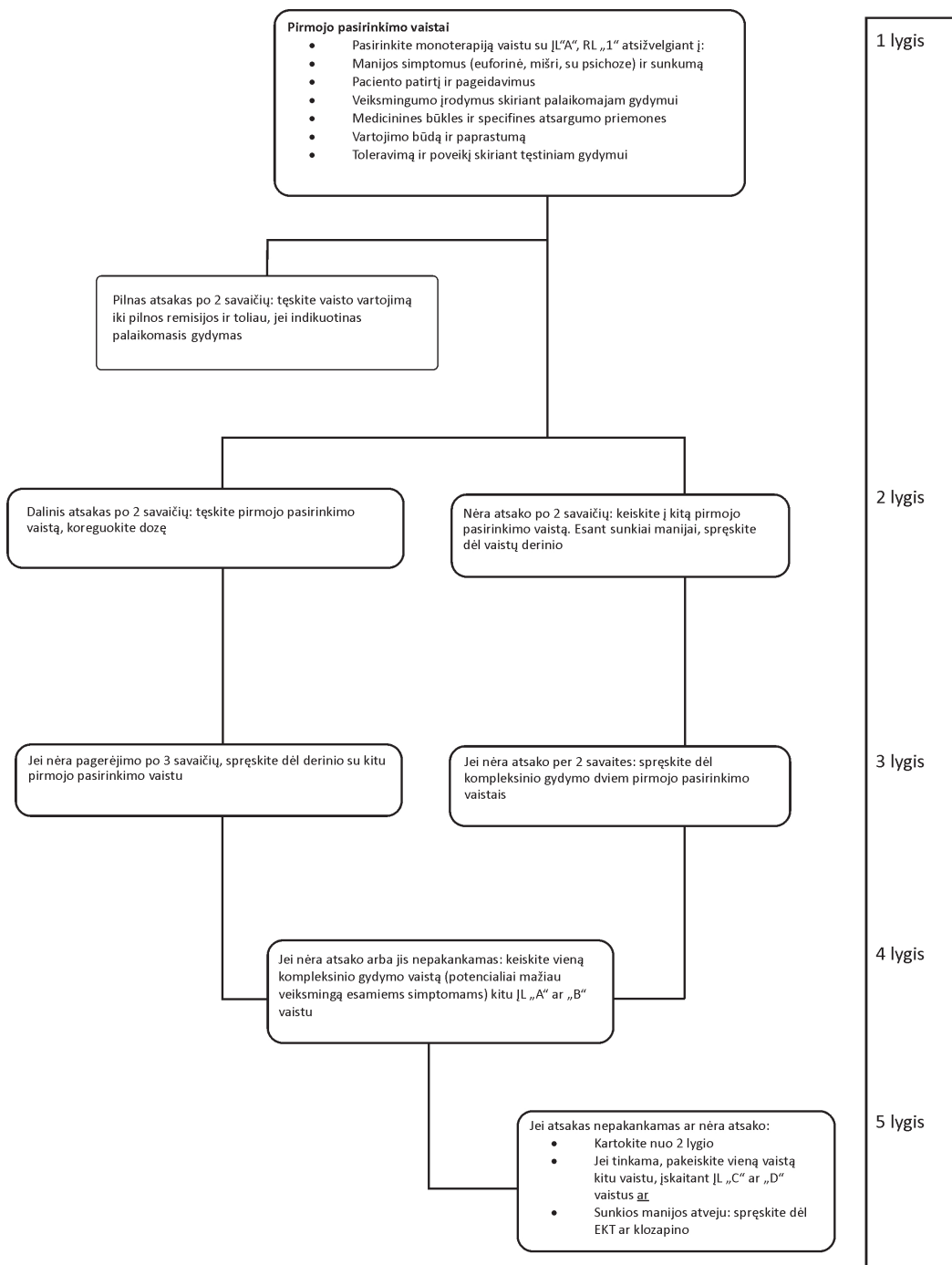
priklausomai nuo toleravimo. Ličiui tai privaloma dėl saugumo, nes šio vaisto inkstų klirensas sumažėja po ūminio laikotarpio, dėl to tęstinio gydymo ličio kiekis kraujyje gali būti pernelyg rizikingas.

Jei kyla abejonų dėl to, ar manijos epizodas galėjo būti sukeltas išorinių veiksnių, pavyzdžiui, steroidų, alkoholio, piktnaudžiavimo kitais vaistais, visiems pacientams turėtų būti siūlomas tęstinis ir palaikomasis gydymas (Grunze ir kt., 2004). Todėl, pasirenkant vaistą ūminei manijai gydyti, svarbu atkreipti dėmesį į vaisto veiksmingumą ir toleravimą skiriant ilgalaikį gydymą, ir taip sumažinti vaistų keitimą, kuris gali būti susijęs su padidėjusia atkryčio rizika.

**VEIKSMŲ TAKTIKA NESANT GYDYMO ATSAKUI**

Gydymas paprastai turėtų būti pradedamas vaistais, atitinkančiais JL „A“ su RL „1“ (žr. 5 lentelę). Jei į pirmo pasirinkimo vaistą atsakas nepakankamas arba tik dalinis, neaišku, kiek laiko gydytojai turi laukti prieš keisdami arba koreguojami vaistus. Kontroliuojamuosiuose tyrimuose veiksmingiausias tiriamųjų vaistų poveikis pradeda skirtis nuo placebo per vieną savaitę. Ankstyvas dalinis atsakas į veiksmingą vaistą arba placebo (Pappadopulos ir kt., 2008) prognozuoja vėlesnį atsaką tyrimo pabaigoje. Tačiau kol kas nėra išsamios visų atsako variantų analizės. Atsakas gali pasireikšti vėliau, kai skiriami vaistai, kuriuos reikia titruoti (pvz., litis ir kvetiapienas) arba skiriamos mažesnės dozės (pvz.,

pirmas olanzapino monoterapijos tyrimas: Tohen ir kt., 1999). Kita vertus, ūminė manija pasireiškia didele našta pacientams, galbūt gydytojai nenorės pernelyg ilgai laukti, panaudojant paskutinį vaisto potencialą. Taigi, kol nėra patikimų įrodymų, darbo grupė rekomenduoja tęsti bandomąjį gydymą ne ilgiau kaip dvi savaites. Veiksmų taktika, esant nepakankamam atsakui, pvz., po dviejų savaitių, taip pat daugiau remiasi ekspertų nuomone ir klinicine patirtimi nei įrodymais. Darbo grupės siūlymu sprendimas dėl pirminio antimaniakinio gydymo tęsimo arba nutraukimo turi būti sprendžiamas pagal pilną, dalinį atsaką arba atsako nebuvimą (žr. 1 pav.). Tačiau klausimas, ar tik iš dalies pakankamas gydymas turėtų būti pakeistas į kitą gydymą, ar kitas gydymas turėtų būti pridėtas, dar neaiškus. Prielaida, kad be sinergetinio poveikio



1 pav. WFSBP darbo grupės gydymo algoritmas. JL, įrodymų lygis; RL, rekomendacijų lygis (žr. 4 ir 5 lentelė)

gali būti pateisinama norimo poveikio tikimybė, nes pirmojo pasirinkimo vaisto, nors ir nepakankamo po pirmųjų dviejų savaitių, poveikis dar turi galimybę pasireikšti. Taigi, pirmas požiūris gali būti pateisinamas dėl toleravimo perspektyvos ir tinkamas tęstinei monoterapijai. Standartizuotų vertinimo skalių, pvz., YMRS, MRS ir MAS dokumentavimas ir pildymas yra skatinamas. Klinikiniai tyrimai paprastai taiko 50 proc. YMRS, MAS arba MRS sumažėjimą, kaip atsako į gydymą kriterijų (Goodwin ir Jamison, 2007), vis dėlto konkretus dalinio atsako procentas gali būti naudingas priimant klinikiškus sprendimus (Tohen ir kt., 2009a).

### MONOTERAPIJA AR KOMPLEKSINIS GYDYMAS?

Mažiau nei 10 proc. ūmine manija sergančių pacientų gydomi monoterapija; vidutinis ūmine manija sergančių pacientų vartojamų vaistų skaičius yra 3 (Wolfsperger ir kt., 2007). Klinikinė praktika, atrodo, grindžiama bipoliniais sutrikimais sergančių pacientų polifarmakoterapija (Lin ir kt., 2006; Ghaemi ir kt., 2006; Wolfsperger ir kt., 2007; Peh ir Tay, 2008). Tai pabrėžia natūralistinio gydymo sunkumus, lyginant su klinikinių tyrimų mėginiais; mažiau nei 20 proc. natūralistinių tyrimų pacientų kohortos atitinka visus atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų įtraukimo kriterijus (Licht ir kt., 1997). Gydymo korekcijos veiksniai daugiausia yra gretutinės ligos ir ligos sunkumas. Tokiai klinicinei praktikai pritaria atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų tyrėjai, kad pacientams, turintiems atkaklios manijos simptomų, kuriems buvo pridėtas antipsichotikas prie ličio arba valproato, pasireiškia didesnis atsakas ūmiuoju laikotarpiu nei pacientams, kurie tęsė tik ličio arba valproato vartojimą (Tohen ir kt., 2002; Sachs ir kt., 2002; Sachs ir kt., 2004; Vieta ir kt., 2009c): tačiau, gauti klinikiniai duomenys šių tyrimų yra riboti. Pirmiausia neišskiriami tiriamieji, kuriems atsakas į gydymą ličiu arba valproatu ūmiuoju laikotarpiu buvo nepakankamas, ir tiriamieji su manijos proveržiu nuolatinio profilaktinio gydymo fone. Be to, trūksta aiškių ir patvirtintų nepakankamo atsako apibrėžimų. Mažai duomenų, ar antipsichotiko ir ličio (arba valproato) derinys gydymo pradžioje (naujas derinys) yra veiksmingesnis nei antipsichotiko, ličio arba valproato monoterapija. Beje, iki tam tikro lygio tokią informaciją pateikė tik risperidono tyrimas (Sachs ir kt., 2002), rodantis, kad naujas derinys nėra veiksmingesnis už vartojamą vien litį arba valproatą.

Tačiau Müller-Oerlinghausen ir kt. (2000) įrodė, kad valproatas derinyje su tipiniu antipsichotiku (dažniausiai haloperidoliu) yra veiksmingesnis vien už antipsichotiką sunkiai sergantiems pacientams, dauguma iš jų tikriausiai gavo derinį nuo pat gydymo pradžios.

Didesnį gydymąjį poveikį deriniu palaiko Smith ir kt. metaanalizė (2007a). Įtraukti aštuoni derinių tyrimai, kuriuose dalyvavo 1124 pacientai. Reikšmingas YMRS balų sumažėjimas užfiksuotas taikant haloperidolio, olanzapino, risperidono ir kvetiapino derinius lyginant su ličio arba valproato monoterapija. Atipinių antipsichotikų suminis balų skirtumas buvo 4,41 (95 proc. PI: 2,74; 6,07). Be to, žymiai daugiau kompleksinio gydymo pacientų atitiko atsako kriterijus (ne mažiau kaip 50 proc. sumažėjimas YMRS, SR (santykine rizika) 1,53 (1,31; 1,80)). Tačiau į šiuos metaanalizės tyrimus įtraukti pacientai, gydomi naujais deriniais, ir pacientai, kurių gydymas buvo papildytas vėliau.

Taigi, nėra pakankamai vienareikšmiškų įrodymų, kurie palaikytų kompleksinį gydymą kaip pirmojo pasirinkimo gydymą. Be to, saugumo ir praktiškumo aspektu pirmumas aiškiai teikiamas monoterapijai, kaip pirmojo pasirinkimo gydymui, panaudojant konkretaus vaisto visą dozės diapazoną. Kompleksinis gydymas potencialiai yra susijęs su didesniu šalutinių reiškinių dažniu ir jų sunkumu (Smith ir kt., 2007a; Vieta ir kt., 2008), taigi, kelia pacientams nereikalingą riziką. Neseniai išleistose gairėse (Yatham ir kt., 2006) rekomenduojamas kompleksinis gydymas kaip galimas pirmojo pasirinkimo gydymas (neatsižvelgiant į manijos sunkumo laipsnį); tačiau WFSBP darbo grupė mano, kad gydytojai apskritai turėtų būti skatinami kuo geriau išnaudoti kruopščiai parinktą monoterapiją, prieš pereidami prie kompleksinio gydymo, siekdami sumažinti šalutinį poveikį ir medicininę riziką. Monoterapija turėtų būti pirmasis pasirinkimas bent jau lengvo ir vidutinio sunkumo manijai gydyti; nors įrodyta, kad politerapija tam tikrais deriniais yra veiksmingesnė (AAP su ličiu arba valproatu lyginant tik litį arba valproatą), ji turėtų būti skiriama sunkiai manijai gydyti arba kitame lengvos ir vidutinio sunkumo manijos gydymo etape, po (nesėkmingo) vaisto keitimo.

### KAIP ANTIMANIAKINIAI VAISTAI YRA LYGINAMI?

Šių antimaniakinių vaistų tiesioginiai lyginamieji tyrimai vis dar yra riboti, ypač skirtingų AAP, išimtis yra olanzapino ir risperidono tyrimas (Perlis ir kt., 2006a). Kiti arba be išvadų (olanzapino, valproato (Zajacka ir kt., 2002; Tohen ir kt., 2003b; Tohen ir kt., 2009b), aripiprazolio ir haloperidolio (Vieta ir kt., 2005a)), arba be pakankamos tyrimo galios palyginti tiriamą ir palyginamą vaistą, arba atitinkamas statistinis palyginimas nebuvo atliktas (įvairūs tyrimai, kuriuose vartojamas litis, arba olanzapinas palyginimui su azenapinu (Hirschfeld ir kt., 2007)). Yra trys išimties, rodančios, kad haloperidolis yra veiksmingesnis, vartojamas trumpalaikiam manijos gydymui nei olanzapinas (Tohen ir kt., 2003a), kvetiapinas (McIntyre ir kt., 2005) ir aripiprazolis (Young ir kt., 2009) (taip pat žr. Scherk ir kt., 2007). Atlikus tyrimus, nenustatyta minėto veiksmingumo skirtumo (Perlis ir kt., 2006b).

Haloperidolis gali būti veiksmingesnis nei kai kurie AAP, bet vis dar turi RL „2“, nes TAP vartojimas didesnėmis dozėmis turėtų būti ribojamas tais atvejais, kai parenterinis vartojimas yra vienintelis pasirinkimas, be to, ir jų vartojimas turėtų būti ribojamas iki kelių savaitių siekiant išvengti vėlyvosios diskinezijos (VD) rizikos (Kasper ir kt., 2006). VD gali būti dažnesnė bipoliniais sutrikimais sergantiems pacientams (Hamra ir kt., 1983; Mukherjee ir kt., 1986; Kane, 1999). VD etiologija išlieka neaiški, tačiau manoma, kad yra sukelta ilgalaikio dopamino receptorių blokados. Tikroji atipinių antipsichotikų su dideliu D2 receptorių užėmimu rizika dar nėra pakankamai aiški, bet atrodo mažesnė (Remington, 2007 m.). Pagrindinė AAP pristatymo žinia yra ta, kad antipsichotinio antimaniakinio poveikio galima pasiekti, neskatinant sunkių ekstrapiramidinių šalutinių reiškinių. Tai gali reikšti, kad kai kuriems pacientams mažų dozių tipinis neuroleptikas yra vis dar pagrįsta alternatyva atipiniams antipsichotikams (Geddes ir kt., 2000; Lieberman ir kt., 2005). Tai gali būti taikoma tiek manijai, tiek šizofrenijai gydyti. Taip pat įrodyta, kad chlorpromazinas yra veiksmingesnis sujudintiems manija

sergantiems pacientams nei litis (Prien ir kt., 1972).

Taigi, pirminio gydymo pasirinkimas daugiausia priklauso nuo ankstesnio reagavimo į gydymą, paciento pageidavimų, saugumo ir toleravimo įskaitant medicininės būklės arba kartu vartojamus vaistus, kurie gali kelti kliūčių pasirinktam vaistui, vartojimo būdai ir būsimam palaikomajam gydymui.

## SPECIALŪS GYDYMO APSVARSTYMAI PRIKLAUSOMAI NUO MANIJOS POTIPIO

### *Disforinė manija ir mišrios būklės*

Šie du manijos pasireiškimai yra sujungti vienoje pastraipoje. Pagal DSM-4 mišri būseną reiškia diagnostinių manijos ir depresijos kriterijų (išskyrus trukmės kriterijų) atitikimą vienu metu. Disforinė manija apibūdina maniją su kai kuriais depresijos ir disforijos simptomais, kurie nėra pakankamai išreikšti arba nepakankamai ilgalaikiai, kad atitiktų depresijos epizodo kriterijus (žr. I tipo bipolinio sutrikimo diagnostikos klausimai). Disforinė manija moterims pasireiškia dažniau nei vyrams, tiek I tipo bipolinio afektinio sutrikimo atveju (Arnold ir kt., 2000), tiek II tipo bipolinio afektinio sutrikimo atveju (Suppes ir kt., 2005). Kadangi iki šiol disforinė (arba mišri) manija ir mišrios būsenos nebuvo intensyviau pirminių tyrimų ir prospektyviųjų kontroliuojamųjų tyrimų objektas, mes turime ribotai įrodymų dėl vaistų veiksmingumo ir dar mažiau dėl skirtingo vaistų veiksmingumo. Kita problema: jei buvo įrodytas antimaniakinis poveikis mišriai būsenai, tai nebūtinai reiškia poveikį depresijos simptomams ir gali būti visai neveiksminga pagrindiniams depresijos simptomams. Iš tiesų, depresijos vertinimo skalės, paprastai vartojamos klinikiniuose tyrimuose, taip pat užfiksuoja kai kuriuos manijos simptomus. Antrinė valproato veiksmingumo tyrimo (Swann ir kt., 1997) ir kai kurių ankstesnių tyrimų (Himmelhoch ir Garfinkel, 1986; Secunda ir kt., 1987) analizė parodė, kad litis gali būti nelabai veiksmingas, o valproatas, karbamazepinas, olanzapinas ir risperidonas gali būti veiksmingesni nei litis tokiems pacientams (Freeman ir kt., 1992; Swann ir kt., 1997; Goldberg ir Harrow, 1998; Tohen ir kt., 2000; Benabre ir kt., 2001). *Post-hoc* olanzapino (Baker ir kt., 2003), ziprazidono (Vieta, 2005; Greenberg ir Citrome, 2007) ir aripirazolo (Sachs ir kt., 2006) tyrimų III fazės analizė parodė panašų poveikį mišriai būsenai ir grynajai manijai. Priešingai, risperidono ir karbamazepino veiksmingumo įrodymai yra daugiausia grindžiami atvirais tyrimais. Nors nėra tiesioginių tipinių antipsichotikų veiksmingumo įrodymų ir jų yra mažai, tipinių antipsichotikų vartojimas (ypač didesnėmis dozėmis) gali sunkinti disforijos ir depresijos simptomus ir dėl to jų tikriausiai turėtų būti vengiama (Whitlock ir Evans, 1978; Tohen ir kt., 2003a).

### *Manija su psichoze*

Tik neseniai manija su psichoze buvo išskirta kaip bipolinės manijos potipis. Neaišku, ar antriniai didybės kliesdėsiai – dažniausias klinikinis psichozės požymis rodo kokybinį skirtumą, nes tai daugiau panašu į sunkumo išraišką. Kita vertus, pirmojo rango simptomai taip pat pasireiškia manijos atveju ir tai gali klaidinti atskiriant maniją nuo šizofrenijos. Manija su psichoze yra diagnozė, kuri sujungia šias, galbūt, skirtingas kliniškes būsenas.

Manija su psichoze buvo tiek mažai kliniškai ištirta, kad rekomendacijos dėl vaistų skyrimo iš esmės grindžiamos

netiesioginiais kriterijais. Tipiniai antipsichotikai, šiuo atveju *pimozidas*, gali būti veiksmingesnis už litį, kaip rodo Northwick Park funkcinės psichozės tyrimas (Johnstone ir kt., 1988) (IL „B“, RL „3“). Tačiau tai gali būti netiesiogiai susiję su jų antipsichotinėmis savybėmis, bet su didesniu veiksmingumu sunkioms maniakinėms būsenoms, kurias nuolat lydi psichozės (Licht, 2006 m.). Kai kurios ankstesnės gairės taip pat teikia pirmenybę prieštraukuliniams vaistams nei ličiui, kai yra psichozės simptomų (Kusumakar ir kt., 1997), kiti rekomenduoja valproato arba ličio derinį su antipsichotiniais vaistais nuo gydymo pradžios (McElroy ir kt., 1996b). Viename atsitiktinių imčių lyginamajame tyrime *valproatas* ir *haloperidolis* buvo panašiai veiksmingi gydant ūminę maniją su psichoze. Tyrimo ribotumai buvo atviras pobūdis ir nedidelė imtis (McElroy ir kt., 1996a) (IL „C1“, RL „4“). Kai buvo sukurti atipiniai antipsichotikai, monoterapijos variantų padidėjo, bet perspektyviųjų kontroliuojamųjų tyrimų vis dar trūksta. Tačiau *olanzapino*, *risperidono* ir *ziprazidono* tyrimų III fazės *post-hoc* analizė parodė panašų atsako dažnį, gydant maniją su psichoze ir maniją be psichozės.

### *Manijos sunkumas*

Naujausios gydymo rekomendacijos beveik vienodai pasisako pirmiausia už ličio, valproato („nuotaikos stabilizatorių“) arba atipinių antipsichotikų vartojimą manijai gydyti. Nepaisant to, tipiniai antipsichotikai vis dar labai plačiai vartojami manijai gydyti (Tohen ir kt., 2001; Wolfspenger ir kt., 2007). Tol, kol pasirūpinama, kad būtų išvengti EPS, didelė patirtis remia šią strategiją, net jei patikimų kontroliuojamųjų įrodymų patiems sunkiausiems manija sergantiems pacientams yra ribotai. Kaip minėta anksčiau, haloperidolis paprastai nėra laikomas pirmojo pasirinkimo vaistu dėl toleravimo priežasčių. Atsitiktinių imčių tyrimai, lyginantys atipinius antipsichotikus su tipiniu antipsichotiku haloperidoliu, atlikti atsižvelgiant ne tiek į manijos sunkumą, kiek įtraukimo į tyrimą slenkstį, dėl to rezultatai buvo skirtingi (Smulevich ir kt., 2005; McIntyre ir kt., 2005; Vieta ir kt., 2005; Young ir kt., 2009). Tačiau pažymėtina, kad retrospektyviosios manija sergančiųjų diagramos apžvalgos liginė aplinkoje parodė, kad atipiniai antipsichotikai veiksmingesni už tipiškus antipsichotikus (Letmaier ir kt., 2006).

Akivaizdu, kad elgesio sutrikimų sunkumas taip pat yra svarbus veiksnys priimant sprendimus dėl pirmos eilės ūminės manijos gydymo. Dauguma gydymo algoritmų remiasi vidutinio sunkumo manija sergančių pacientų, kurie dar gali duoti informuotą sutikimą kontroliuojamiems tyrimams atlikti. Klinikinėje praktikoje manijos sunkumo laipsnis ir atsako greitis yra pagrindiniai argumentai už vienokį ar kitokį vaistą. Tipiniai antipsichotikai vis dar tinka, kaip labai trumpo ūminės manijos, manijos su išreikštu sujaudinimu arba agresyvių pacientų gydymo variantas (Cipriani ir kt., 2006) ir yra veiksmingesni nei litis (Prien ir kt., 1972; Garfinkel ir kt., 1980) ir kai kurie atipiniai antipsichotikai (Scherk ir kt., 2007). Sergantiems sunkia manija, bet vis dar norintiems vartoti vaistus, prisočinimas valproatu (Hirschfeld ir kt., 1999) arba karbamazepinu (Dose ir Emrich, 1995) gali būti alternatyva, o įsotinimas ličiu yra veiksmingas (Keck ir kt., 2001), tačiau susijęs su didesniu atsitiktinio perdozavimo pavojumi. Naujausi sunkios manijos tyrimai, pvz., atsitiktinių imčių kontroliuojamas risperidono tyrimas (Khanna ir kt., 2005) ir kitų atipinių antipsichotikų atsitiktinių imčių

kontroliuojamųjų tyrimų sunkios manijos pogrupio post hoc analizė remia *risperidono*, *ziprazidono*, *aripiprazolio* bei *olanzapino* naudingumą šio pogrupio pacientams. **Klozapinas** taip pat pasirodė veiksmingas gydymui atspariai manijai, tiek euforinei, tiek disforinei, atvirose perspektyviniuose tyrimuose (**IL „C1“**) (Müller ir Heipertz, 1977; Suppes ir kt., 1992; Antonacci ir Swartz, 1995; Calabrese ir kt., 1996; Green ir kt., 2000). Beje, EKT veiksmingą poveikį, gydant sunkią maniją ir maniją su delyru, pagrindžia daugybė klinikinių atvejų (**„C1“**) (Grunze ir Scharfetter, 2004 m.)

### Hipomanija

Hipomanija gali būti kaip pilnos manijos pradžia atskiriems pacientams, tokiu atveju turėtų būti gydoma kaip paprastoji manija. Priešingu atveju hipomanija dažnai nėra argumentas dėl naujo gydymo. Jei pacientui skiriamas profilaktinis gydymas antimaniakiniais vaistais, geriausia rekomendacija būtų patikrinti vaistų kiekį plazmoje ir priklausomai nuo jos didinti dozę. Jei pacientas šiuo metu nevalo antimaniakinių vaistų, reikėtų skirti tinkamą vaistą, kuris turėtų (jei yra indikacijų) būti skiriamas profilaktikai.

Neaišku, ar kontroliuojamų olanzapino ir valproato tyrimų teigiamų rezultatų išvadas, gydant lengvą ir vidutinio sunkumo maniją (Tohen ir kt., 2009b), galima pritaikyti hipomanijai. Be to, yra tam tikrų nekontroliuojamųjų tyrimų įrodymų dėl risperidono veiksmingumo hipomanijai gydyti (Vieta ir kt., 2001). Jei neplanuojama papildoma profilaktika, trumpalaikis gydymas valproatu arba atipiniais antipsichotikais gali būti geriausias pasirinkimas (**IL „C3“**), jei abu yra gerai toleruojami, saugūs ir gana greitai pradeda veikti, taigi, galima sumažinti pavojų, kad artimiausiomis dienomis hipomanija pereis į maniją. Šiuo aspektu taip pat svarbu kuo anksčiau koreguoti miego stoką, nes tai gali būti svarbus pilnos manijos rizikos veiksnys.

Skirtingai nuo sunkesnių manijos potipių, hipomanija gali būti gydoma tam tikro lygio elgesio intervencijų deriniu su farmakoterapija. Tokios intervencijos gali būti pritaikytos kasdieni korekcijai, pavyzdžiui, natūralaus miego-būdravimo ciklo palaikymas, streso vengimas ir kai kurie kognityvinės elgesio terapijos (KET) elementai (Basco ir Rush, 1996). Tačiau iki šiol nėra viena psichologinė intervencija nepasirodė efektingesnė nei „placebo“ intervencija kontroliuojamuose manijos tyrimuose (Gutierrez ir Scott, 2004). Psichoterapijos vaidmuo bipolinio sutrikimo atveju lieka bipolinės depresijos ir atkryčio prevencija.

### ATEITIES PERSPEKTYVOS

Ūminės manijos gydymo parinkimas labai išsiplėtė per pastaruosius metus, be to, kuriami nauji vaistai, atsiranda nauji taikiniai vaistų kūrimui; proteinkinazės C inhibitorius yra vienas iš mechanizmo su neseniai įrodytu veiksmingumu. Tačiau, atsižvelgiant į didelį prieinamų medikamentų skaičių, bus svarbiau, kad nauji vaistai turėtų papildomą poveikį, ne tik antimaniakinį. Dauguma gydytojų tikėtina pirmenybę teiks antimaniakiniais vaistams, kurie taip pat turi ilgalaikį profilaktinį poveikį ne tik manijos atkryčiams, bet ir depresijos epizodams ar net vaistams, kurie taip pat turi antidepresinį poveikį. Vis daugėjant įvairių vaistų su antimaniakinio poveikiu tyrimų įrodymams, psichiatrai ir pacientai gali pagrįstai pirmiausia atsižvelgti į saugumą, toleravimą ir veiksmingumą bei poveikio pastovumo įrodymus, parenkant

ir tęsiant gydymą. Taigi, toleravimas ir paprastumas laikytis nustatytos dozės gali pagerėti pasirinkus iš ilgesnio atsipalaidavimo vaistų formų ir (arba) skyrus vaistą vieną kartą per parą. Labai konkurencingoje srityje ateities moksliniai tyrimai ir vaistų plėtra privalės į tai atsižvelgti; klinikiniam patvirtinimui neužteks tik eilinio antimaniakinio vaisto. Be to, vaistų kontrolės institucijos gali pareikalauti pateikti vaisto privalumus, palyginus su turimais vaistais, ir kelti griežtus reikalavimus saugumo tyrimams iki licencijos išdavimo. Nauji veikimo mechanizmai ir bent toks pat palankus naudos ir rizikos profilis kaip dabartinių vaistų yra du komponentai, kurie galėtų tapti pageidaujamais, jei ne būtinais, vaisto patvirtinimui.

Atsižvelgiant į tai, kad pacientai, dalyvaujantys daugumoje atsitiktinių imčių tyrimuose, yra atidžiai atrenkami, atrodo, svarbu atlikti didelės imties, perspektyvinius tyrimus mažiau atrinktoje populiacijoje su labiau griežtesniais metodologiniais reikalavimais, tokiais kaip, šizofrenijos tyrimuose. Tai nebūtina pagerins įrodymų bazę, bet padidins pasitikėjimą, kad įrodymais pagrįstas gydymas taip pat veiksmingas realiomis sąlygomis. Be to, sistemingi duomenys dėl pirmojo pasirinkimo vaistą nereaguojančių pacientų yra labai reikalingi.

### IŠVADOS

Šis originalių WFSBP 2003 m. gairių atnaujinimas sudarytas siekiant padėti gydytojui apsispręsti gydant pacientus, sergančius ūmine manija, nes per pastaruosius penkerius metus padidėjo patvirtintų medikamentų mokslinių įrodymų ir tapo prieinami nauji vaistai. Rekomendacijos, pateiktos šiose gairėse, pagrįstos (kai įmanoma) atsitiktinių imčių kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų. Tačiau tokie tyrimai ne visada atspindi klinikines realijas ir turi savo trūkumų, pavyzdžiui, komorbidinių, suicidinių, somatiškai sergančių pacientų neįtraukimas į tyrimą, o tai savo ruožtu gali sukelti nusivylimą kai kuriais vaistais klinikinėje praktikoje. Atitinkamai laikymasis šių gairių negali užtikrinti sėkmingo rezultato kiekvienu atveju. Tačiau tai gali būti naudinga sistema išsilavinusiems psichiatriams, planuojantiems individualų gydymą, įvertinantiems visus informacijos šaltinius ir visas gydymo galimybes.

### PADĖKOS

Pirmiausia norėtume padėkoti poniai Berenikei Oppermann, WFSBP biuras Vienoje, už redagavimo ir visokeriopą pagalbą.

### PAGRINDINIŲ AUTORIŲ FINANSAVIMAS

Heinz Grunze gavo dotacijas (paramą) moksliniams tyrinėjimams, konsultavimo mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „Astra Zeneca“, „Bial“, BMS, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen-Cilag“, „Organon“, „Pfizer Inc“, „Sanofi-Aventis“, „Servier“, UBC ir UCB Belgija.

Eduard Vieta gavo dotacijas (paramą) moksliniams tyrinėjimams, konsultavimo mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „AstraZeneca“, „Bial“, „Bristol-Myers“, „Eli Lilly“, Forest tyrimų instituto, „GlaxoSmithKline“, „Janssen-Cilag“, „Jazz“, „Lundbeck“, „Merck-Sharp ir Dohme“, „Novartis“, „Organon“, „Otsuka“, „Pfizer“, „Sanofi-Aventis“, „Servier“ ir UBC.

Siegfried Kasper gavo dotacijas (paramą) moksliniams tyrinėjimams, konsultavimo mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „AstraZeneca“, „Bristol-Myers

Squibb“, CSC, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen Pharmaceutica“, „Lundbeck“, MSD, „Novartis“, „Organon“, „Pierre Fabre“, „Pfizer“, „Schwabe“, „Sepracor“, „Servier“, „Wyeth“.

Guy Goodwin gavo dotacijas (paramą) moksliniams tyrinėjimams, konsultavimo mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eisai“, „Eli Lilly Lundbeck“, „P1Vital Sanofi-Aventis“, „Servier“ ir „Wyeth“.

Charles Bowden dotacijas (paramą) moksliniams tyrinėjimams, konsultavimo mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „Abbott Laboratories“, „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Elan Pharmaceuticals“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen“, „Lilly Research“, Nacionalinio psichinės sveikatos instituto, „Parke Davis“, „Pfizer“, R. W. Johnson farmacijos instituto, „Sanofi Synthelabo“,

„SmithKline Beecham“, Stanley medicinos mokslinių tyrimų fondo ir „UCB Pharma, Inc“.

Rasmus W. Licht gavo dotacijas (paramą) moksliniams tyrinėjimams, konsultavimo mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „Astra-Zeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen Cilag“, „Sanofi-Adventis“.

Hans-Jürgen Möller gavo dotacijas (paramą) moksliniams tyrinėjimams, konsultavimo mokesčius ir honorarus per pastaruosius trjus metus iš „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eisai“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen Cilag“, „Lundbeck“, „Merck“, „Novartis“, „Organon“, „Pfizer“, „Sanofi-Aventis“, „Sepracor“, „Servier“ ir „Wyeth“.

Vertė gydytojas rezidentas Artiom Charkavliuk

## REFERENCES:

- Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Huckling K, Richey JM, et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes* 2005;54:862–871.
- Adler LW. Mixed bipolar disorder responsive to lithium and clonazepam. *J Clin Psychiatry* 1986;47:49–50.
- Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry* 2006;163:272–275.
- Amann B, Sterr A, Mergl R, Dittmann S, Seemuller F, Dohmeier M, et al. Zotepine loading in acute and severely manic patients: a pilot study. *Bipolar Disord* 2005;7:471–476.
- Amann B, Sterr A, Vieta E, Stampfer R, Walden J, Grunze H. An exploratory open trial on safety and efficacy of the anticonvulsant retigabine in acute manic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:534–536.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th revised ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
- Anand A, Bukhari L, Jennings SA, Lee C, Kamat M, Shekhar A, et al. A preliminary open-label study of zonisamide treatment for bipolar depression in 10 patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:195–198.
- Anderson J. On variability of effects for a metaanalysis of rheumatoid arthritis radiographic progression. *J Rheumatol* 2000;27:540–542.
- Angst J. Epidemiologie du spectre bipolaire. *Encephale* 1995;21:37–42.
- Angst J. Bipolar disorder? a seriously underestimated health burden. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:59–60.
- Angst J. Do many patients with depression suffer from bipolar disorder? *Can J Psychiatry* 2006;51:3–5.
- Antonacci DJ, Swartz CM. Clozapine treatment of euphoric mania. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:203–206.
- Arnold LM, McElroy SL, Keck PE. The role of gender in mixed mania. *Compr Psychiatry* 2000;41:83–87.
- Baker RW, Tohen M, Fawcett J, Risser RC, Schuh LM, Brown E, et al. Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:132–137.
- Baker RW, Brown E, Akiskal HS, Calabrese JR, Ketter TA, Schuh LM, et al. Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *Br J Psychiatry* 2004;185:472–478.
- Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980;137:782–790.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ, Zohar J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248–312.
- Barekattain M, Jahangard L, Haghghi M, Ranjkesh F. Bifrontal versus bitemporal electroconvulsive therapy in severe manic patients. *J ECT* 2008;24:199–202.
- Basco MR, Rush AJ. Cognitive behavioral therapy for bipolar disorder. New York: Guilford Press; 1996.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Kuss HJ, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243–265.
- Bech P, Gex-Fabry M, Aubry JM, Favre S, Bertschy G. Olanzapine plasma level in relation to antimanic effect in the acute therapy of manic states. *Nord J Psychiatry* 2006;60:181–182.
- Benabarre A, Vieta E, Colom F, Martinez A, Reinares M, Corbella B. Treatment of mixed mania with risperidone and mood stabilizers. *Can J Psychiatry* 2001;46:866–867.
- Benazzi F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2007;21:727–740.
- Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: A double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:339–343.
- Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Treatment of mania: a naturalistic study of electroconvulsive therapy versus lithium in 438 patients. *J Clin Psychiatry* 1987;48:132–139.
- Bottai T, Hue B, Hillaire-Buys D, Barbe A, Alric R, Pouget R, et al. Clonazepam in acute mania: time-blind evaluation of clinical response and concentrations in plasma. *J Affect Disord* 1995;36:21–27.
- Bowden C, Gogus A, Grunze H, Haggstrom L, Rybakowski J, Vieta E. A 12-week, open, randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from a manic episode. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:254–262.
- Bowden CL, Singh V. Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005;13–20.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *J Am Med Assoc* 1994;271:918–924.
- Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:111–121.
- Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, Rubenfaer LM, Wozniak PJ, Collins MA, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1501–1510.
- Bradwejn J, Shriqui C, Koszycki D, Meterissian G. Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:403–408.
- Brown D, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine compared to haloperidol in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4:229–238.
- Brunet G, Cerlich B, Robert P, Dumas S, Souetre E, Darcourt G. Open trial of a calcium antagonist, nimodipine, in acute mania. *Clin Neuropharmacol* 1990;13:224–228.
- Calabrese JR, Kimmel SE, Woysville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:759–764.
- Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351–1360.
- Calabrese JR, Cohen M, Zhao J, Panagides J. Efficacy and safety of asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder. Proceedings of the 161th APA Conference, Washington, DC, May 3–8; 2008.
- Chou JC, Czobor P, Charles O, Tuma I, Winsberg B, Allen MH, et al. Acute mania: haloperidol dose and augmentation with lithium or lorazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:500–505.
- Chouinard G. Clonazepam in acute and maintenance treatment of bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl):29–37.
- Chouinard G, Young SN, Annable L. Antimanic effect of clonazepam. *Biol Psychiatry* 1983;18:451–466.
- Chouinard G, Annable L, Turnier L, Holobow N, Szkrumelak N. A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with I.M. clonazepam and I.M. haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms. *Can J Psychiatry* 1993;38(4):114–121.
- Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004362; 2006.
- Clark HM, Berk M, Brook S. A randomized controlled single blind study of the efficacy of clonazepam and lithium in the treatment of acute mania. *Hum Psychopharmacol* 1997;12:325–328.
- Cookson JC, Silverstone T, Wells B. A double-blind controlled study of pimozone versus chlorpromazine in mania. *Psychopharmacol Bull* 1980;16:38–41.
- Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, Dettore B, Acevedo L, Darko D. Effectiveness of extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar mania (trial D144CC00004). *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(1):184.
- De Marcos FA, Ghizoni E, Kobayashi E, Li LM, Cendes F. Cerebellar volume and long-term use of phenytoin. *Seizure* 2003;12:312–315.
- DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216–1223.
- DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:305–313.
- Desarkar P, Das B, Sinha VK. Adjuvant levetiracetam in adolescent mania. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:215–216.
- Dose M, Emrich HM. Acute mania: Practical therapeutic guidelines. *CNS Drugs* 1995;3:427–435.
- Dubovsky SL, Franks RD, Allen S, Murphy J. Calcium antagonists in mania: a double-blind study of verapamil. *Psychiatry Res* 1986;18:309–320.
- Edwards R, Stephenson U, Flewett T. Clonazepam in acute mania: a double blind trial. *Aust NZ J Psychiatry* 1991;25:238–242.
- Elphick M. An open clinical trial of carbamazepine in treatment-resistant bipolar and schizo-affective psychotics. *Br J Psychiatry* 1985;147:198–200.
- Emrich HM, Dose M, von Zerssen D. The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders. *J Affect Disord* 1985;8:243–250.
- Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Möller H-J, Windorfer A. Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1980;229:1–16.
- Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:837–844.
- Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Kaprinis GS. Treatment

- guidelines for bipolar disorder: a critical review. *J Affect Disord* 2005;86:1–10.
- Franciosi LP, Kasper S, Garber AJ, Johnson DL, Krauss RM, Marder SR, et al. Advancing the treatment of people with mental illness: a call to action in the management of metabolic issues. *J Clin Psychiatry* 2005;66:790–798.
- Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992;149:108–111.
- Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, Denicoff K, Dunn RT, Kimbrell TA, et al. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998;48:91–104.
- Gajwani P, Forsthoef A, Muzina D, Amann B, Gao K, Elhaj O, et al. Antiepileptic drugs in mood-disordered patients. *Epilepsia* 2005;46(4):38–44.
- Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *J Affect Disord* 1980;2:279–288.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Br Med J* 2000;321:1371–1376.
- Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Miyahara S, et al. Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD participants. *Psychiatr Serv* 2006;57:660–665.
- Goldberg JF, Burdick KE. Levetiracetam for acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:148.
- Goldberg JF, Harrow M. Which unipolar depressives are really bipolar? *APA Annual Meeting Abstracts* 1998;151:29.
- Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1265–1270.
- Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003;63:2029–2050.
- Goncalves N, Stoll K-D. Carbamazepin bei manischen Syndromen. Eine kontrollierte Doppelblind-Studie. *Nervenarzt* 1985;56:43–47.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
- Goodwin GM. Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1994;164:149–152.
- Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, Nolen WA, Vieta E, Wittchen HU. ECNP consensus meeting. Bipolar Depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:535–549.
- Gouliav G, Licht RW, Vestergaard P, Merinder L, Lund H, Bjerre L. Treatment of manic episodes: zuclopenthixol and clonazepam versus lithium and clonazepam. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:119–124.
- Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000;157:982–986.
- Greenberg WM, Citrome L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials. *CNS Drug Rev* 2007;13:137–177.
- Grunze H. Lithium in the acute treatment of bipolar disorders—a stocktaking. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:115–119.
- Grunze H. Carbamazepine. Other anticonvulsants and augmenting agents. In: Akiskal HS, Tohen M, editors. *Bipolar psychopharmacotherapy: Caring for the patient*. London: John Wiley & Sons; 2006, pp. 63–84.
- Grunze H, Scharfetter J. Elektrokonvulsionstherapie der manischen Episode im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung. In: Baghai T, Frey R, Kasper S, Möller H-J, editors. *Klinische und wissenschaftliche Aspekte der Elektrokonvulsionstherapie*. Wien: Springer; 2004.
- Grunze H, Walden J. Relevance of new and newly rediscovered anticonvulsants for atypical forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2002;72(1):15–21.
- Grunze H, Erfurth A, Marcuse A, Amann B, Normann C, Walden J. Lack of antimanic efficacy of the GABA transporter 1 inhibitor tiagabine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8(2):195.
- Grunze H, Erfurth A, Amann B, Giupponi G, Kammerer C, Walden J. Intravenous valproate loading in acutely manic and depressed bipolar I patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:303–309.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden CL, Baldwin D, Licht RW, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders. Part I: Treatment of Bipolar Depression. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:115–124.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden CL, Baldwin D, Licht RW, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders. Part II: Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry* 2003a;4:5–13.
- Grunze H, Langosch J, Born C, Schaub G, Walden J. Levetiracetam in the treatment of acute mania: an open add-on study with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry* 2003b;64:781–784.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden CL, Möller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders. Part III: Maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 2004;5:120–135.
- Gutierrez MJ, Scott J. Psychological treatment for bipolar disorders—a review of randomised controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:92–98.
- Hah M, Hallmayer JF. Tamoxifen and mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:200–201.
- Hakkaert-van RL, Hoijenbos MB, Regeer EJ, ten HM, Nolen WA, Veraart CP, et al. The societal costs and quality of life of patients suffering from bipolar disorder in the Netherlands. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:383–392.
- Hamma BJ, Nasrallah HA, Clancy J, Finn R. Psychiatric diagnosis and risk for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:346–347.
- Harada T, Otsuki S. Antimanic effect of zotepine. *Clin Ther* 1986;8:406–414.
- Hayden EP, Numberger JI. Molecular genetics of bipolar disorder. *Genes Brain Behav* 2006;5:85–95.
- Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006;163:185–194.
- Himmelhoch JM, Garfinkel ME. Sources of lithium resistance in mixed mania. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:613–620.
- Hiremani RM, Thirthalli J, Tharayil BS, Gangadhar BN. Double-blind randomized controlled study comparing short-term efficacy of bifrontal and bitemporal electroconvulsive therapy in acute mania. *Bipolar Disord* 2008;10:701–707.
- Hirschfeld R, Panagides J, Alphs L, Cohen M, Lancaster S, Macek T. Asenapine in acute mania: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled trial (ARES 7501005). *Bipolar Disord* 2007;9(1):53.
- Hirschfeld RM, Kasper S. A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:507–522.
- Hirschfeld RM, Allen MH, McEvoy JP, Keck PE Jr, Russell JM. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60:815–818.
- Hirschfeld RM, Baker JD, Wozniak P, Tracy K, Sommerville KW. The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:841–846.
- Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004;161:1057–1065.
- Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12:5–10.
- Janicak PG, Bresnahan DB, Sharma R, Davis JM, Comaty JE, Malinick C. A comparison of thiothixene with chlorpromazine in the treatment of mania. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:33–37.
- Janicak PG, Sharma R, Pandey G, Davis JM. Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1998;155:972–973.
- Johnson G, Gershon S, Burdock EI, Floyd A, Hekimian L. Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *Br J Psychiatry* 1971;119:267–276.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Owens DG. The Northwick Park „functional“ psychosis study: diagnosis and treatment response. *Lancet* 1988;ii:119–125.
- Jon DI, Bahk WM, Yoon BH, Shin YC, Cho HS, Lee E, et al. Revised Korean medication algorithm for bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2008;10:1–10.
- Kanba S, Yagi G, Kamijima K, Suzuki T, Tajima O, Otaki J, et al. The first open study of zonisamide, a novel anticonvulsant, shows efficacy in mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:707–715.
- Kane JM. Tardive dyskinesia in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):43–47, discussion 48–49.
- Kaptsan S, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH, Grisaru N. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord* 2003;5:36–39.
- Karmacharya R, England ML, Ongur D. Delirious mania: clinical features and treatment response. *J Affect Disord* 2008;109:312–316.
- Kasper S, Agren H, Bourgeois ML, Cassano GB, Chengappa KN, Cookson J, et al. The BEAM panel. Clinical overview – Module 2: Recognizing bipolar disorder. Macclesfield, UK: Complete Medical Communications (CMC); 2002.
- Kasper S, Lowry AJ, Hodge A, Bitter I, Dossenbach M. Tardive Dyskinesia: analysis of outpatients with schizophrenia from Africa and the Middle East, Asia, Central and Eastern Europe, and Latin America. *Schizophr Res* 2006;81:139–143.
- Keck PE, McElroy SL, Tugrul KC, Bennett JA. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1993;54:305–308.
- Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Soutullo CA. Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2000;61(4):33–38.
- Keck PE, Strakowski SM, Hawkins JM, Dunayevich E, Tugrul KC, Bennett JA, et al. A pilot study of rapid lithium administration in the treatment of acute mania. *Bipolar Disord* 2001;3:68–72.
- Keck PE, Bowden CL, Meinhold JM, Gyulai L, Prihoda TJ, Baker JD, et al. Relationship between serum valproate and lithium levels and efficacy and tolerability in bipolar maintenance therapy. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2005;9:271–277.
- Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:626–637.
- Keck PE, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003a;160:1651–1658.
- Keck PE, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003b;160:741–748.
- Keck PE, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003c;160:741–748.
- Keck PE, Sanchez R, Marcus R, Carson W, Rollin L, Iwamoto T, et al. Aripiprazole for relapse prevention in bipolar disorder in a 26-week trial. *Proc APA Annu Meeting* NR 796, 2004.
- Keck PE, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, McQuade RD, Forbes A. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, placebo- and lithium-controlled study. Program and abstracts of the 160th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 19–24, 2007; San Diego, CA. New Research Poster 304; 2007.
- Kelly DL, Conley RR, Tamminga CA. Differential olanzapine plasma concentrations by sex in a fixed-dose study. *Schizophr Res* 1999;40:101–104.
- Kelly DL, Richardson CM, Yu Y, Conley RR. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Hum Psychopharmacol* 2006;21:393–398.
- Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdeken M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005;187:229–234.
- Khazaal Y, Tapparel S, Chatton A, Rothen S, Preisig M, Zullino D. Quetiapine dosage in bipolar disorder episodes and mixed states. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:727–730.
- Klein DF, Oak G. Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects. *Arch Gen Psychiatry* 1967;16:118–126.
- Klein E, Bental E, Lerer B, Belmaker RH. Carbamazepine and haloperidol v placebo and haloperidol in excited psychoses. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:165–170.
- Kulkarni J, Garland KA, Scaffidi A, Headey B, Anderson R, de CA, Fitzgerald P, et al. A pilot study of hormone modulation as a new treatment for mania in women with bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:543–547.
- Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Suppes T, Altshuler LL, Keck PE, et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry* 2005;162:1273–1280.
- Kushner SF, Khan A, Lane R, Olson WH. Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2006;8:15–27.
- Kusumakar V, Yatham LN, Haslam DR, Parikh SV, Matte R, Silverstone PH, et al. Treatment of mania, mixed state, and rapid cycling. *Can J Psychiatry* 1997;42(2):79–86.
- Kyomen HH. The use of levetiracetam to decrease mania in elderly bipolar patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:985.
- Lambert PA, Venaud G. Utilisation de valpromide en therapeutique psychiatrique. *L'encephale* 1966;8:367–373.
- Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1992;53:47–52.
- Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR, Gershon S. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-

- blind study. *J Clin Psychiatry* 1987;48:89–93.
- Letmaier M, Schreiner D, Reinfried L, Glauning G, Thierry N, Kapitya T, et al. Typical neuroleptics vs. Atypical antipsychotics in the treatment of acute mania in a natural setting. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:529–537.
- Lexchin J, Light DW. Commercial influence and the content of medical journals. *Br Med J* 2006;332:1444–1447.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Br Med J* 2003;326:1167–1170.
- Licht RW. Lithium in the treatment of acute mania. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B, editors. *Lithium in neuropsychiatry – the comprehensive guide*. London: Informa Healthcare; 2006, pp. 59–72.
- Licht RW, Gouliav G, Vestergaard P, Frydenberg M. Generalisability of results from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. *Br J Psychiatry* 1997;170:264–267.
- Licht RW, Bysted M, Christensen H. ICD-10 versus DSM-IV diagnostic criteria for bipolar mania: a clinical comparison. *Bipolar Disord* 2001;3(Suppl):19–20.
- Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 2003;Suppl:1–22.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med* 2005;353:1209–1223.
- Lima L. Region-selective reduction of brain serotonin turnover rate and serotonin agonist-induced behavior in mice treated with clonazepam. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;39:671–676.
- Lin D, Mok H, Yatham LN. Polytherapy in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2006;20:29–42.
- Lusznat RM, Murphy DP, Nunn CM. Carbamazepine vs. lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988;153:198–204.
- Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* CD004052; 2003.
- Maina G, Albert U, Bellodi L, Colombo C, Faravelli C, Monteleone P, et al. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Clin Psychiatry* 2007;68:207–212.
- McCabe MS, Norris B. ECT versus chlorpromazine in mania. *Biol Psychiatry* 1977a;12:245–254.
- McCabe MS, Norris B. ECT versus chlorpromazine in mania. *Biol Psychiatry* 1977b;12:245–254.
- McCormack PL, Wiseman LR. Olanzapine: a review of its use in the management of bipolar I disorder. *Drugs* 2004;64:2709–2726.
- McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996a;57:142–146.
- McElroy SL, Keck PE, Strakowski SM. Mania, psychosis, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996b;57(3):14–26.
- McElroy SL, Suppes T, Keck PE Jr, Black D, Frye MA, Altschuler LL, et al. Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders: a prospective trial. *J Clin Psychiatry* 2005;66:617–624.
- McIntyre RS, Mancini DA, Parikh S, Kennedy SH. Lithium revisited. *Can J Psychiatry* 2001;46:322–327.
- McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania—a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:573–585.
- McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, Konarski JZ. Aripiprazole: pharmacology and evidence in bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1001–1009.
- McIntyre R, Hirschfeld R, Alphas L, Cohen M, Macek T, Panagides J. Randomized, placebo-controlled studies of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder (Ares 1004/1005). *J Affect Disord* 2008a;107(1):56.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Panagides J. Double-blind extension studies of asenapine in patients with bipolar mania. *Proceedings of the 161st APA Conference, Washington, DC, May 3–8, 2008; 2008b*.
- Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:389–397.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543–552.
- Mishory A, Yaroslavsky Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study. *Am J Psychiatry* 2000;157:463–465.
- Morishita S, Aoki S. A trial of clonazepam treatment for manic-depressive psychoses. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 1999;19:127–132.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193–198.
- Morselli P, Elgie R, Cesana B. GAMIAN-Europe/BEAM survey II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the bipolar disorder on life style. *Bipolar Disord* 2004;6:487–497.
- Mukherjee S, Rosen AM, Caracci G, Shukla S. Persistent tardive dyskinesia in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:342–346.
- Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry* 1994;151:169–176.
- Müller AA, Stoll K-D. Carbamazepine and oxcarbamazepine in the treatment of manic syndromes: studies in Germany. In: Emrich HM, Okuma T, Müller AA, editors. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: Excerpta medica; 1984, pp. 139–147.
- Müller P, Heipertz R. Zur Behandlung manischer Psychosen mit Clozapin. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb* 1977;45:420–424.
- Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn F, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:195–203.
- Nasrallah HA, Loebel AD, Murray SR, Bartz E. Lipid profile pre- and post-treatment in ziprasidone clinical trials. *Proc APA Annual Meeting* NR 387; 2004.
- National Collaborating Centre for Mental Health. *Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care*. CG38: NICE Guideline. Electronic Citation National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.
- Neve ME, Huysier J, Eshuis JH, Storosum JG. Electroconvulsive therapy in therapy-resistant mania. A case study. *Tijdschr Psychiatr* 2007;49:851–854.
- Niuan G, Tohen M, Quiqing A, Fude Y, Pope E, McElroy H, et al. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Affect Disord* 2008;105:101–108.
- Nolen WA, Kupka RW, Schulte PFJ, Knoppert-van der Klein EAM, Honig A, Reichart CG, et al. *Richtlijn bipolaire stoornissen*. 2 ed. Utrecht: De Tijdstrom Uitgeverij BV; 2008.
- Okuma T, Kishimoto A, Inoue K, Matsumoto H, Ogura A. Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1973;27:283–297.
- Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 1979;66:211–217.
- Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, Itoh H, Otsuki S, Watanabe S, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:143–150.
- Pajonk FG, Schwertner AK, Seelig MA. Rapid dose titration of quetiapine for the treatment of acute schizophrenia and acute mania: a case series. *J Psychopharmacol* 2006;20:119–124.
- Pande AC. Clonazepam treatment of atypical bipolar disorder. *Psychosomatics* 1988;29:333–335.
- Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord* 2000;2:249–255.
- Pappadopoulos E, Vieta E, Mandel F. Day 4 partial response to ziprasidone predicts later treatment response in patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(4):443.
- Peh AL, Tay LK. Demographical profile and clinical features of patients with bipolar disorder in an outpatient setting in Singapore. *Singapore Med J* 2008;49:380–383.
- Perlis RH. Use of treatment guidelines in clinical decision making in bipolar disorder: a pilot survey of clinicians. *Curr Med Res Opin* 2007;23:467–475.
- Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005;162:1957–1960.
- Perlis RH, Baker RW, Zarate CA Jr, Brown EB, Schuh LM, Jamal HH, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006a;67:1747–1753.
- Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2006b;67:509–516.
- Placidi GF, Lenzi A, Lazzarini F, Cassano GB, Akiskal HS. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986;47:490–494.
- Platman SR. A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. *Am J Psychiatry* 1970;127:351–353.
- Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62–68.
- Popova E, Leighton C, Bernabarré A, Bernardo M, Vieta E. Oxcarbazepine in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *Expert Rev Neurother* 2007;7:617–626.
- Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987;21:71–83.
- Potkin SG, Keck PE Jr, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: A 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005a;25:301–310.
- Potkin SG, Keck PE Jr, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005b;25:301–310.
- Prien RF, Caffey EM, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26:146–153.
- Rasgon NL, Altschuler LL, Fairbanks L, Eelman S, Bitran J, Labarca R, et al. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:246–259.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *New Engl J Med* 2009;360:225–235.
- Regeer EJ, ten HM, Rosso ML, Hakkaart-van RL, Vollebergh W, Nolen WA. Prevalence of bipolar disorder in the general population: a Reappraisal Study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:374–382.
- Remington G. Tardive dyskinesia: eliminated, forgotten, or overshadowed? *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:131–137.
- Rifkin A, Doddi S, Karajji B, Borenstein M, Munne R. Dosage of haloperidol for mania. *Br J Psychiatry* 1994;165:113–116.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust NZ J Psychiatry* 2004;38:280–305.
- Runge C, Grunze H. Jährliche Krankheitskosten bipolarer Störungen in Deutschland. *Nervenarzt* 2004;75:896–903.
- Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004;6:213–223.
- Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2006;20:536–546.
- Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002;159:1146–1154.
- Sanford M, Scott LJ. Intramuscular aripiprazole: a review of its use in the management of agitation in schizophrenia and bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2008;22:335–352.
- Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:442–455.
- Schneck CD. Bipolar disorder in neurologic illness. *Curr Treat Options Neurol* 2002;4:477–486.
- Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, Araga M, Wisniewski S, Gyu lai L, et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2008;165:370–377.
- Schou M, Juel-Nielsen N, Strömgen E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954;17:250–260.
- Secunda SK, Swann A, Katz MM, Koslow SH, Croughan J, Chang S. Diagnosis and treatment of mixed mania. *Am J Psychiatry* 1987;144:96–98.

- Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:176–180.
- Shopsin B, Gershon S, Thompson H, Collins P. Psychoactive drugs in mania. A controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:34–42.
- Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A, Singh H. Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *Br J Psychiatry* 1994;164:806–810.
- Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(2):53–56.
- Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:727–732.
- Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:915–921.
- Small JG, Klapper MH, Marhenke JD, Milstein V, Woodham GC, Kellams JJ. Lithium combined with carbamazepine or haloperidol in the treatment of mania. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:265–272.
- Small JG, Klapper MH, Milstein V, Marhenke JD, Small IF. Comparison of therapeutic modalities for mania. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:623–627.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2007a;115:12–20.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2007b;9:551–560.
- Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:75–84.
- Soares JC. Valproate treatment and the risk of hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Bipolar Disord* 2000;2:37–41.
- Soares MB, Moreno RA, Moreno DH. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant mania: case reports. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002;57:31–38.
- Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:198–214.
- Spring G, Schweid D, Gray C, Steinberg J, Horwitz M. A double-blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states. *Am J Psychiatry* 1970;126:1306–1310.
- Stoll KD, Bisson HE, Fischer E, Gammel G, Goncalves N, Kröber HL, et al. Carbamazepine versus haloperidol in manic syndromes. In: Shagass C, Josiassen RC, Bridger WH, Weiss KJ, Stoff D, Simpson GM, editors. *Biological psychiatry*. New York: Elsevier; 1986, pp. 332–334.
- Storosum JG, Wohlfarth T, Schene A, Elferink A, van Zwieten BJ, van den BW. Magnitude of effect of lithium in short-term efficacy studies of moderate to severe manic episode. *Bipolar Disord* 2007;9:793–798.
- Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole J. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry* 1992;32:270–280.
- Suppes T, Chisholm KA, Dhavale D, Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, et al. Tiagabine in treatment refractory bipolar disorder: a clinical case series. *Bipolar Disord* 2002;4:283–289.
- Suppes T, Mintz J, McElroy SL, Altshuler LL, Kupka RW, Frye MA, et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1089–1096.
- Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:3–42.
- Swann AC, Bowden CL, Calabrese J, Dilsaver SC, Morris DD. Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:530–536.
- Takahashi R, Sakuma A, Itoh K, Itoh H, Kurihara M. Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. Report of collaborative study group on treatment of mania in Japan. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:1310–1318.
- Thomas J, Reddy B. The treatment of mania. A retrospective evaluation of the effects of ECT, chlorpromazine, and lithium. *J Affect Disord* 1982;4:85–92.
- Thomas P, Vieta E, for the SOLMANIA study group. Amisulpride plus valproate vs. haloperidol plus valproate in the treatment of acute mania of bipolar I patients: a multicenter, open-label, randomized, comparative trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:1–12.
- Tohen M. Clinical trials in bipolar mania: implications in study design and drug development. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:252–253.
- Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999;156:702–709.
- Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841–849.
- Tohen M, Zhang F, Taylor CC, Burns P, Zarate C, Sanger T, et al. A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;65:85–93.
- Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62–69.
- Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs. haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003a;60:1218–1226.
- Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003b;160:1263–1271.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003c;60:1079–1088.
- Tohen M, Zarate CA, Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003d;160:2099–2107.
- Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR, Lin D, Forrester TD, Sachs GS, et al. Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. *Br J Psychiatry* 2006a;189:515–519.
- Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Rissler R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006b;163:247–256.
- Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, DeBello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007;164:1547–1556.
- Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, Bergstrom R, Quinlan T, Osuntokun O, et al. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *Br J Psychiatry* 2008;192:135–143.
- Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi NS, Yatham LN, et al. The International Society of Bipolar Disorders (ISBD) Task Force on the Nomenclature of Course and Outcome in Bipolar Disorders. *Bipolar Disord* 2009a; in press.
- Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, Sun B, Amsterdam JD, Banov M, et al. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009b;69:1776–1789.
- van Winkel R, De Hert M, Wampers M, Van Eyck D, Hanssens L, Scheen A, et al. Major changes in glucose metabolism, including new-onset diabetes, within 3 months after initiation of or switch to atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:472–479.
- Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology (Berlin)* 2000;150:15–23.
- Vieta E. Divalproex versus olanzapine in mania. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1266–1267.
- Vieta E. The treatment of mixed states and the risk of switching to depression. *Eur Psychiatry* 2005;20:96–100.
- Vieta E, Gasto C, Colom F, Reinares M, Martinez-Aran A, Benabarre A, et al. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord* 2001;67:213–219.
- Vieta E, Calabrese JR, Hennen J, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1420–1428.
- Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial 4829. *Br J Psychiatry* 2005a;187:235–242.
- Vieta E, Ros S, Goikolea JM, Benabarre A, Popova E, Comes M, et al. An open-label study of amisulpride in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 2005b;66:575–578.
- Vieta E, Panicali F, Goetz I, Reed C, Comes M, Tohen M. Olanzapine monotherapy and olanzapine combination therapy in the treatment of mania: 12-week results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) observational study. *J Affect Disord* 2008;106:63–72.
- Vieta E, Berwaerts J, Nuamah I, Lim P, Yuen E, Palumbo J, et al. Randomised, placebo, active-controlled study of paliperidone extended-release (ER) for acute manic and mixed episodes in bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009a; in press.
- Vieta E, Ramey TS, Keller D, English PA, Loebel AD, Miceli JJ. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J Psychopharmacol* 2009b; in press.
- Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, Carson WH, Jr, Marcus RN, Sanchez R, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: A placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2009c; in press.
- Viguera AC, Koukopoulos A, Muzina DJ, Baldessarini RJ. Teratogenicity and anticonvulsants: lessons from neurology to psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2007;68(9):29–33.
- Volpe FM, Tavares A. Manic patients receiving ECT in a Brazilian sample. *J Affect Disord* 2004;79:201–208.
- Walton SA, Berk M, Brook S. Superiority of lithium over verapamil in mania: A randomized, controlled, single-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1996;57:543–546.
- Warrington L, Lombardo I, Loebel A, Ice K. Ziprasidone for the treatment of acute manic or mixed episodes associated with bipolar disorder. *CNS Drugs* 2007;21:835–849.
- Weisler R, Warrington L, Dunn J. Adjunctive ziprasidone in bipolar mania: Short- and long-term data. *Biol Psychiatry* 2004a;55(1):148.
- Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004b;65:478–484.
- Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005;66:323–330.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *J Am Med Assoc* 1996;276:293–299.
- Whitlock FA, Evans LE. Drugs and depression. *Drugs* 1978;15:53–71.
- Wolfsperger M, Greil W, Rossler W, Grohmann R. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *J Affect Disord* 2007;99:9–17.
- Woods SW. The economic burden of bipolar disease. *J Clin Psychiatry* 2000;61(13):38–41.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO; 1992.
- Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:141–147.
- Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero AM. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:599–606.
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, Macqueen G, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 2006;8:721–739.
- Yatham LN, Vieta E, Young AH, Moller HJ, Paulsson B, Vagero M. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:212–220.
- Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, Ongur D, Renshaw PF. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:255–263.
- Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 2009;194:40–48.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429–435.
- Zajacka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Somerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1148–1155.
- Zarate CA, Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *Am J Psychiatry* 2004;161:169–171.
- Zarate CA, Jr, Singh JB, Carlson PJ, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh DA, et al. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 2007;9:561–570.
- Zarin D, Pincus HA, McIntyre JS. APA Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Bipolar Disorder. 2002; Electronic Citation [http://www.psych.org/clin\\_res/pg\\_bipolar.cfm](http://www.psych.org/clin_res/pg_bipolar.cfm)
- Zimmerman M, Ruggiero CJ, Chelminski I, Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry* 2008;69:935–940

# LSMU Elgesio medicinos instituto XIII-osios metinės konferencijos tezės

## Depresinės nuotaikos sąsajos su socialiniais, demografiniais, elgsenos veiksniais, savo sveikatos vertinimu, išeminės širdies ligos rizikos veiksniais ir sutrikusiu miegu

Jurgita ANDRUŠKIENĖ, Aurelija PODLIPSKYTĖ, Arvydas MARTINKĖNAS, Giedrius VARONECKAS

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas, Vydūno al. 4, Palanga,  
LT-00135, el. p.: jurgita.andruskiene@gmail.com*

**Tikslas** – nustatyti depresinės nuotaikos sąsajas su socialiniais, demografiniais, elgsenos veiksniais, savo sveikatos vertinimu, išeminės širdies ligos (IŠL) rizikos veiksniais ir sutrikusiu miegu 35-74 metų Palangos miesto gyventojams.

**Metodai.** Ištirta atsitiktinai atrinkta reprezentatyvi tiriamųjų imtis, kurią sudarė 1602 asmenys, 600 vyrų ir 1002 moterys. Depresinė nuotaika buvo vertinta remiantis PSO-5 Geros savijautos indeksu. Skundai sutrikusiu miegu, savo sveikatos vertinimas ir elgsenos veiksniai vertinti remiantis Šiaurės šalių miego kokybės klausimynu ir klausimynais apie savo sveikatos vertinimą ir elgseną. IŠL rizikos veiksniai buvo nustatyti remiantis PSO rekomendacijomis.

**Rezultatai.** Didžiausias depresinės nuotaikos paplitimas nustatytas tarp 45-54 metų vyrų (34,7 proc.) ir 55-64 metų moterų (30 proc.). Depresinės nuotaikos riziką vyrams labiausiai didino antidepresantų vartojimas, (ŠS=26,0), moterims raminamųjų vartojimas (ŠS=3,09). Depresinės nuotaikos riziką vyrams didino lėtinis pielonefritas (ŠS=3,13), moterims – diabetinė pėda (ŠS=4,46). Depresinės nuotaikos riziką didino sumažėjęs darbingumas dėl sutrikusio miego (ŠS=1,93) vyrams ir blogas miego kokybės vertinimas (ŠS=1,55) moterims.

**Išvados.** Depresinė nuotaika, kuri buvo reikšmingai susijusi su rizikinga sveikatai elgsena, blogu savo sveikatos vertinimu ir sutrikusiu miegu, dažniau nustatyta moterims nei vyrams, nors reikšmingos sąsajos tarp depresinės nuotaikos ir IŠL rizikos veiksnių nenustatyta.

### Literatūra:

Andruskienė, Jurgita; Podlipskytė, Aurelija; Martinkėnas, Arvydas; Varoneckas, Giedrius. Depressive mood in association with sociodemographic, behavioral, self-perceived health, and coronary artery disease risk factors and sleep complaints / Jurgita Andruskienė, Aurelija Podlipskytė, Arvydas Martinkėnas, Giedrius Varoneckas // Medicina. Kaunas : Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. (Public health). ISSN 1010-660X. 2013, t. 49, Nr. 8, p. 372-378 : lent. Prieiga per internetą: <<http://medicina.kmu.lt/1308/1308-05e.pdf>>. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE; Index Copernicus].

## Sumažėjęs fizinis pajėgumas, nuovargis ir psichinis distresas sergantiesiems išemine širdies liga: asmenybės bruožų svarba

Adomas BUNEVIČIUS<sup>1</sup>, Julija BROŽAITIENĖ<sup>1</sup>, Margarita STANIŪTĖ<sup>1</sup>, Vaidutė GELŽINIENĖ<sup>1</sup>, Inga DUONĖLIENĖ<sup>1</sup>, Victor JM POP<sup>2</sup>, Robertas BUNEVIČIUS<sup>1</sup>, Johan DENOLLET<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas, Vydūno al. 4, Palanga, LT-00135, el. p.: a.bunevicius@yahoo.com

<sup>2</sup>Tilburgo universiteto Medicininės sveikatos psichologijos fakultetas, Somatinių ligų psichologijos tyrimų centras, Tilburgas, Nyderlandai

Psichologinių simptomų, neigiamai veikiančių širdies ir kraujagyslių sistemą, nustatymas sergantiesiems išemine širdies liga (IŠL) yra labai svarbus.

Tyrimo tikslas – sergantiesiems IŠL išnagrinėti asmenybės D tipo, neigiamo afekto, socialinio varžymosi ir jų derinio ryšį su funkicine būkle, fiziniu pajėgumu, nuovargiu ir psichiniu distresu.

**Metodai.** Tyrime sutiko dalyvauti 690 sergančiųjų IŠL po ūminio koronarinio įvykio, dalyvavusių reabilitacijos programoje. Jiems buvo vertintos klinikinės charakteristikos: NYHA funkcinė būklė, intervencinės procedūros, hipertenzija, IŠL rizikos veiksniai, kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (IF); taip pat vertinti asmenybės rodikliai: neigiamas afektas (NA), socialinis varžymasis (SV) ir asmenybės D tipas (naudojama DS14 skalė). Pacientų fizinis pajėgumas (FP) vertintas atliekant veloergometrijos mėginį, taip pat vertinti nuovargio simptomai, (Daugiadimensinis nuovargio inventorių) ir psichinis distresas (Beko depresijos inventorių-II ir Hospitalinė nerimo ir depresijos skalė).

**Rezultatai.** Kontrolinę grupę (kai nebuvo nei NA, nei SV) sudarė 34 proc. pacientų; 13 proc. pacientų buvo nustatytas tik NA, 19 proc. pacientų – vien tik SV ir 34 proc. pacientų – asmenybės D tipas. Nustatyta, kad asmenybės D tipo pacientų funkcinė būklė buvo blogesnė, o didesnis nuovargis ir psichinis distresas dažnesnis buvo asmenybės D tipo pacientams ir NA pacientams. Naudojant daugiamatės regresijos modelius, į kuriuos buvo įtraukti demografinės, klinikinės charakteristikos, kairiojo skilvelio išstūmio frakcija ir depresijos simptomai, nustatyta, kad asmenybės D tipas buvo nepriklausomas prediktorius sumažėjusio ( $\leq 50W$ ) fizinio pajėgumo ( $\bar{S}S=1,84$ , 95 proc. PI 1,12-3,03,  $p=0,02$ ) ir sumažėjusios motyvacijos būti aktyviam ( $\bar{S}S=2,48$ , 95 proc. PI 1,31-4,70,  $p<,006$ ). Kiti svarbūs sumažėjusio FP prediktoriai buvo įvykęs miokardo infarktas,  $IF \leq 40$  proc., vyresnis amžius. Nustatyta, kad asmenybės D tipas, NA ir SV buvo nepriklausomi psichinio distreso prediktoriai.

**Išvados.** Sergantiesiems IŠL asmenybės D tipo bruožai prognozuoja blogesnę fizinį pajėgumą ir blogesnes į pacientą orientuotas baigtis, nepriklausomai nuo kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos ir depresijos. Reikalingi tolesni tyrimai, nagrinėjantys su asmenybės bruožais susijusius skirtumus širdies ir kraujagyslių sistemos ligų baigtims.

### Literatūra:

Bunevicius, Adomas; Brožaitienė, Julija; Staniūtė, Margarita; Gelžinienė, Vaidutė; Duonėlienė, Inga; Pop, Victor J M; Bunevicius, Robertas; Denollet, Johan. Decreased physical effort, fatigue, and mental distress in patients with coronary artery disease: importance of personality-related differences / Bunevicius A, Brozaitiene J, Staniute M, Gelziniene V, Duoneliene I, Pop VJ, Bunevicius R, Denollet J // International journal of behavioral medicine. London : Informa Healthcare. ISSN 1070-5503. 2013, vol. 00, no. 00, p. 00-00. Prieiga per internetą: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23456184>>. [Social Sciences Citation Index (Web of Science); MEDLINE; SCOPUS; PsycINFO; EMBASE; Google Scholar]. IF: 2.625 (2013) (M).

## Mažo trijodtironino sindromas prognozuoja blogesnes pacientų, kuriems atliekama smegenų auglio operacija, ligos baigtis: pilotinis tyrimas

Adomas Bunevičius<sup>1,2,3,4</sup>, Vytenis Pranas Deltuva<sup>1,2</sup>, Šarūnas Tamašauskas<sup>1</sup>, Arimantas Tamašauskas<sup>1,2</sup>, Edvardas R. Jr. Laws<sup>5</sup>, Robertas Bunevičius<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neurochirurgijos klinika, Eivenių g. 2, LT-44001, Kaunas

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neuromokslų institutas, Eivenių g. 4, LT-50009, Kaunas

<sup>3</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas, Vydūno al. 4, Palanga, LT-00135, el. p.: a.bunevicius@yahoo.com

<sup>4</sup>Šiaurės Karolinos universitetas Chapel Hill'e, Neurologijos departamentas, Jungtinės Amerikos Valstijos

<sup>5</sup>Harvardo universiteto Neurochirurgijos departamentas, Brigham ir moterų ligoninė, Bostonas, Jungtinės Amerikos Valstijos

Mažo trijodtironino (T3) būsena yra labai svarbi ir tyrimuose paplitusi, ir susijusi su blogesne kritinės būklės pacientų ligos prognoze.

**Tikslas** – įvertinti pacientų, kuriems atliekta smegenų auglio operacija, prieš operaciją esančio mažo T3 sindromo sąsajas su klinikinėmis baigtimis, ir su depresijos ir nerimo simptomais.

**Metodai.** Buvo įvertintos 90 pacientų (71 proc. moterų, vidutinis amžius – 55 metai), laukiančių smegenų auglio operacijos, sociodemografinės ir klinikinės charakteristikos. Jų skydliaukės funkcijos profilis buvo vertinamas ryte prieš ir po smegenų auglio operacijos. Pacientai, su laisvojo T3 koncentracija 3,1 pmol/l arba mažesne, buvo laikomi turintys mažo T3 sindromą. Ligoninės nerimo ir depresijos klausimynas (angl. Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) buvo naudojamas įvertinti pacientų depresijos ir nerimo simptomus. Klinikinių baigčių įvertinimui, prieš išrašant pacientą, buvo naudojama Glazgo baigčių skalė (angl. Glasgow Outcome Scale (GOS).

**Rezultatai.** Po smegenų auglio operacijos laisvojo T3 koncentracija sumažėjo ( $p < 0,001$ ) ir pacientų, turinčių mažą T3 lygį, padidėjo nuo 38 proc. iki 54 proc. ( $p = 0,02$ ). Maža prieš operaciją ( $\rho = 0,30$ ;  $p = 0,004$ ) ir po operacijos ( $\rho = 0,33$ ;  $p = 0,002$ ) laisvojo T3 koncentracija buvo susijusi su žemais GOS skalės balais išrašant pacientą iš stacionaro. Kontroliuojant pagal amžių, lytį, histologinę smegenų auglio diagnozę, prieš operaciją esantį funkcinį pablogėjimą, ankstesnį smegenų auglio gydymą ir depresijos simptomus, nustatyta, kad prieš operaciją (ŠS 5,49; 95 proc.; PI 1,27-23,69;  $p = 0,02$ ) ir po operacijos (ŠS 8,73; 95 proc. PI 1,49-51,21;  $p = 0,02$ ) mažo T3 sindromas padidino riziką nepalankioms klinikinėms baigtims (GOS balas  $< 5$ ) išrašant pacientą. Prieš operaciją mažo T3 sindromas padidino riziką prieš operaciją esantiems (HADS depresijos subskalės balas  $\geq 11$ ; ŠS 4,12; 95 proc. PI 1,16-14,58;  $p = 0,03$ ), bet ne po operacijos esantiems depresijos simptomams, nepriklausomai nuo sociodemografinių ir klinikinių faktorių.

**Išvados.** Mažo T3 sindromas yra stiprus nepriklausomas nepalankių klinikinių baigčių ir depresijos simptomų rodiklis. Mažo T3 sindromo nustatymas ir koregavimas rekomenduojamas pacientams, kuriems atliekamas neurochirurginis smegenų auglių gydymas.

### Literatūra:

Bunevičius A, Deltuva V, Tamašauskas S, Tamašauskas A, Laws ER Jr, Bunevičius R. Low triiodothyronine syndrome as a predictor of poor outcomes in patients undergoing brain tumor surgery: a pilot study / Bunevicius A, Deltuva V, Tamasauskas S, Tamasauskas A, Laws ER Jr, Bunevicius R // Journal of neurosurgery. Charlottesville, VA : American Association of Neurological Surgeons. (Clinical article). ISSN 0022-3085. 2013, vol. 118, no. 6, p. 1279-1287 : pav, lent. Prieiga per internetą: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23480214>>. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE]. IF: 2.965 (2011) (M).

## Išeminio insulto funkcinės baigtys yra nepriklausomai susijusios su C-reaktyviojo baltymo koncentracijomis, o kognityvinės baigtys – su trijodtironino koncentracijomis: pilotinis tyrimas

Adomas BUNEVIČIUS<sup>1</sup>, Henrikas KAZLAUSKAS<sup>1</sup>, Nijolė RAŠKAUSKIENĖ<sup>1</sup>, Vinsas JANUŠONIS<sup>2</sup>,  
Robertas BUNEVIČIUS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas, Vydūno al. 4, Palanga, LT-00135,  
el. p.: a.bunevicius@yahoo.com

<sup>2</sup>Klaipėdos universitetinė ligoninė, Klaipėda

Padidėjusios C-reaktyviojo baltymo (CRB) ir sumažėjusios trijodtironino (T3) koncentracijos prognozuoja blogas baigtis po insulto.

**Tyrimo tikslas** – ištirti sąsajas tarp galvos smegenų insulto funkcinų baigčių ir biožymenų: C-reaktyviojo baltymo ir skydliaukės ašies hormonų. Tačiau prognostinė CRB ir T3 vertė nebuvo tirta tuo pat metu insulto funkcinėms ir kognityvinėms baigtims, nepaisant tamprios sąveikos tarp uždegiminių žymenų ir skydliaukės funkcijos. Mes nagrinėjome skydliaukės hormono ir CRB koncentracijos ryšį su artimosiomis baigtimis po išeminio insulto.

**Metodai.** Hospitalizuojant į insultų skyrių, 88 sergantiesiems išeminiu insultu buvo vertinamas klinikinis insulto sunkumas (Skandinavijos insulto skalė arba SIS) ir skydliaukę stimuliuojančio hormono, laisvo tiroksino, laisvo T3 ir CRB koncentracijos. Funkcinės baigtys (Modifikuota Rankino skalė) ir kognityvinės baigtys (Protinės būklės mini tyrimas) buvo vertinamos išrašymo iš stacionaro metu.

**Rezultatai.** Didesnės lnCRB koncentracijos ( $r=-0,35$ ,  $p=0,001$ ), bet ne skydliaukės hormono koncentracijos, buvo susijusios su SIS vertinimu. Vienmatės analizės metu nustatyta, kad mažesnės T3 ir didesnės CRB koncentracijos buvo susijusios su blogomis funkcinėmis ir kognityvinėmis baigtimis. Sukontroliavus pagal klinikinį insulto sunkumą, didesnės CRB koncentracijos ( $\beta=0,18$ ,  $p=0,04$ ) išlieka susijusios su blogesne insulto funkcinėmis baigtimis, o mažesnės T3 koncentracijos – su blogesne kognityvine baigtimi ( $\beta=0,23$ ,  $p=0,03$ ).

**Išvada.** Nustatyta, kad klinikinis insulto sunkumas yra susijęs su padidejusia CRB koncentracija. Didesnė CRB koncentracija yra nepriklausomai susijusi su blogesnėmis funkcinėmis baigtimis, o mažesnė laisvo T3 koncentracija – su blogesnėmis kognityvinėmis baigtimis išrašymo iš stacionaro metu. T3 ir CRB gali būti svarbūs biožymenys sergantiesiems ūmiu išeminiu insultu.

### Literatūra:

Bunevičius, Adomas; Kazlauskas, Henrikas Alfonsas; Raškauskienė, Nijolė; Janušonis, Vinsas; Bunevičius, Robertas. Ischemic stroke functional outcomes are independently associated with C-reactive protein concentrations and cognitive outcomes with triiodothyronine concentrations: a pilot study / Bunevičius A, Kazlauskas H, Raskauskiene N, Janusonis V, Bunevicius R // Endocrine. Totowa, NJ : Humana Press. (Original article). ISSN 1355-008X. 2013, vol. 00, no. 00, p. 00-00 : pav. lent. Prieiga per internetą: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23605905>>. [Journal Citation Reports® (Thomson Reuters); MEDLINE]. IF: 2.25 (2012) (M).

## Sergančiųjų išemine širdies liga nerimo sutrikimų atranka

Adomas BUNEVIČIUS<sup>1</sup>, Margarita STANIŪTĖ<sup>1</sup>, Julija BROŽAITIENĖ<sup>1</sup>, Victor JM POP<sup>2</sup>,  
Julius NEVERAUSKAS<sup>1</sup>, Robertas BUNEVIČIUS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas, Vydūno al. 4, Palanga, LT-00135,  
el. p.: a.bunevicius@yahoo.com

<sup>2</sup>Tilburgo universiteto Medicininės sveikatos psichologijos fakultetas, Somatinių ligų psichologijos tyrimų centras,  
Tilburgas, Nyderlandai

Nerimo sutrikimai yra paplitę ir susiję su bloga išeminės širdies ligos (IŠL) prognoze. Deja, stokojama tyrimų, nagrinėjančių nerimo sutrikimų atranką sergantiesiems IŠL. Šio **tyrimo tikslas** – įvertinti sergančiųjų IŠL nerimo sutrikimų paplitimą ir savęs-vertinimo skalių diagnostinį naudingumą nerimo sutrikimų atrankai.

**Metodai.** Ištirti 523 sergantieji IŠL, kurie negavo psichotropinio gydymo reabilitacijos metu, jie užpildė savęs-vertinimo skales (Hospitalinę nerimo ir depresijos skalę (HADS), Spilbergerio situacinio ir asmenybinio nerimo inventorių) ir jiems buvo atliktas struktūrizuotas interviu, siekiant nustatyti generalizuoto nerimo sutrikimą, socialines fobijas, panikos sutrikimus ir agorafobiją (MINI neuropsichiatrinis interviu).

**Rezultatai.** Nerimo sutrikimai buvo diagnozuoti 38 (7 proc.) pacientams, t.y. generalizuotas nerimo sutrikimas (5 proc.), socialinė fobija (2 proc.), agorafobija (1 proc.) ir panikos sutrikimas (1proc.). Plotai po ROC kreive HADS nerimo subskalės, Situacinio ir Asmenybinio nerimo skalių bet kokių nerimo sutrikimų atrankai buvo 0,81, 0,80 ir 0,72, atitinkamai. Optimali ribinė vertė nerimo sutrikimų atrankai HADS nerimo subskalei buvo  $\geq 8$  (jautrumas – 82 proc., specifiškumas – 76 proc., teigiama prognostinė vertė – 21 proc.); Situacinio nerimo skalei  $\geq 45$  (jautrumas – 89 proc., specifiškumas – 56 proc., teigiama prognostinė vertė – 14 proc.); ir Asmenybinio nerimo skalei  $\geq 40$  (jautrumas – 84 proc., specifiškumas – 55 proc., teigiama prognostinė vertė – 13 proc.). Pacientų subgrupės (n=340), kurių HADS depresijos vertinimas žemiau optimalios didžiosios depresijos sutrikimo ribinio balo (reikšmė  $< 5$ ), HADS nerimas, situacinis ir asmenybinis nerimas turi vidutinišką-aukštą jautrumą (ribos nuo – 69 proc. iki 89 – proc.) ir žemą prognostinę vertę ( $\leq 22$  proc.) generalizuoto nerimo sutrikimui bei kitiems nerimo sutrikimams.

**Išvados.** Nerimo sutrikimai yra paplitę tarp sergančiųjų IŠL ir gali būti tinkamai nustatomi naudojant savęs-vertinimo skales. Nerimo savęs-vertinimo skalių jautrumas yra panašus, bet HADS Nerimo subskalė turi didesnę specifiškumą ir prognostinę vertę, lyginant su Situacinio ir Asmenybinio nerimo skalėmis nerimo sutrikimų atrankai. Tačiau klaidingas teigiamas dažnis buvo aukštas, rodantis, kad pacientams, kurių atrankos rezultatai teigiami, reikėtų atlikti psichiatrinį interviu, prieš pradėdant nerimo sutrikimų gydymą, kad įprastas savęs-vertinimo skalių naudojimas nerimo atrankai gali padidinti sveikatos priežiūros išlaidas. Nerimo atranka turi didelę vertę depresijos atrankai, nustatant nerimo sutrikimus.

### Literatūra:

Bunevičius, Adomas; Staniūtė, Margarita; Brožaitienė, Julija; Pop, Victor J M; Neverauskas, Julius; Bunevičius, Robertas. Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease / Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, Pop VJ, Neverauskas J, Bunevicius R // Health and quality of life outcomes [electronic resource]. [London] : BioMed Central. ISSN 1477-7525. 2013, vol. 11, 1 skelb. (37). Prieiga per internetą: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23497087>>. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE; Embase; Google Scholar; Index Copernicus; OAIster; SCImago; Scirus; Scopus; SOCOLAR; Zetoc]. IF: 2.112 (2011) (M).

## Neurochirurginių pacientų sergančių smegenų augliu su sveikata susijusios gyvenimo kokybės prognostiniai rodikliai: į pacientą orientuota perspektyva

Adomas BUNEVIČIUS<sup>1,2</sup>, Šarūnas TAMAŠAUSKAS<sup>1,2</sup>, Vytenis DELTUVA<sup>1,2</sup>, Arimantas TAMAŠAUSKAS<sup>1,2</sup>,  
Andrius RADŽIŪNAS<sup>1,2</sup>, Robertas BUNEVIČIUS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neuromokslų institutas, Eivenių g. 4, LT-50009, Kaunas  
el. p.: a.bunevicius@yahoo.com

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė, Kauno klinikos, Neurochirurgijos klinika, Eivenių g. 2, LT-44001,  
Kaunas

<sup>3</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas, Vydūno al. 4, Palanga, LT-00135

Vis dar nežinoma smegenų auglių turinčių pacientų su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (angl. health-related quality of life) sąsajos su psichologinėmis charakteristikomis.

**Tikslas.** Įvertinti smegenų auglių turinčių pacientų su sveikata susijusios gyvenimo kokybės sąsajas su pacientų asmenybės bruožais, klinikiniais rodmenimis, psichologinio distreso simptomais ir kognityvinėmis funkcijomis.

**Metodai.** Vertinta 200 (69 proc. moterų; amžius –  $55,8 \pm 14,5$  metų) smegenų auglių turinčių pacientų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (SF-36 skalė), Didžiojo penketo asmenybės bruožai (Dešimties klausimų asmenybės aprašas (angl. *Ten-Item Personality Inventory*, *TIPI*), psichologinio distreso simptomai (Ligoninės nerimo ir depresijos klausimynas (angl. *Hospital Anxiety and Depression scale (HADS)*), kognityvinės funkcijos (Mini protinės būklės tyrimas (angl. *Mini-Mental State Examination (MMSE)*)) ir klinikinės charakteristikos, tokios kaip, funkcinė būklė (Barthel indeksas, BI). Dažniausia smegenų auglio diagnozė buvo meningioma (39 proc.) ir didelio laipsnio glioma (18 proc.).

**Rezultatai.** Į daugiamatės regresijos modelį buvo įtraukti tik tie SF-36 sričių faktoriai, kurie buvo statistiškai reikšmingi vienmatėje regresijoje ir prognozavo nuo 6 proc. iki 49 proc. bendrojo SF-36 rezultatų sklaidos. Didesnis TIPI vertintas emocinio stabilumo balas buvo nepriklausomai susijęs su didesniais SF-36 įvertintais emocinės gerovės ( $\beta=0,23$ ;  $p<0,001$ ) ir bendros sveikatos ( $\beta=0,18$ ;  $p=0,01$ ) balais, o TIPI įvertintas sąmoningumo balas su SF-36 įvertintu emocinės gerovės balu ( $\beta=0,13$ ;  $p=0,02$ ). HADS nerimo ir HADS depresijos balai stipriausiai ir nepriklausomai nulėmė SF-36 balus ( $\beta$ - reikšmės nuo 0,14 iki 0,56;  $p \leq 0,03$ ), išskyrus fizinį funkcionavimą. BI balas buvo stipriausias nepriklausomas SF-36 fizinio funkcionavimo balų prognostinis rodiklis ( $\beta=0,36$ ;  $p<0,001$ ). MMSE balas buvo susijęs su visais SF-36 sričių balais, išskyrus emocinės gerovės ir socialinio funkcionavimo sritis.

**Išvados.** Sąmoningumas ir emocinis stabilumas turėtų būti laikomi svarbiais asmenybės bruožais, nulemiančiais smegenų auglių turinčių pacientų su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Psichologinis distresas, funkcinis neįgalumas ir kognityviniai sutrikimai taip pat yra svarbūs prognostiniai su sveikata susijusios gyvenimo kokybės veiksniai.

### Literatūra:

Bunevičius A., Tamašauskas Š., Deltuva V., Tamašauskas A., Radžiūnas A., Bunevičius R. Predictors of health-related quality of life in neurosurgical brain tumor patients: focus on patient-centered perspective / Bunevicius A, Tamasauskas S, Deltuva V, Tamasauskas A, Radziunas A, Bunevicius R // Acta neurochirurgica. Wien : Springer. (Clinical article). ISSN 0001-6268. 2013, vol. 000, no. 00, p. 00-00 : lent. Prieiga per internetą: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24254135>>. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE]. IF: 1,55 (2012) (M).

## Nuotaikos simptomai ir asmenybės bruožai – tai su sveikata susijusią gyvenimo kokybę sąlygojantys veiksniai sergantiesiems išemine širdies liga

Justė BUNEVIČIŪTĖ<sup>1</sup>, Margarita STANIŪTĖ<sup>2</sup>, Julija BROŽAITIENĖ<sup>2</sup>, Susan S GIRDLER<sup>3</sup>,  
Robertas BUNEVIČIUS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Šiaurės Karolinos universitetas, Jungtinės Amerikos Valstijos

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas, Vydūno al.4, Palanga, LT-00135,  
el. p.: mstaniute@ktl.mii.lt

<sup>3</sup>Šiaurės Karolinos universitetas Chapel Hill'e, Jungtinės Amerikos Valstijos

**Tyrimo tikslas** – išanalizuoti sergančiųjų išemine širdies liga nuotaikos simptomų, asmenybės bruožų ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės sąsajas.

**Metodai.** Nuotaikos simptomai vertinti naudojant Nerimo ir depresijos skalę (*Hospital anxiety and depression scale*), asmenybės bruožai Dešimties klausimų asmenybės inventoriumi (*Ten Item Personality Inventory (TIPI)*), su sveikata susijusi gyvenimo kokybė - SF-36 klausimynu (*36-item Short Form Medical Outcome Questionnaire*). Klinikinė būklė buvo vertinta pagal NYHA funkcinės klases.

**Kontingentas.** Ištirta 514 sergančiųjų išemine širdies liga (IŠL) (366 (71,2 proc.) vyrai ir 148 (28,8 proc.) moterys, amžiaus vidurkis 58 metai, atvykusių reabilitacijos. Didžioji pacientų dalis (83,4 proc.) buvo vedę, gyvenantys ne vieni (90,5 proc.); pagal klinikinę būklę: po perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos (73,7 proc.), NYHA II funkcinės klasės (71,0 proc.). Depresijos simptomai nustatyti 13,0 proc., o nerimo simptomai – 32,0 proc. sergančiųjų IŠL.

**Rezultatai.** Daugiamatės linijinės regresijos rezultatai parodė, jog kai amžius, lytis, NYHA klasės ir penki TIPI asmenybės bruožai buvo įtraukti į modelį, TIPI asmenybės bruožai, emocinis stabilumas turėjo įtakos 5 iš 8 SF-36 sričių. Didesnis emocinis stabilumas sąlygojo geresnę emocinę būklę ( $\beta=0,433$ ,  $p<0,001$ ), geresnę socialinę funkciją ( $\beta=0,114$ ,  $p=0,016$ ), didesnę energingumą/gyvybingumą ( $\beta=0,267$ ,  $p<0,001$ ), mažesnę skausmą ( $\beta=0,144$ ,  $p=0,003$ ) ir geresnę bendros sveikatos įvertį ( $\beta=0,251$ ,  $p<0,001$ ). Ryšys tarp gyvenimo kokybės, susijusios su sveikata, ir emocinio stabilumo išlieka panašūs ir kai tiriamųjų grupės suskirstomos atskirai pagal lytį ir skirtingas NYHA funkcinės klases. Sąžiningumas sąlygoja geresnę socialinę funkciją ( $\beta=0,143$ ,  $p=0,001$ ) ir mažesnę skausmą ( $\beta=0,092$ ,  $p=0,041$ ). Ekstraversiškumas sąlygoja geresnę emocinę būklę ( $\beta=0,108$ ,  $p=0,007$ ) ir geresnę bendros sveikatos įvertį ( $\beta=0,132$ ,  $p=0,002$ ). Toks asmenybės bruožas, kaip susitarimo galimybė, turi įtakos tik Skausmo skalei ( $\beta=-0,097$ ,  $p=0,043$ ), tarp gyvenimo kokybės, susijusios su sveikata ir asmenybės bruožo atvirumo naujovėms reikšmingo ryšio nerasta.

Asmenybės bruožas emocinis stabilumas buvo stipriai neigiamai susijęs su nerimo ( $r=-0,503$ ,  $p<0,001$ ) ir depresijos ( $r=-0,409$ ,  $p<0,001$ ) įverčiais. Koreliacijos tarp kitų asmenybės bruožų bei nerimo ir depresijos įverčių buvo silpnos.

Kai nerimo ir depresijos įverčiai buvo įtraukti į modelį, didesnis emocinio stabilumo įvertis išlieka reikšmingu nepriklausomu veiksniu, sąlygojančiu geresnę emocinę būklę ( $\beta=0,251$ ,  $p<0,001$ ), mažesnę veiklos ribojimą dėl fizinių problemų ( $\beta=0,143$ ,  $p=0,031$ ) ir geresnę bendros sveikatos įvertį ( $\beta=0,109$ ,  $p=0,028$ ). Šis asmenybės bruožas buvo stipresnis veiksnys, turintis įtakos emocinei būklei nei depresijos ( $\beta=-0,235$ ,  $p<0,001$ ) arba nerimo ( $\beta=-0,240$ ,  $p<0,001$ ) įverčiai. Asmenybės bruožas sąžiningumas taip pat išlieka nepriklausomu reikšmingu veiksniu, sąlygojančiu geresnę socialinę funkciją ( $\beta=0,096$ ,  $p=0,024$ ). Tačiau depresijos įverčiai buvo stipriausi veiksniai, sąlygojantys mažesnę energingumą/gyvybingumą ( $\beta=-0,370$ ,  $p<0,001$ ), mažesnę fizinį aktyvumą ( $\beta=-0,349$ ,  $p<0,001$ ), blogesnę bendros sveikatos įvertį ( $\beta=-0,305$ ,  $p<0,001$ ), blogesnę socialinę funkciją ( $\beta=-0,320$ ,  $p<0,001$ ) ir didesnę skausmą ( $\beta=-0,129$ ,  $p=0,029$ ). Apskritai, depresijos simptomai turėjo didžiausią įtaką gyvenimo kokybei, susijusiai su sveikata– 6 iš 8 (75 proc.) SF-36 subskalės buvo reikšmingai susijusios su depresijos įverčiais, 3 iš 8 (38 proc.) – su nerimo įverčiais, 4 iš 40 (10 proc.) susiję su TIPI asmenybės bruožais.

**Išvados.** Nerimo ir depresijos simptomai turi stipriausią įtaką sergančiųjų IŠL gyvenimo kokybei, susijusiai su sveikata, tačiau, nepaisant to, didelę įtaką gyvenimo kokybei turi ir tokie asmenybės bruožai kaip emocinis stabilumas. Todėl psichologinės intervencijos kardiologinės reabilitacijos programose turėtų ne tik apsiriboti depresijos ir nerimo simptomų valdymu, bet ir atkreipti dėmesį į elgesio ir asmenybės bruožų problemas.

### Literatūra:

Bunevičiūtė, Justė; Staniūtė, Margarita; Brožaitienė, Julija; Girdler, Susan S; Bunevičius, Robertas. Mood symptoms and personality dimensions as determinants of health related quality of life in patients with coronary artery disease / Buneviciute J, Staniute M, Brozaitiene J, Girdler SS, Bunevicius R // Journal of health psychology. London ; Thousand Oaks, CA : Sage Publications. ISSN 1359-1053. 2013, vol. 18, no. 11, p. 1493-1504. Prieiga per internetą: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325379>>. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE; Academic Search Elite; Index Medicus; Social Services Abstracts].

## Nepriklausomi veiksniai, prognozuojantys medikamentinio gydymo nesėkmę, Greivso ligos pradžioje

Dalia DAUKŠIENĖ<sup>1</sup>, Albertas DAUKŠA<sup>2</sup>, Narseta MICKUVIENĖ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Endokrinologijos institutas, Kaunas

<sup>2</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Virškinimo sistemos tyrimų institutas, Kaunas

<sup>3</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas, Palanga

Greivso liga - autoimuninis skydliaukės susirgimas, sąlygotas antikūnų prieš tireotropinio hormono receptorių (TSHR-Ak) poveikio. Greivso ligos gydymo metodai – medikamentinis gydymas (MG) skydliaukės veiklą slopinančiais preparatais, gydymas radioaktyviuoju jodu ir operacija. Iki šiol nėra vieningos nuomonės dėl optimalaus gydymo būdo. Europoje MG yra pirmiausia pasirenkamas gydymo būdas. Nors medikamentai gana veiksmingai kontroliuoja hipertireozę, tačiau ilgalaikę ligos remisiją pasiekia tik mažiau nei 30 proc. gydytų pacientų. Kadangi medikamentinio Greivso ligos gydymo rezultatai dažnai netenkina, svarbu nustatyti veiksnius, kurie gali lemti vienokią ar kitokią atsaką į gydymą. Prognozinė žymenų identifikavimas padėtų anksčiau atrinkti didelės rizikos pacientus radikaliai gydymui.

**Tyrimo tikslas.** Nustatyti nepriklausomus veiksnius, prognozuojančius medikamentinio gydymo nesėkmę Greivso ligos pradžioje.

**Metodai.** Atlikta retrospektyvi 194 suaugusių pacientų, kuriems 2002–2007 metais buvo naujai diagnozuota Greivso liga, medicininių dokumentų analizė. Pagal ligos baigtį pacientai buvo suskirstyti į remisijos ir gydymo nesėkmės grupes. Remisijos grupė – pacientai, kurie po MG pasiekė ilgalaikę ( $\geq 12$  mėn.) ligos remisiją be ligos atkryčių (1 grupė) arba po dviejų ar trijų MG kursų (2 grupė). Gydymo nesėkmės grupė – pacientai, kurie dėl atsikartojančios ligos (3 grupė) arba persistuojančios tireotoksikozės (4 grupė) gydyti radikaliai (J131 – terapija ar operacija).

**Rezultatai.** Lyginant tiriamųjų grupes gydymo pradžioje, jos nesiskyrė pagal lytį, amžių ir laisvojo tiroksino (FT4) koncentracijos kraujyje vidurkius. Nustatyta, kad lytis ir amžius ligos pradžioje nebuvo reikšmingi veiksniai, prognozuojantys gydymo rezultatus. Pacientai, kurie patyrė MG nesėkmę, dažniau nurodė skydliaukės ligas šeimoje nei ilgalaikę remisiją pasiekę pacientai (atitinkamai 23 proc. ir 11 proc.,  $p=0,041$ ). Skydliaukės ligos šeimoje 2,5 karto didino MG nesėkmės tikimybę (ŠS 2,5; 95 proc. PI, 1,02–5,99). Antikūnų prieš tireotropinio hormono receptorių (TSHR-Ak) koncentracijų vidurkiai prieš MG ir jo pabaigoje buvo statistiškai reikšmingai didesni gydymo nesėkmės grupėje nei remisijos grupėje ( $p<0,001$ ). Nustatant prognozinę TSHR-Ak vertę Greivso ligos baigčiai, apskaičiuoti plotai po ROC kreive (AUC). TSHR-Ak koncentracijų prieš gydymą AUC buvo 0,76 (95 proc. PI, 0,7–0,82,  $p<0,001$ ), o TSHR-Ak koncentracijų gydymo pabaigoje AUC buvo 0,87 (95 proc. PI, 0,78–0,93,  $p<0,001$ ). Šių AUC plotų skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,011$ ). Nustatytos TSHR-Ak kritinės reikšmės: prieš gydymą - 30,2 U/l, o gydymo pabaigoje - 12,97 U/l. Didesnės TSHR-Ak koncentracijos, viršijančios šias kritines reikšmes, nustatytos MG nesėkmę patyrusiems pacientams. Apskaičiuota TSHR-Ak koncentracijų prieš gydymą ir jo pabaigoje derinio kombinuota prognozinė tikimybė, kurios AUC buvo 0,88 (95 proc. PI, 0,79–0,94,  $p<0,001$ ). Jis statistiškai reikšmingai buvo didesnis nei AUC TSHR-Ak prieš gydymą ( $p=0,0017$ ), tačiau nesiskyrė nuo AUC TSHR-Ak gydymo pabaigoje ( $p=0,679$ ). Vertinant strumos dydžio įtaką MG rezultatams, nustatyta, kad didesnio laipsnio struma buvo reikšmingai susijusi su MG nesėkme. II laipsnio, o ypač III laipsnio struma, palyginti su mažesne struma, didino MG nesėkmės tikimybę (atitinkamai ŠS 3,1, 95 proc. PI, 1,4–6,9 ir ŠS 13,1, 95 proc. PI, 3,7–46,3).

Skydliaukės echogeniškumas prieš MG nebuvo reikšmingas Greivso ligos baigties prognozei. Tačiau hipoechogeniškas skydliaukės audinys po MG daugiau nei 7,5 karto didino gydymo nesėkmės tikimybę (ŠS 7,53, 95 proc. PI 3,7–15,5;  $p<0,001$ ). Daugiaveiksnė logistinė regresijos analizės rezultatai parodė, kad tik didesnės TSHR-Ak koncentracijos ir didesnė struma (II/III laipsnio) Greivso ligos pradžioje buvo nepriklausomi prognoziniai veiksniai MG nesėkmei.

**Išvados.** Antikūnų prieš tireotropinio hormono receptorių koncentracijos ir strumos dydis Greivso ligos pradžioje yra nepriklausomi veiksniai, prognozuojantys medikamentinio gydymo nesėkmę.

### Literatūra:

Daukšienė, Dalia; Daukša, Albertas; Mickuvienė, Narseta. Independent pretreatment predictors of Graves' disease outcome / Dalia Daukšienė, Albertas Daukša, Narseta Mickuvienė // Medicina. Kaunas : Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. (Clinical investigations). ISSN 1010-660X. 2013, t. 49, Nr. 10, p. 427-434 : pav, lent. Prieiga per internetą: <<http://medicina.kmu.lt/1310/1310-01e.pdf>>. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE; Index Copernicus]

## Sergančiųjų išemine širdies liga su sveikata susijusios gyvenimo kokybės sąsajos su nuovargiu ir fiziniu pajėgumu

Margarita STANIŪTĖ, Adomas BUNEVIČIUS, Julija BROŽAITIENĖ, Robertas BUNEVIČIUS

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas, Vydūno al.4, Palanga,*

*LT-00135, el. p.: mstaniute@ktl.mii.lt*

**Tyrimo tikslas** – įvertinti sergančiųjų išemine širdies liga (IŠL) su sveikata susijusios gyvenimo kokybės sąsajas su nuovargiu ir fiziniu pajėgumu.

**Metodai.** Ištirti 1072 sergantieji IŠL, kuriems buvo įvertintos demografinės charakteristikos (amžius ir lytis), kūno masės indeksas, klinikinės charakteristikos, tokios kaip, NYHA funkcinė klasė, krūtinės anginos funkcinė klasė, intervencinės procedūros, gydymas beta blokatoriais bei IŠL rizikos veiksniai, tokie kaip, hipertenzija ir cukrinis diabetas. Tiriamieji taip pat užpildė klausimynus: SF-36 klausimyną, Nuovargio klausimyną, Psichinio distreso klausimyną. Fizinis pajėgumas vertintas standartiniu veloergometrijos mėginiu.

**Rezultatai.** Vienmatės linijinės regresijos analizės metu nustatyta, kad žemesni visų SF-36 skalių įverčiai (t.y. blogesnė gyvenimo kokybė) buvo susiję su didesniais nuovargio įverčiais (didesniu nuovargiu). Mažesnis fizinis pajėgumas buvo susijęs su blogesnėmis visomis SF-36 gyvenimo kokybės skalėmis, išskyrus veiklos ribojimą dėl fizinių problemų, socialinės funkcijos, emocinės būklės ir bendros psichinės sveikatos.

Sukontroliavus pagal amžių, lytį, kūno masės indeksą, NYHA funkcinės klases, krūtinės anginos klases, hipertenziją, cukrinį diabetą, koronarines intervencijas, gydymą betablokatoriais, nerimo bei depresijos simptomus, didesnis ribojimas dėl fizinių problemų ( $\beta=-0,252$ ,  $p<0,001$ ), didesnis ribojimas dėl emocinių problemų ( $\beta=-0,197$ ,  $p<0,001$ ), blogesnė socialinė funkcija ( $\beta=-0,279$ ,  $p<0,001$ ), mažesnis energingumas/gyvybingumas ( $\beta=-0,367$ ,  $p<0,001$ ), blogesnis bendros sveikatos vertinimas ( $\beta=-0,400$ ,  $p<0,001$ ) ir blogesnė bendra psichinė sveikata ( $\beta=-0,306$ ,  $p<0,001$ ) buvo nepriklausomai susijusi su didesniu bendru nuovargiu. Sumažėjęs fizinis aktyvumas ( $\beta=-0,326$ ,  $p<0,001$ ), didesnis skausmo vertinimas ( $\beta=-0,238$ ,  $p<0,001$ ) ir blogesnė bendra fizinė sveikata ( $\beta=-0,276$ ,  $p<0,001$ ) buvo nepriklausomai susijusios su fizinio nuovargio subskale, o blogesnė emocinė būklė ( $\beta=-0,221$ ,  $p<0,001$ ) – su protinio nuovargio subskale. Fizinis pajėgumas buvo susijęs su fiziniais gyvenimo kokybės komponentais, t.y. sumažėjęs fizinis aktyvumas ( $\beta=0,267$ ,  $p<0,001$ ) ir blogesnė bendra fizinė sveikata ( $\beta=0,220$ ,  $p<0,001$ ) buvo susiję su mažesniu fiziniu pajėgumu.

**Išvados.** Sergančiųjų IŠL blogesnė gyvenimo kokybė yra susijusi su didesniu nuovargiu ir mažesniu fiziniu pajėgumu, nepriklausomai nuo psichologinio distreso ir IŠL sunkumo. Nuovargio mažinimas ir (ar) fizinio pajėgumo didinimas po ūminių išeminių įvykių potencialiai gali sąlygoti gyvenimo kokybės pagerėjimą, tačiau reikalingi papildomi tyrimai.

### Literatūra:

Staniūtė, Margarita; Bunevičius, Adomas; Brožaitienė, Julija; Bunevičius, Robertas. Relationship of health-related quality of life with fatigue and exercise capacity in patients with coronary artery disease / Staniute M, Bunevicius A, Brozaitiene J, Bunevicius R // European journal of cardiovascular nursing. London : Sage. ISSN 1474-5151. 2013, vol. 00, no. 00, p. 00-00. Prieiga per internetą: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818215>>. [ISI Web of Science]. IF: 2.042 (2012) (M).

# Viltės Marijos Gintauskienės daktaro disertacija „Sergančiųjų išemine širdies liga endokrinių veiksnių ryšys su subjektyviu sveikatos vertinimu“



Viltė Marija Gintauskienė 1998 m. baigė Kauno medicinos universitetą, įgijo gydytojo profesinę kvalifikaciją. 2000-2002 m. Kauno medicinos Universiteto Laboratorinės medicinos klinikoje studijavo laboratorinės medicinos rezidentūroje, įgijo laboratorinės medicinos gydytojo profesinę kvalifikaciją. Nuo 2002 m. iki dabar dirba KMU Psichofiziologijos ir reabilitacijos institute (nuo 2012 m. LSMU Elgesio medicinos institutas) jaunesn. mokslo darbuotoja. Nuo 2007 iki 2008 m. UAB „Medicinos tyrimų centre“ laboratorijos vedėja, 2008–2013 m. VŠĮ „Medicina practica“ laboratorijos gydytoja. Dirbdama KMU Psichofiziologijos ir reabilitacijos institute, vėliau LSMU Elgesio medicinos institute, V.M. Gintauskienė pradėjo rinkti medžiagą savo moksliniam darbui, kurį tęsė 2008 m. įstojusi į LSMU doktorantūros studijas. Mokslinio darbo rezultatai sėkmingai buvo pristatyti ne tik Lietuvoje bet ir tarptautiniuose kongresuose Italijoje, Prancūzijoje, Izraelyje, JAV. Daktaro disertacija buvo sėkmingai apginta 2013 m. rugpjūčio 23 dieną Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijoje. Šiuo metu V.M. Gintauskienė dirba LSMU Laboratorinės medicinos klinikoje lektore, LSMU KK Laboratorinės medicinos klinikoje laboratorinės medicinos gydytoja ir LSMU Elgesio medicinos institute jaunesn. mokslo darbuotoja, kur neuroendokrininiai veiksniai sergantiesiems išemine širdies liga ir toliau išlieka jos klinikinio ir mokslinio domėjimosi sritimi.

## IVADAS

Dabar didelis dėmesys skiriamas hormoninių ir prohormoninių veiksnių įtakai sergančiųjų išemine širdies liga (IŠL) gyvenimo kokybei ir ligos baigtims. Todėl buvo svarbu kompleksškai įvertinti hormonų koncentracijų ir elgesio veiksnių (depresijos, nerimo ir nuovargio) sąveikos įtaką sergančiųjų IŠL gyvenimo kokybei, ligos eigai ir ligos baigtims.

Šio tyrimo metu pirmą kartą analizuotas ryšys tarp skydliaukės hormonų bei kortizolio ir NT-proBNP koncentracijų, tarp skydliaukės hormonų bei kortizolio koncentracijų, depresijos bei nerimo simptomų, nuovargio ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės sergantiesiems IŠL.

## TIKSLAS

Išnagrinėti kortizolio ir skydliaukės ašies hormonų koncentracijų ryšį sergantiesiems išemine širdies liga su NT-proBNP koncentracija bei subjektyviomis sveikatos būklėmis: depresijos ir nerimo simptomais, nuovargiu ir su sveikata susijusia gyvenimo kokybe.

## UŽDAVINIAI

1. Įvertinti ryšį tarp NT-proBNP ir skydliaukės ašies hormonų bei kortizolio koncentracijų kraujo serume sergantiesiems IŠL.
2. Įvertinti ryšį tarp depresijos, nerimo simptomų ir skydliaukės ašies hormonų bei NT-proBNP koncentracijų sergantiesiems IŠL.
3. Įvertinti ryšį tarp depresijos bei nerimo simptomų ir kortizolio koncentracijos sergantiesiems IŠL.
4. Įvertinti subjektyvaus nuovargio ir fizinio pajėgumo ryšį su skydliaukės ašies hormonų ir kortizolio koncentracijomis sergantiesiems IŠL.
5. Įvertinti su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ryšį su skydliaukės ašies hormonų ir kortizolio koncentracijomis sergantiesiems IŠL.

## IŠVADOS

1. Didesnė NT-proBNP koncentracija sergantiesiems IŠL susijusi su mažesne bendrojo T3 ir didesne reversinio T3 koncentracija bei didesniu reversinio T3, bendrojo T3 bei didesniu reversinio T3 ir laisvojo T3 santykiu – visa tai rodo blogesnę IŠL būklę, sąlygojamą skydliaukės hormonų metabolizmo sutrikimo.

2. Vyrų, sergančių išemine širdies liga, depresijos simptomų pasireiškimas susijęs su mažesne bendrojo T3 ir didesne NT-proBNP koncentracija. Nerimo simptomų pasireiškimas susijęs su didesne reversinio T3 koncentracija.

3. Moterų, sergančių išemine širdies liga, depresijos simptomų pasireiškimas susijęs su didesne rytinio kortizolio koncentracija. Nerimo simptomai nesusiję su kortizolio koncentracija.

4. Sergančiųjų išemine širdies liga mažesnė laisvojo T3 koncentracija susijusi su didesniu fiziniu nuovargiu, mažesnė laisvojo T4 koncentracija: su didesniu nuovargiu ir mažesne rytinio kortizolio koncentracija bei su didesniu protiniu nuovargiu. Fizinis pajėgumas nesusijęs su skydliaukės ašies hormonais ir kortizolio koncentracija, bet susijęs su moteriškąja lytimi ir didesne NŠA funkcine klase.

5. Sergančiųjų išemine širdies liga sumažėjusi laisvojo T3 ir laisvojo T4 koncentracija susijusi su gyvenimo kokybės blogesniu fizinės ir psichinės sveikatos vertinimu, o didesnė rytinio kortizolio koncentracija susijusi su didesniu skausmo pojūčiu.

## NORITE DAUGIAU SUŽINOTI APIE KOGNITYVINĘ IR ELGESIO TERAPIJĄ? IEŠKOKITE:

- Interneto svetainėje – [www.psichoterapja.info](http://www.psichoterapja.info)  
Naujausia informacija apie renginius, mokymus, galimybė užsiregistruoti į seminarus ir konferencijas, informacija ilgalaikių mokymų dalyviams, taip pat, straipsniai, naudingos mintys, nuorodos, susijusios su kognityvine ir elgesio terapija (KET).
- Bloge **Mąstyk ir veik, kurį rasite adresu <http://mastyk-ir-veik.blogspot.com>**  
Jau ketverius su puse metų gyvuojantis tinklaraštis apie kognityvinę ir elgesio terapiją, rašomas psichologės Giedrės Žalytės ir med. dr. Juliaus Neverausko. Tinklaraštyje pateikiama informacija skirta tiek psichikos sveikatos specialistams, tiek jų klientams ir visiems žmonėms, besidomintiems psichologija, psichikos sutrikimais bei jų gydymo galimybėmis ir kitais efektyviais psichologinės savijautos gerinimo būdais.
- „Facebook“ e“ esančiame puslapyje **Kognityvinė elgesio terapija**.  
Publikuojamos trumpos motyvuojančios arba informuojančios žinutės, atspindinčios kognityvinės ir elgesio terapijos principus, taip pat galima rasti nuorodų į aktualias publikacijas kitose žiniasklaidos priemonėse (straipsnius ar vaizdo pasisakymus lietuvių ir anglų kalbomis) bei informacijos apie organizuojamus renginius ir mokymus.

### ILGALAIKIAI KET MOKYMAI

**ĮVADINIS PSICHOTERAPIJOS KURSAS**, paremtas kognityvine ir elgesio psichoterapija, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas

**Kursas skirtas visų specialybių gydytojams ir psichologams.**

Baigusiems mokymus gydytojams bus išduodamas LSMU įvadinio psichoterapijos kurso baigimo pažymėjimas, leidžiantis užsiimti siaura medicinos praktika – psichoterapija Lietuvos Respublikoje (SAM įsakymas Nr. V-680 (2004 09 29)). Mokymas vyks remiantis LSMU patvirtina programa (kodas KMU 668). Psichologų psichoterapinė praktika kol kas neregamentuota, tačiau baigusieji šias studijas gaus maksimalų šiuo metu esančio universitetinio specialiųjų profesinių studijų podiplominio mokymo kursą psichoterapijos srityje ir LSMU įvadinio psichoterapijos kurso baigimo pažymėjimą. Kurso trukmė – 3 metai, 120 kreditų po 40 val. arba 180 ECTS kreditų – viso 4800 val. Programos koordinatorius med.dr. J. Neverauskas.

### KOGNITYVINĖS IR ELGESIO TERAPIJOS MOKYMO KURSAS PAGAL EABCT

900 valandų, trejų su puse metų trukmės mokymo kursas (paskaitos, seminarai, praktikos darbai, mokomoji terapija, supervizijos), atitinkantis Europos elgesio ir kognityvinės terapijos asociacijos standartus. Kurso organizatoriai: Lietuvos kognityviosios ir elgesio terapijos draugija, Tarptautinis kognityvinės ir elgesio terapijos institutas Odyssea (Čekijos respublika), Čekijos kognityvinės ir elgesio terapijos asociacija. Kurso dėstytojai – visame pasaulyje dėstantys pripažinti Kognityviosios ir elgesio terapijos specialistai ir lektoriai. Mokymo programos vadovas prof. J. Prasko.

Mokymo programoje gali mokytis psichologai ir gydytojai. Mokymas vykdomas blokais po 3 dienas savaitgaliais maždaug 6-8 kartus per metus.

### ARTIMIAUSI KET MOKYMAI 2014 M. I-AJĮ PUSMETĮ

**Prof. Maria do Ceu Salvador (Portugalija) – Seminaras: *Vaikų ir paauglių psichoterapija (KET)*** – 2014 m. gegužės 1-2-3 d. Vilniuje.

**Dr. John Swan ir Dr. Marianne Liebing-Wilson (Britanija) – Seminaras: *KET pagrindai. Depresijos gydymas klasikine KET ir CBASP (cognitive behavioral analysis system of psychotherapy), labai besivystančia ir populiarėjančia depresijos gydymo metodika, ypač kai depresija sunkesne ar pasikartojanti*** – 2014 m. gegužės 16-18 d. Kaune.

**Dr. Kirsti Akkermann (Estija) – Seminaras: *Valgymo sutrikimai ir jų psichoterapinis gydymas (KET)*** – 2014 m. gegužės 30 d. – birželio 1 d., Kaune.

### MINDFULNESS. Dėmesingu įsąmoninimu grįšti metodai psichologijoje ir medicinoje

II-osios pakopos seminaras: 2014 m. gegužės 23 d (penkt.) – gegužės 24 d. (šešt.)

Seminare bus supažindinama su specialių dėmesingu įsąmoninimu grįstų intervencijų taikymu stiprinant atsparumą stresui, gerinant kognityvinius (pažintinius) gebėjimus, emocines funkcijas bei pasitikėjimą savimi, gydant nerimo, nuotaikos, psichosomatinius bei valgymo sutrikimus (impulsyvų valgymą, antsvorį bei nutukimą). Vienas iš seminaro akcentų bus specialios dėmesingo valgymo pratybos.

Išsamesnė informacija apie mokymus [reda.repeckaite@neuromedicina.lt](mailto:reda.repeckaite@neuromedicina.lt), tel. 8\*610 31301. Šiuo el.paštu taip pat gali kreiptis visi, norintieji nuolat gauti informaciją apie KET mokymus bei periodinį naujienlaiškį su medžiagomis apie KET ir jos pritaikymo galimybes.



# 27<sup>TH</sup> ECNP CONGRESS | 18-21 OCTOBER 2014 BERLIN

EUROPE'S LARGEST MEETING IN APPLIED AND TRANSLATIONAL NEUROSCIENCE

## EXCITING TOPICS INCLUDE

- Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1): from cell to clinic
- Adult neurogenesis in anxiety and mood disorders
- Personalised treatment of major depression
- New European pharma research initiatives
- Neuropeptides, obesity and addiction
- Neurobiology of ADHD across the lifespan