

ISSN 1648-293X

BIOLOGICAL PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOLOGY

BIOLOGINĖ PSICHIATRIJA IR PSICHOFARMAKOLOGIJA

Vol. 16, No 2, 2014, December

T. 16, Nr. 2, 2014 m. gruodis



KVIETIMAS

teikti mokslines publikacijas atviros prieigos recenzuojamam moksliniam žurnalui

Kviečiame teikti originalius mokslinius straipsnius, apžvalginius straipsnius ir klinikinių atvejų aprašymus specialiam 2015-ųjų metų žurnalo „*Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija*” numeriui tema **biologiniai žymenys ir į pacientą orientuotos išeitys**.

Į pacientą orientuotos išeitys tampa vis svarbesnės vertinant gydymo efektyvumą ir parenkant individualų gydymo planą tarp įvairiomis somatinėmis ligomis sergančių pacientų. Nustatyta, kad biologinių žymenų vertinimas gali pagerinti šiuo metu plačiai naudojamų klinikiniais veiksniais paremtų prognostinių modelių tikslumą. Taigi, kitame žurnalo numeryje kviečiame publikuoti originalius mokslinius darbus ir apžvalginius straipsnius, kuriuose analizuojama neuroendokrininių, imuninių, genetinių ir molekulinų veiksnių sąsajos su gyvenimo kokybe, psichologinio distreso simptomais ir kitomis į pacientą orientuotomis išeitimis.

Reikalavimai publikacijoms pateikiami žurnalo internetiniame puslapyje adresu: <http://biological-psychiatry.eu>. Straipsnius prašome siųsti iki **kovo 30 dienos atsakingajai redaktorei Aurelijai Podlipskytei el. paštu: Aurelija.Podlipskyte@lsmuni.lt**.

„*Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija*” yra oficialus Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos (LBPD) recenzuojamas atviros prieigos leidinys, remiamas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos instituto.

Išsamesnę informaciją teikia:

Atsakingoji redaktorė Aurelija PODLIPSKYTĖ

El. paštas: Aurelija.Podlipskyte@lsmuni.lt

Tel.: +370 460 30017



EDITOR-IN-CHIEF
Adomas BUNEVIČIUS, Kaunas, Lithuania

VYRIAUSIASIS REDAKTORIUS
Adomas BUNEVIČIUS, Kaunas, Lietuva

FIELD EDITORS

Clinical Psychiatry
Leo SHER, New York, USA
General hospital psychiatry
Vesta STEIBLIENĖ, Kaunas, Lithuania
Psychopharmacology
Jaanus HARRO, Tartu, Estonia
Addictions Psychiatry
Emilis SUBATA, Vilnius, Lithuania

SRITIES REDAKTORIAI

Klinikinės psichiatrijos
Leo SHER, New York, JAV
Somatopsichiatrijos
Vesta STEIBLIENĖ, Kaunas, Lietuva
Psichofarmakologijos
Jaanus HARRO, Tartu, Estija
Priklausomybių psichiatrijos
Emilis SUBATA, Vilnius, Lietuva

REGIONAL EDITORS

For Latvia
Elmars RANCANS, Riga, Latvia
For Lithuania
Arūnas GERMANAVIČIUS, Vilnius, Lithuania
For Poland
Wiesław J. CUBALA, Gdansk, Poland

REGIONINIAI REDAKTORIAI

Latvijai
Elmars RANCANS, Ryga, Latvija
Lietuvai
Arūnas GERMANAVIČIUS, Vilnius, Lietuva
Lenkijai
Wiesław J. CUBALA, Gdanskas, Lenkija

ASSISTANTS EDITORS

Aurelija PODLIPSKYTĖ, Palanga, Lithuania
Inesa BIRBILAITĖ, Kaunas, Lithuania
Vilma LIAUGAUDAITĖ, Palanga, Lithuania

ATSAKINGIEJI REDAKTORIAI

Aurelija PODLIPSKYTĖ, Palanga, Lietuva
Inesa BIRBILAITĖ, Kaunas, Lietuva
Vilma LIAUGAUDAITĖ, Palanga, Lietuva

EDITORIAL BOARD

Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lithuania
Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estonia
Julija BROŽAITIENĖ, Palanga, Lithuania
Julius BURKAUSKAS, Palanga, Lithuania
Artiom CHARKAVLIUK, Kaunas, Lithuania
Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lithuania
Vytenis P. DELTUVA, Kaunas, Lithuania
Algirdas DEMBINSKAS, Vilnius, Lithuania
Edgaras DIRŽIUS, Kaunas, Lithuania
Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lithuania
Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lithuania
Alyvdas NAVICKAS, Vilnius, Lithuania
Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lithuania
Artūras PETRONIS, Toronto, Canada
Sigita PLIOPLYS, Chicago, Illinois, USA
Arthur J. PRANGE, Chapel Hill, North Carolina, USA
Daiva RASTENYTĖ, Kaunas, Lithuania
Palmira RUDALEVIČIENĖ, Vilnius, Lithuania
Arimantas TAMAŠAUSKAS, Kaunas, Lithuania
Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lithuania

REDAKCINĖ KOLEGIJA

Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lietuva
Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estija
Julija BROŽAITIENĖ, Palanga, Lietuva
Julius BURKAUSKAS, Palanga, Lietuva
Artiom CHARKAVLIUK, Kaunas, Lietuva
Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lietuva
Vytenis P. DELTUVA, Kaunas, Lithuania
Algirdas DEMBINSKAS, Vilnius, Lietuva
Edgaras DIRŽIUS, Kaunas, Lietuva
Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lietuva
Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lietuva
Alyvdas NAVICKAS, Vilnius, Lietuva
Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lietuva
Artūras PETRONIS, Torontas, Kanada
Sigita PLIOPLYS, Čikaga, Iliinois, JAV
Arthur J. PRANGE, Čapel Hilas, Šiaurės Karolina, JAV
Daiva RASTENYTĖ, Kaunas, Lietuva
Palmira RUDALEVIČIENĖ, Vilnius, Lietuva
Arimantas TAMAŠAUSKAS, Kaunas, Lietuva
Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lietuva

LITHUANIAN LANGUAGE EDITOR

Teresė LESKAUSKIENĖ

LIETUVIŲ KALBOS REDAKTORĖ

Teresė LESKAUSKIENĖ

LAYOUT

Aurelija PODLIPSKYTĖ

MAKETUOTOJA

Aurelija PODLIPSKYTĖ

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

Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos (LBPD)
Tvirtovės al. 90A LT-50154 Kaunas. Tel. (8 7) 331009, faksas (8 7) 331534
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas
Vydūno al. 4 LT-00135 Palanga. Tel. (8460) 30017, faksas (8 460) 30014

VIRŠĖLYJE – LSMU Psichiatrijos klinikos paciento darbas, atliktas meno ir užimtumo terapijoje (technika: tapyba siūlais, vadovė A. Andriulienė)

PUSLAPIS INTERNETE <http://biological-psychiatry.eu>

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

EDITORIAL58

REVIEW

Inesa Birbilaite, Adomas Bunevicius
Klinikinių ir fundamentaliųjų neuromokslų atviros prieigos duomenų bazės.....59

RESEARCH REPORTS

Julius Burkauskas, Narseta Mickuvienė, Julija Brožaitienė, Margarita Staniūtė, Aurelija Podlipskytė, Daiva Rastenytė, Olivija Gustienė, Henrikas Kazlauskas, Robertas Bunevičius
Geno ir aplinkos sąveika jungianti mažos trijodtironino koncentracijos sindromą bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligos baigtis (GET-ASC): tyrimo protokolas66

Elena Mogilevec, Rita Činikienė
Nuo alkoholio priklausomų asmenų psichologinės gynybos savitumai.....74

Artiom Charkavliuk, Vesta Steiblienė, Šarūnas Tamašauskas, Vytenis Pranas Deltuva, Arimantas Tamašauskas, Adomas Bunevičius
Psychiatric histories and treatment in patients with brain tumors: association with psychological distress symptoms and health related quality of life.....79

CASE REPORTS

Andrius Radziunas, Adomas Bunevicius, Vesta Steiblienė, Vytenis Pranas Deltuva, Arimantas Tamašauskas, Rymante Gleizniene
Psychosis and depressive disorder after deep brain stimulation of subthalamic nucleus in a patient with Parkinson disease: a case report.....85

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: 2010 m. ūminės bipolinės depresijos gydymo rekomendacijų atnaujinimas, II dalis89

INSTRUMENTUOTĖ

Simona Karpavičiūtė
Varviko-Edinburgo psichikos sveikatos skalė110

KNYGŲ APŽVALGA

Julius Burkauskas, Alicja Juškienė, Laima Sapežinskienė, Julius Neverauskas
Psichoterapijos veiksmingumas: terapiniai veiksniai ir subjektyviai išgyvenami pokyčiai.....113

DISERTACIJOS

Dalios Stroputės daktaro disertacija „Sergančiųjų išemine širdies liga savijautos priklausomybė nuo orų“115

Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija: Stovim ant milžino pečių

Biological Psychiatry and Psychopharmacology: Standing On Shoulders of Giant

Adomas BUNEVIČIUS

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų institutas, Kaunas, Lietuva
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neurochirurgijos klinika, Kaunas, Lietuva

Praeinantys 2014 metai buvo kupini iššūkių ir skaudžių netekčių tiek Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijai, tiek žurnalui – netekome žurnalo įkūrėjo, idėjinio vado ir ilgamečio vyriausiojo redaktoriaus habilituoto mokslų daktaro Roberto Bunevičiaus; negana to, netekome vienos gambiausių jaunųjų Lietuvos mokslininkų Margaritos Staniūtės, kuri reikšmingai prisidėjo prie žurnalo veiklos. Tačiau, nepaisant to, LBPD ir žurnalo redakcinės kolegijos komanda nusprendė tęsti žurnalo leidybą ir puoselėti ankstesnę jo misiją. Smagu ir tai, kad visi žurnalo redaktoriai atstovaujantys iškilus Lietuvos, Europos ir JAV universitetus sutiko ir toliau bendradarbiauti. Svarbiausi žurnalo uždaviniai ir toliau išlieka tie patys: jungti klinikinę psichiatriją ir šiuolaikinius mokslo metodus, leidžiančius geriau pažvelgti ir suprasti centrinės nervų sistemos veiklą, sutrikimus ir šių sutrikimų korekcijos metodus; suaktyvinti neurobiologijos srityje dirbančių mokslininkų ir psichiatrų bendradarbiavimą; reguliariai informuoti skaitytojus apie naujus įrodymais pagrįstus psichikos ir elgesio sutrikimų gydymo metodus; ir teikti standartizuotus psichikos sutrikimų diagnostikos instrumentus [1].

Pirmasis žurnalo Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija numeris buvo išleista lygiai prieš 15 metų atkuriamosios Lietuvos Biologinės psichiatrijos draugijos (LBPD) konferencijos proga. Nuo tada žurnalas tapo neatskiriama Lietuvos psichiatrijos (ir ne tik) mokslo ir praktikos dalimi bei reikšmingai prisidėjo diegiant įrodymais pagrįstos medicinos principus ir gerinant psichikos sutrikimais sergančių pacientų diagnostiką bei gydymą Lietuvoje. Šiame jau 27-ame žurnalo numeryje publikuotais straipsniais, apžvalgomis, atvejų aprašymais, gairėmis, mes siekiame tęsti žurnalo misiją būti "periodiniu Lietuvos psichiatrų leidiniu, suburiančiu visus besidominčius įvairiais biologiniais šiuolaikinės psichiatrijos aspektais, atspindinčius naujausius mokslo laimėjimus, skleidžiančius psichofarmakologijos naujienas, skatinančius tarptautinį bendradarbiavimą, neužmirštant, kad pagrindinis mūsų tikslas – pagalba ligoniui" [1].

Pirmasis šio žurnalo numerio straipsnis Klinikinių ir fundamentaliųjų neuromokslų atviros prieigos duomenų bazės yra skiriamas atviros prieigos duomenų bazių svarbos ir pritaikomumo klinikiniuose bei fundamentaliuosiuose neuromoksluose aptarimui. Straipsnio autoriai apžvelgia mokslinių tyrimų duomenų bazių sklaidos galimybes ir analizuoja šios sklaidos mokslinę ir praktinę svarbą visuomenei bei tyrėjams. Manoma, kad netolimoje ateityje mokslinių tyrimų duomenų bazių atvira prieiga taps universaliu reikalavimu mokslininkams vykdančiams visuomenės išteklių finansuojamam moksliniam tyrimui.

Skaitytojams taip pat yra pristatomas Visuotinės dotacijos projekto Geno – aplinkos sąveika jungianti mažos trijodtironino koncentracijos sindromą ir kardiovaskulinės

ligos baigtis (GET-VASC) (Sutarties numeris: VP1-3.1-ŠMM-07-K-02-060; protokolo sudarytojas habil. dr. R. Bunevičius, pagrindinė tyrėja habil. dr. J. Brožaitienė) tyrimo protokolas, kuriame siekiame atskleisti neuroendokrinių, genetinių ir aplinkos veiksnių sąveikos reikšmę ūmiai kraujotakos sutrikimais sergančių pacientų ligos išėjimams.

Asmenybės bruožų vertinimui yra svarbūs socialiniai ir kultūriniai aspektai, todėl Priklausomų nuo alkoholio asmenų psichologinės gynybos ypatumai straipsnis gali padėti geriau suprasti asmenybės bruožų svarbą tarp priklausomybėmis nuo alkoholio sergančių Lietuvos pacientų.

Straipsnyje Psichikos sutrikimai tarp galvos smegenų navikais sergančių pacientų: sąsajos su gyvenimo kokybe ir psichologiniu distresu yra atskleidžiama, kad psichikos sutrikimai išlieka dažnai neatpažinti ir negydomi tarp galvos smegenų navikais sergančių pacientų Lietuvoje.

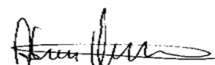
Tuo tarpu, Andriaus Radžiūno su kolegomis pateiktame atvejo aprašyme Psichozė ir depresija po subtalaminio branduolių gilumines smegenų stimuliacijos Parkinsono liga sergančiam pacientui: atvejo aprašymas puikiai iliustruojama nuoseklus prieš-operacinio psichiatrinio ištyrimo bei tarpdisciplininės komandos svarba gydant neurochirurginėmis ligomis sergančius pacientus.

Žurnalo priede yra pristatomos Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (PBPFD) biologinio bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijos: 2010 m. ūminės bipolinės depresijos gydymo rekomendacijų atnaujinimas, Psichoterapijos veiksmingumas: terapiniai veiksniai ir subjektyviai išgyvenami pokyčiai (sudarytoja G. Gudaitė) knygos apžvalga, bei Dr. D. Stropūtės daktaro disertacija Sergančiųjų išemine širdies liga savijautos priklausomybė nuo orų (vadovas prof. dr. Ričardas Radišauskas).

Taip pat siūlome susipažinti su Varviko – Edinburgo psichikos sveikatos skale, kuri yra skirta psichikos sveikatos/gerovės vertinimui.

Mūsų komanda nuolat dirba siekdama gerinti žurnalo mokslinę kokybę bei įtraukti jį į mokslinių publikacijų indeksavimo duomenų bazes, taip pat siekdama užtikrinti žurnalo matomumą ir laisvą prieigą prie jo – nuo šiol žurnalas turi naują internetinį puslapį, kuris padės gerinant žurnalo matomumą bei prisitaikant prie dinamiškos atviros prieigos elektroninės leidybos.

Redakcija kviečia skaitytojus aktyviai bendradarbiauti ir laukia straipsnių, pastabų, pageidavimų, idėjų, nuomonių ir naujienų.



LITERATŪROS SĄRAŠAS:

1. Bunevičius R. Editorial. Biological Psychiatry and Psychopharmacology 1999; 1: 2

Klinikinių ir fundamentaliųjų neuromokslų atviros prieigos duomenų bazės

Open-access databases in neurosciences: a review

Inesa BIRBILAITE^{1,2}, Adomas BUNEVICIUS^{3,4}

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Elgesio medicinos institutas, Palanga, Lietuva

²Vytauto Didžiojo universitetas, Politikos mokslų ir diplomatijos fakultetas, Viešosios komunikacijos katedra, Kaunas, Lietuva

³Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų institutas, Kaunas, Lietuva

⁴Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neurochirurgijos klinika, Kaunas, Lietuva

SUMMARY

Brain disorders encompass a broad and heterogeneous group of diseases affecting central and peripheral nervous systems at both structural and/or functional levels. Neurological and mental disorders are two major categories of brain disorders. Brain disorders are often associated with progressive clinical deterioration and significant disability. Also, due to high treatment costs and lost patient productivity brain disorders are considered a major public health problem. Thus, substantial financial resources have been allocated towards research studies aiming to elucidate underlying biological basis of brain disorders and improve patient outcomes. There is a growing worldwide push from societies, funding agencies and licensing authorities for researchers and research organizations to make their research data publicly available. It is anticipated that open access to research databases will allow to re-use already collected research data for generation of new research hypotheses and re-validation of research findings. Also, such approach is expected to facilitate interdisciplinary research collaboration and improve utilization of available research funds. However, numerous legal, ethical and cultural hurdles prevent for universal implementation of research data sharing culture. Researchers and research organization currently employ numerous methods of data sharing, including private data sharing between researchers, deposition of datasets in publicly available data repositories and publishing dataset papers in traditional peer-reviewed journals. There is a constantly increasing number of database journals, that consider papers describing datasets and require authors to deposit their research datasets in open access data repositories without any restrictions for re-use by third parties. It is expected that in the nearest future database journals will become an important data sharing avenue for researchers and research organizations. Advanced technological support, user-friendly interface and potential for improving of citation metrics are among important advantages for authors considering publishing their databases in dataset journals.

SANTRAUKA

Sergamumas nervų sistemos ligomis yra didelis ir panašus, kad ateityje dėl spartėjančio gyvenimo tempo ir gerėjančios sveikatos priežiūros jis tik didės. Nervų sistemos ligos yra plati ir heterogeniška ligų grupė, apimanti neurologines ligas bei psichikos sutrikimus, kurie dažnai yra susiję su didelio laipsnio pacientų neįgalumu ir progresuojančia ligos klinicine eiga. Dėl pacientų darbingumo sumažėjimo ir brangių gydymo metodų nervų sistemos ligos išlieka svarbia visuomenės sveikatos problema. Siekiant sumažinti nervų sistemos ligų naštą pacientams ir visuomenei, vienas svarbesnių klausimų yra susijęs su efektyvesniu mokslo tyrimų finansavimu, sklandžiu išteklių panaudojimu, tyrimų kokybe ir svarbiausia – mokslininkų bendradarbiavimu. Sprendžiant šiuos klausimus, vis dažniau diskutuojama apie biomedicinos srities mokslinių tyrimų duomenų bazių atviros prieigos modelį, tačiau iki šiol platesnis atviros prieigos duomenų bazių modelio įdiegimas ir sklaida yra ribojami įvairių teisinių, etinių ir kultūrinių barjerų. Taigi, tradiciškai iki šiol mokslininkų pasitelkiami šie tyrimų duomenų sklaidos metodai: (1) dalijimasis duomenų bazėmis tarpusavyje; (2) atviros prieigos duomenų bazių talpinimas virtualiose duomenų saugyklose; (3) duomenų bazių straipsnių skelbimas tradiciniuose recenzuojamuose mokslo žurnaluose. Be šių duomenų dalijimosi metodų pastaraisiais metais pastebimas didėjantis specializuotų duomenų bazių žurnalų (angl. *data-set journals*) populiarumas. Tai žurnalai, publikuojantys straipsnius, kuriuose aprašomos atviros prieigos biomediciniųjų mokslinių tyrimų duomenų bazės, o šios duomenų bazės talpinamos virtualiose saugyklose. Tikimasi, kad dėl patogaus naudojimo bei išvystytos technologinės infrastruktūros duomenų bazių žurnalai taps svarbiu mokslinių tyrimų duomenų sklaidos metodu.

NERVŲ SISTEMOS LIGŲ REIKŠMĖ

Nervų sistemos ligos yra susijusios su struktūriniu bei funkcinu centrinės ir (ar) periferinės nervų sistemų pažeidimu ir yra paplitusios tarp įvairaus amžiaus asmenų, nuo *in utero* laikotarpio iki vėlyvos senatvės. Nervų sistemos ligos sudaro labai plačią ir kompleksinę ligų grupę ir dažniausiai skirstomos į neurologines ligas bei psichikos sutrikimus. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, neurologinėmis ligomis serga daugiau nei 1 milijardas Žemės gyventojų [1, 2]. Pavyzdžiui, JAV atliktų epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad dažniausios neurologinės vaikų ligos yra autizmo ligos (sergamumas – 5,8/1000 vaikų) ir cerebrinis paralyžius (sergamumas – 2,4/1000 vaikų) [3]; tarp vyresnio amžiaus asmenų – Alzheimerio ir Parkinsono ligos (vienerių metų sergamumas 1000 gyventojų siekia atitinkamai – 6,7 ir 9,5 atvejo). Sergamumas galvos smegenų insultais ir sunkia galvos smegenų trauma sudaro atitinkamai – 183 ir 101 naują atvejį šimtui tūkstančių gyventojų per metus. Neurologinės ligos dažnai pasižymi progresuojančia klinicine eiga, bloga prognoze ir yra 12 proc. visų mirčių priežastis [1, 2]. Sergamumas psichikos sutrikimais taip pat išlieka labai didelis. Vienerių metų sergamumas nuotaikos ir nerimo sutrikimais JAV siekia atitinkamai – 18,2 ir 9,6 proc. [4]. Apskaičiuota, kad 16 proc. amerikiečių per savo gyvenimą patirs didžiosios depresijos epizodą [5], o epidemiologinių tyrimų, atliktų Europoje, duomenimis, kiekvienais metais daugiau kaip 38 proc. gyventojų serga bent vienu psichikos sutrikimu [6]. Psichikos sutrikimų epidemiologijos tyrimo (angl. *Study of the Epidemiology of Mental Disorders* arba *ESEMeD*) duomenimis, Vakarų Europos valstybėse 14 proc. tirtų asmenų per savo gyvenimą buvo sirgę nuotaikos sutrikimais, 13,6 proc. – nerimo sutrikimais, 5,2 proc. – alkoholio vartojimo sukeltais sutrikimais [7]. Neseniai Lietuvos bendrojoje populiacijoje atliktame tyrime 27 proc. tirtųjų buvo diagnozuotas bent vienas psichikos sutrikimas, atitinkantis Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovo (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) diagnostikos kriterijus [8]. Šiame tyrime dažniausi psichikos sutrikimai buvo generalizuoto nerimo sutrikimas (18 proc.), didžiosios depresijos epizodas (15 proc.), socialinė fobija (3 proc.) ir panikos sutrikimas (3 proc.). Be to, Lietuva išlieka tarp pirmaujančių pasaulio šalių pagal savižudybių skaičių [2]. Taigi, nervų sistemos ligos yra opi problema tiek Lietuvoje, tiek visame pasaulyje. Prognozuojama, kad dėl gerėjančios sveikatos priežiūros sistemos kokybės, efektyvesnių somatinių sutrikimų gydymo metodų įdiegimo ir dėl to ilgėjančios pacientų išgyvenimo bendrosios trukmės, sergamumas neurologinėmis bei psichikos ligomis ateityje didės ir šios ligos taps dar didesne našta visuomenei [9, 10].

Dėl progresuojančios klinikinės eigos, tikslų diagnostikos metodų trūkumo bei efektyvių gydymo metodų nebuvimo arba riboto jų prieinamumo neurologinės ligos ir psichikos sutrikimai dažnai yra susiję su didele pacientų kančia [6, 11]. Nervų sistemos ligos lemia didesnę pacientų neįgalumą nei infekcinės ligos, piktybiniai navikai, išeminė širdies liga ir kvėpavimo bei virškinimo sistemos ligos [11]. PSO duomenimis, 2005 m. dėl priešlaikinio pacientų mirštamumo ir neurologinių ligų sąlygoto neįgalumo buvo prarasti 92 milijonai metų (angl. *Disability-adjusted life years* arba *DALY*)

[11]. To paties tyrimo metu buvo apskaičiuota, kad 2030 m. dėl neurologinių ligų prarasti gyvenimo metai prailgės 12 proc. Collins (2011) ir bendraautorijų atlikto tyrimo duomenimis, depresija yra trečia dažniausia neįgalumo priežastis pasaulyje, dėl kurios prarandami 65,5 milijono metų [12]. Kiti didelio laipsnio neįgalumą sąlygojantys psichikos sutrikimai yra alkoholizmas (23,7 milijono DALY), schizofrenija (16,8 milijono DALY) ir priklausomybės (8,4 milijono DALY). Dėl sumažėjusio pacientų darbingumo ir brangių diagnostikos bei gydymo metodų neurologinės ir psichikos ligos yra opi socialinė ir ekonominė visuomenės sveikatos problema. Olesen (2012) kartu su bendraautoriais įvertino kaštus, susijusius su psichikos ir nervų sistemos ligomis 30 Europos valstybių ir nustatė, kad 2010 m. tiesioginiai ir netiesioginiai kaštai susiję su smegenų ligomis siekė 798 milijardus eurų arba 5550, eurų tenkančių vienam gyventojui [13].

Pasaulyje skiriamas didelis dėmesys moksliniam tyrimams, analizuojantiems nervų sistemos ligų etiologiją, optimizuojantiems ankstyvąją šių ligų diagnostiką bei klinikiniam tyrimams kuriantiems ir medicinos praktikoje pritaikantiems naujus gydymo metodus [14, 15]. JAV Nacionalinis sveikatos institutas (angl. *National Institute of Health* arba *NIH*) 2010 m. skyrė atitinkamai – 3.847 milijono JAV dolerių, 2.246 milijono JAV dolerių ir 3.526 milijono JAV dolerių smegenų ligų, psichikos ligų ir elgesio/socialinių mokslų moksliniam tyrimams finansuoti [14]. Numatyta, kad ateityje finansavimas smegenų ligų mokslinių tyrimų didės. Visos šios pastangos lėmė, kad buvo sužinota daug apie nervų sistemos ligų etiopatogenezę, sukurti tikslūs diagnostikos instrumentai bei saugūs ir efektyvūs gydymo metodai. Nepaisant to, pripažįstama, kad, siekiant pagerinti smegenų ligomis sergančių pacientų prognozę, yra reikalingi tolesni moksliniai tyrimai.

ATVIROS PRIEIGOS DUOMENŲ POREIKIS

Pastarąjį dešimtmetį pastebimas aktyvus pasaulinis judėjimas „už“ mokslinių tyrimų duomenų atvirą prieigą [16-19]. Tikimasi, kad laisva prieiga ir neribotas dalijimasis moksliniais duomenimis reikšmingai prisidėtų prie mokslo progreso, pavyzdžiui, pagerintų mokslo tyrimų finansavimo efektyvumą, nes mokslininkai galėtų pakartotinai analizuoti jau atliktų mokslinių tyrimų metu surinktus duomenis. Atliekant atviros prieigos duomenų bazių pakartotines analizes, būtų galima nepriklausomai įvertinti jau skelbtų mokslinių atradimų patikimumą bei kurti hipotezes naujiems moksliniam tyrimams. Be to, tikimasi, kad atviros prieigos duomenų bazių sklaida padėtų kuriant didesnės apimties duomenų bazes, jungiančias nepriklausomų mokslinių projektų duomenis; skatintų glaudesnę mokslininkų, dirbančių skirtingose mokslo srityse, bendradarbiavimą; prisidėtų gerinant mokslinių tyrimų kokybę bei mokslininkų rengimą.

Mokslininkų ir mokslinius tyrimus atliekančių institucijų vis dažniau reikalaujama skelbti tyrimų duomenis neribojant prie jų prieigos. To pageidauja tiek visuomenė [16], tiek mokslinius tyrimus finansuojančios agentūros [17], tiek vaistų licencijavimo agentūros [18]. Pavyzdžiui, NIH reikalauja, kad šios organizacijos finansuojamų tyrimų duomenys būtų laisvai prieinami trečiosioms šalims, o mokslinio projekto apraše būtų privalomai pateikiamas tyrimo metu gautų duomenų sklaidos ir atviros prieigos planas [17]. Tuo tarpu Europos

Vaistų licencijavimo agentūra (angl. *The European Medicines Agency*) ir JAV Vaistų ir maisto agentūra (angl. *Food and Drug Administration* arba *FDA*) svarsto, kad licencijavimui teikiamų vaistų ir medicinos prietaisų klinikinių tyrimų duomenys turėtų būti laisvai prieinami nepriklausomiems tyrėjams, recenzentams bei visuomenei dėl to, kad būtų galima atlikti nepriklausomas pakartotines klinikinių tyrimų rezultatų analizes, siekiant nešališkai įvertinti teikiamo medikamento ir (ar) medicinos prietaiso saugumą bei klinikinį efektyvumą [17, 20].

Daugelis mokslininkų, mokslinių tyrimų institucijų ir farmacijos kompanijų pripažįsta potencialią atviros prieigos duomenų naudą ir sutinka su mokslinių ir klinikinių tyrimų duomenų atvira prieiga. Nepaisant to, mokslinių ir klinikinių tyrimų duomenų bazių sklaida iki šiol išlieka nepakankama. Pavyzdžiui, Wicherts (2006) su bendraautorais įgyvendintas eksperimentinis tyrimas parodė, kad mokslinių tyrimų duomenų atviros prieigos kultūra nėra priimtina patiems tyrėjams. Autoriai apklausė 141 mokslininką, paskelbusį bent vieną straipsnį Amerikos psichologijos draugijos žurnaluose [21]. Apklausos metu respondentų buvo prašoma pateikti straipsnio rengimui naudotas duomenų bazes, nes Amerikos psichologų draugija reikalauja, kad jos žurnaluose spausdinamų straipsnių duomenų bazės būtų laisvai prieinamos trečiosioms šalims. Tačiau net 73 proc. apklaustų autorių neatsakė į prašymą arba nesutiko dalintis mokslinių tyrimų duomenų bazėmis. Šie rezultatai rodo, kad mokslinių tyrimų duomenų atviros prieigos kultūra vis dar nėra pakankamai plačiai paplitusi ir pripažįstama, todėl atviros prieigos duomenų bazių modelio praktinis įgyvendinimas gali būti sudėtingas.

Be to, išskiriamos įvairios etinės, kultūrinės, techninės ir teisinės priežastys, stabdančios atviros prieigos duomenų bazių modelio praktinį įgyvendinimą [21]. Pirma, teisinės bazės, reglamentuojančios laisvos prieigos mokslinių tyrimų duomenų bazių sklaidą, nebuvimas. Tokia situacija ypač reikšminga mokslininkams, kurių tiriamieji yra žmonės. Antra, jaučiamas saugių bei patikimų mokslinių tyrimų duomenų bazių saugojimo sistemų trūkumas. Be to, tradicinių mokslinių žurnalų technologinė infrastruktūra yra nepritaikyta talpinti dažnai didelės apimties tyrimų duomenų bazes. Galiausiai, pagrįsta ir mokslininkų baimė dėl galimo mokslinių tyrimų duomenų neetiško arba netinkamo panaudojimo. Taigi, siekiant skatinti mokslinių tyrimų duomenų bazių atviros prieigos modelio praktinį įgyvendinimą, būtina sukurti adekvačią teisinę sistemą, tobulinti technologines galimybes, bet svarbiausia – ugdyti atviros prieigos duomenų bazių kultūrą tarp mokslininkų, pavyzdžiui, kuriant naujas iniciatyvas, kurios didintų mokslininkų motyvą dalintis mokslinių tyrimų duomenų bazėmis su trečiosiomis šalims.

Svarbu pabrėžti, kodėl ir kaip mokslinių tyrimų duomenų bazių atvira prieiga gali būti naudinga mokslininkams ir mokslinių tyrimų institucijoms. Piwowar (2007) su bendraautorais ištyrė atviros prieigos mokslinių tyrimų duomenų bazių reikšmę mokslinių straipsnių citavimo rodikliams ir nustatė, kad moksliniai straipsniai, kurių duomenų bazės buvo atviros prieigos, buvo daugiau cituojami lyginant su straipsniais, kurių duomenų bazės nebuvo atviros prieigos [22]. Citavimo rodiklių skirtumas buvo nepriklausomas nuo žurnalo citavimo indekso, mokslinio straipsnio paskelbimo datos ir valstybės, kurioje buvo atliktas

mokslinis tyrimas. Remiantis šiais duomenimis, galima manyti, kad atviros prieigos duomenų bazių plėtra gali būti susijusi su aukštesniais citavimo rodikliais. Tradicinių bibliometrinių rodiklių gerinimas galėtų būti svarbus motyvuojant mokslininkus bei skatinant laisvos prieigos mokslinių tyrimų duomenų sklaidą. Nepaisant trūkumų, tradiciniai bibliometriniai indeksai yra dažnai taikomi vertinant mokslinių tyrimų kokybę ir yra svarbūs mokslininkų karjerai bei ieškant mokslinių tyrimų finansavimo šaltinių [23-25]. Pavyzdžiui, tyrimuose, vertinančiuose bibliometrinių rodiklių reikšmę tarp neurochirurgų, dirbančių akademinėse įstaigose, nustatyta, kad aukštesni citavimo rodikliai buvo susiję su aukštesniu pedagoginiu laipsniu [26] ir geresniu mokslinių tyrimų finansavimu [27].

BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ DUOMENŲ SKLAIDOS METODAI

Šiame skyriuje bus aptariami pagrindiniai mokslinių tyrimų ir klinikinių pacientų registru sklaidos metodai tarp mokslininkų, dirbančių fundamentaliųjų ir klinikinių neuromokslų srityse. Šiuo metu dažniausiai naudojami mokslinių tyrimų duomenų sklaidos metodai pateikiami lentelėje (1 lentelė). Klinikinių ir fundamentaliųjų mokslinių tyrimų duomenų bazės dažniausiai yra talpinamos ir saugomos mokslininkų asmeniniuose kompiuteriuose arba institucijų uždaros prieigos duomenų saugyklose. Šis duomenų saugojimo metodas dažniausiai yra pasitelkiamas dėl saugumo, paprastumo ir nesudėtingos prieigos prie tyrimų duomenų. Tokiomis duomenų bazėmis gali naudotis tik mokslininkai ir (ar) tyrimo grupės nariai, turintys prieigą prie atitinkamos duomenų saugyklos arba duomenų bazės. Kai kurios mokslininkų grupės ir (ar) mokslo institucijos savo internetiniuose puslapiuose skelbia informaciją apie jau sukauptas arba šiuo metu kaupiamas duomenų bazes, nurodant tiriamųjų įtraukimo ir atmetimo kriterijus, taikytus (arba taikomus) pacientų tyrimo metodus bei trumpai aprašant į duomenų bazę įtrauktus kintamuosius. Pagrindinis tokios mokslinių tyrimų duomenų sklaidos tikslas – pritraukti kitus mokslininkus, dirbančius panašiose mokslo srityse ir taip išplečiant bendradarbiavimo galimybes. Tačiau toks mokslinių tyrimų duomenų sklaidos metodas nesuteikia duomenų bazių autoriams galimybės gerinti svarbių bibliografinių rodiklių, tokių kaip, publikacijų skaičius ir citavimo indeksai. Pavyzdžiui, Emory universiteto neurologijos klinikinių tyrimų registras (angl. *Clinical Research in Neurology Registry of the Emory University*) yra Emory universiteto Neurologijos skyriuje bei laboratorijose perspektyviai kaupiama neurologinėmis ligomis sergančių pacientų duomenų bazė. Registro internetiniame puslapyje nurodyta, kad duomenų bazėje yra sukaupta daugiau kaip 2500 klinikinių ir biologinių kintamųjų [28]. Mokslininkams, norintiems bendradarbiauti su institucija ir galimai gauti prieigą prie šios duomenų bazės, rekomenduojama susisiekti su programos vadovu nurodytu elektroninio pašto adresu. Kitas tokio duomenų sklaidos metodo pavyzdys yra Kembridžo universiteto Psichiatrijos departamento Klinikinė ir mokslinė schizofrenijos duomenų bazė (angl. *Clinical and Research Database for Persistent Schizophrenia*) [29]. Internetiniame puslapyje nepateikiama išsamesnė informacija apie duomenų bazės struktūrą, tačiau mokslininkams, atliekantiems mokslinius tyrimus

1 lentelė. Klinikinių ir fundamentalių neuromokslų tyrimų duomenų sklaidos metodai

Duomenų sklaidos metodas	Komentaras	Pavyzdžiai	Privalumai autoriams
Institucijų duomenų bazės	Nuolat kaupiami pacientų klinikinių ir biologinių duomenų registrai. Duomenų bazės yra uždaros prieigos. Kai kuriais atvejais šiomis duomenų bazėmis leidžiama naudotis mokslininkams, gavus atsakingų tyrėjų leidimą.	<i>Clinical Research in Neurology Registry of the Emory university, Clinical and Research Database for Persistent Schizophrenia</i>	Bendradarbiavimo su kitais mokslininkais galimybė. Didesnis autorių ir (ar) institucijų atliekamų mokslinių tyrimų ir gautų rezultatų patikimumas.
Klinikinių tyrimų duomenų bazės	Apima tik tuos klinikinius tyrimus, kurių duomenų bazėms yra suteikta laisvos prieigos galimybė. Šių duomenų analizė gali būti sudėtinga dėl duomenų bazių struktūros ir joje esančių kintamųjų ypatybių.	<i>The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, International Stroke Trial database</i>	Didesnis klinikinių tyrimų rezultatų skaidrumas. Šiuo metu dauguma licencijavimo agentūrų reikalauja, kad klinikinių tyrimų duomenys būtų laisvai prieinami.
Laisvos prieigos duomenų bazių saugyklos	Šiose saugyklose yra sukauptas labai didelis kiekis duomenų bazių, dažniausiai iš fundamentaliųjų neuromokslų disciplinų, tokių kaip, neuroradiologija ir neurogenetika.	<i>The Neuroscience Information Framework OpenfMRI, XNATCentral</i>	Bendradarbiavimo su kitais mokslininkais galimybė. Autorių matomumas ir tyrimų rezultatų patikimumas.
Pacientų duomenų bazės ir registrai	Šių registrų pagrindinis tikslas – gerinti sveikatos priežiūros kokybę bei ligos baigtis. Šiose duomenų bazėse sukauptus duomenis dažnai gali naudoti kiti mokslininkai tik gavę atsakingų tyrėjų leidimą. Šiuo būdu galima sukaupti reikšmingos apimties retomis ligomis sergančių pacientų duomenų bazes.	<i>England's Compendium of Neurology Data, The National Neurosurgery Quality and Outcomes Database (N²QOD), Retų nervos sistemos ligų registrai</i>	Bendradarbiavimo su kitais mokslininkais galimybė.
Tradiciniai recenzuojami žurnalai, kuriuose įdiegtas privalomas duomenų sklaidos reikalavimas	Autoriai, kurių straipsniai priimti spaudai, privalo patalpinti straipsnio rengimui naudotų tyrimų duomenų bazes atviros prieigos duomenų saugyklose.	<i>PLOS, European Journal of Neuroscience</i>	Didesnis mokslinių tyrimų rezultatų patikimumas.
Tradiciniai recenzuojami žurnalai, kurie rekomenduoja duomenų atvirą prieigą, didesnis mokslinių tyrimų rezultatų patikimumas	Autoriai gali pasirinkti patalpinti straipsnio rengimui naudoto tyrimo duomenų bazę atviros prieigos duomenų saugyklose.	<i>European Psychiatry, Biological Psychiatry The BMJ</i>	
Tradiciniai recenzuojami žurnalai, spausdinantys duomenų bazių straipsnius	Straipsniai, aprašantys duomenų bazes, spausdinami žurnale, o duomenų bazės patalpinamos atviros prieigos duomenų saugyklose ir gali būti prieinamos be apribojimų.	BioMedCentral grupė apimant <i>BMC Neurology</i> ir <i>BMC Research Notes</i>	Didesnis publikacijų skaičius žurnaluose, įtrauktose į pagrindines biomedicinos srities žurnalų duomenų bazes. Galimybė gerinti bibliometrinius ir citavimo rodiklius.
Specializuoti duomenų bazių žurnalai	Spausdina tik straipsnius, aprašančius duomenų bazes. Duomenų bazių straipsniai skelbiami žurnale. Duomenų bazės patalpinamos atviros prieigos duomenų saugyklose arba duomenų bazių žurnalų saugyklose.	<i>The Biomedical Data Journal, Scientific Data Journal, Journal of Open Public Health Data, Journal of Open Psychology Data, GigaScience, Dataset Papers in Science</i>	Augantis mokslinių publikacijų skaičius ir galimybė gerinti citavimo rodiklius. Vartotojui patogus duomenų bazių pateikimas. Geresnė tyrimų rezultatų sklaida. Nauji bibliometriniai rodikliai.

su schizofrenija sergančiais pacientais, rekomenduojama susisiekti su programos koordinatoriumi nurodytu elektroninio pašto adresu dėl išsamesnės informacijos.

Prieš suteikdamos medikamentui arba medicinos prietaisui licenciją, vaistų ir medicinos prietaisų licencijavimo agentūros reikalauja, kad klinikinių tyrimų duomenų bazės būtų laisvai prieinamos. Šiuo reikalavimu siekiama padidinti medikamentų ir medicinos prietaisų licencijavimo proceso skaidrumą. Pavyzdžiui, remiantis 1995 m. paskelbto Nacionalinio neurologinių ligų instituto rekombinantinio audinių plazminogeno aktyvatoriaus klinikinio tyrimo (angl. *National Institute for Neurological Disorders Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Trial*) duomenimis, rekombinantinis audinių plazminogeno aktyvatorius buvo patvirtintas išeminio insulto gydymui [30]. Šis gydymo metodas iki šiol išlieka pagrindiniu išeminiu insultu sergančiųjų gydymo metodu. Nors šis tyrimas sulaukė nemažai kritikos [31-33], tačiau klininėje praktikoje intraveninei trombolizei tinkamų pacientų atrankai taikyti kriterijai didžiąja dalimi atitiko minėto klinikinio tyrimo įtraukimo ir atmetimo kriterijus. Nepaisant to, šio tyrimo metu sukaupta duomenų bazė tapo laisvai prieinama praėjus beveik 20 metų po pirmojo mokslinio straipsnio publikacijos. Šią duomenų bazę CD-ROM formate galima užsisakyti iš Nacionalinio neurologinių ligų instituto sumokėjus 79 dolerius ir pašto išlaidas. Nepriklausomi mokslininkai, atlikę šios duomenų bazės analizę, pastebėjo keletą svarbių trūkumų, tarp kurių – sudėtingas duomenų užkodavimas bei duomenų trūkumas [34]. Kitas atviros prieigos klinikinio tyrimo duomenų bazės pavyzdys yra Tarptautinis insultų klinikinis tyrimas (angl. *International Stroke Trial*), kurio tikslas buvo įvertinti antitrombozinio gydymo saugumą ir efektyvumą gydant išeminį insultą [35]. Šio tyrimo duomenų bazė yra patalpinta laisvos prieigos duomenų saugykloje ir apsaugota pagal Open Data Commons Attribution licenciją [36]. Be to, šiuo metu galima gauti laisvą prieigą prie keliolikos psichiatrijos srities klinikinių tyrimų duomenų bazių Nacionalinio psichikos sveikatos instituto tinklalapyje užpildžius atitinkamus dokumentus bei gavus leidimą.

Nacionalinių ir tarptautinių nervų sistemos ligomis sergančių pacientų klinikinių duomenų registrų pagrindiniai tikslai – įvertinti sveikatos priežiūros sistemų efektyvumą bei išteklių paskirstymą tikintis pagerinti sveikatos priežiūros kokybę. Tam JAV buvo sukurta Nacionalinė neurochirurgijos kokybės ir baigčių duomenų bazė (angl. *The National Neurosurgery Quality and Outcomes Database* arba *N²QOD*) [37]. Šios duomenų bazės įkūrimą inicijavo Amerikos neurochirurgų draugija ir šiuo metu ji administruojama Vanderbilt medicinos ir visuomenės sveikatos instituto. Panašaus pobūdžio klinikinėse duomenų bazėse kaupiama informacija dažniausiai yra analizuojama projekte dalyvaujančių institucijų atstovų. Šiuo metu pastebėtas didėjantis poreikis steigti retomis nervų sistemos ligomis sergančių pacientų tarptautinius prospektyviusius klinikinius registrus. Tokių registrų pagrindiniai tikslai – skatinti retomis ligomis besidominčių gydytojų ir mokslininkų bendradarbiavimą bei atrinkti pakankamai dideles pacientų imtis, siekiant atlikti patikimus retomis ligomis sergančių pacientų mokslinius tyrimus. Remiantis *ORPHANET* (organizacija vienijanti retomis ligomis besidominčius

gydytojus, mokslininkus ir organizacijas) duomenimis, šiuo metu įsteigtas 641 retomis ligomis sergančių pacientų registras, iš kurių 74 yra tarptautiniai registrai [38]. Prieiga prie šiuose registruose sukauptų duomenų yra uždara, o gydytojai ir mokslininkai, prisidedantys prie šių registrų kūrimo, gali būti įtraukiami rengiant mokslines publikacijas.

Šiuo metu įsteigta daug visuomeninių organizacijų, skatinančių mokslinių duomenų laisvą prieigą ir sklaidą. Pavyzdžiui, Neuromokslų informacijos tinklas (angl. *Neuroscience Information Framework* arba *NIF*) yra NIH finansuojama virtuali internetinė mokslinių tyrimų duomenų bazė, kurioje sukauptas didžiausias kiekis laisvos prieigos mokslinių tyrimų duomenų bazių iš įvairių neuromokslų sričių [39]. Šiuo metu NIF talpina daugiau kaip 174 duomenų bazes ir šis skaičius nuolat auga. Svarbu paminėti ir tai, kad NIF sistemoje sukauptų duomenų bazių didžiąją dalį sudaro duomenų bazės iš fundamentaliųjų neuromokslų sričių, tokių kaip, neurogenetika ir neuroradiologija. Nepaisant daugybės panašaus pobūdžio atviros prieigos duomenų bazių saugyklų privalumų, tokių kaip, mokslininkų bendradarbiavimo skatinimas ir mokslinių tyrimų skaidrumo užtikrinimas, duomenų bazių autoriai neturi galimybės pelnytai gerinti tradicinius bibliometrinius rodiklius.

Tradiciniai recenzuojami moksliniai žurnalai vis labiau skatina laisvą mokslinių tyrimų duomenų prieigą. Laisva prieiga prie duomenų bazių, naudotų rengiant mokslinį straipsnį spaudai privalomas reikalavimas keliolikoje svarbių neuromokslų srities žurnalų. *The Journal of Cognitive Neuroscience* yra prestižinis (2013 m. citavimo indeksas 4,687) neuromokslų srities žurnalas, kuris vienas pirmųjų šioje srityje ėmė reikalauti autorių, kurių moksliniai straipsniai priimti spausdinti žurnale, patalpinti duomenų bazes naudotas moksliniam straipsniui rengti atviros prieigos duomenų saugyklose. PLOS (angl. *Public Library of Science*) grupės žurnalai ir *European Journal of Neuroscience* taip pat nurodo, kad mokslinių straipsnių autoriai patalpintų duomenų bazes, naudotas rengiant mokslinį straipsnį, atviros prieigos duomenų saugyklose arba publikuotų kaip straipsnio priedą priklausomai nuo duomenų bazės apimtys. Daugelis kitų fundamentaliųjų ir klinikinių neuromokslų sričių žurnalų (pavyzdžiui, *European Psychiatry* ir *Biological Psychiatry*) rekomenduoja priimtų spaudai mokslinių straipsnių duomenų bazių atvirą prieigą. *BMJ* (angl. *British Medical Journal*) žurnalas reikalauja laisvos prieigos prie klinikinių tyrimų, analizuojančių medikamentus ir medicinos prietaisus, duomenų bazių. Svarbiausia atviros prieigos duomenų bazių reikalavimo sąlyga – mokslinių tyrimų skaidrumo skatinimas ir mokslinių tyrimų rezultatų patikimumo užtikrinimas.

Šiuo metu tik keletas tradicinių recenzuojamų biomedicinos srities mokslo žurnalų, įtrauktų į pagrindines žurnalų duomenų bazes, publikuoja duomenų bazių straipsnius. Neseniai *BioMedCentral* grupė pradėjo publikuoti duomenų bazių straipsnius savo leidžiamuose žurnaluose [40]. *BMC Neurology* ir *BMC Psychiatry* yra šios grupės leidžiami neuromokslų srities žurnalai, priimančys duomenų bazių straipsnius, kuriuose aprašomos „naujos biomedicinos srities duomenų bazės, kurios gali būti įdomios plačiam skaitytojų ratui“ [41, 42]. Šiuose žurnaluose skelbiami straipsniai, aprašantys duomenų bazes, o pačios duomenų bazės privalo būti patalpinamos atviros prieigos duomenų saugyklose

2 lentelė. Duomenų bazių žurnalai priimančios neuromokslų srities duomenų bazių straipsnius

Žurnalo pavadinimas	Trumpas aprašymas
<i>The Biomedical Data Journal</i>	Specializuotas biomedicinos srities žurnalas leidžiamas <i>Procon Ltd.</i> (Bulgarija) kartu su Europos Komisijos finansuojamu <i>OpenScienceLink</i> projektu.
<i>Scientific Data Journal</i>	Nature grupės žurnalas, priimančias straipsnius iš įvairių biomedicinos ir gyvybės mokslų sričių.
<i>Journal of Open Public Health Data</i>	Leidžiamas <i>Ubiquity Press</i> grupės. Spausdina duomenų bazes, kurios gali būti naudojamos pakartotinai ir pritaikytos validizaciniams tyrimams.
<i>Journal of Open Psychology Data</i>	<i>Ubiquity Press</i> grupės žurnalas, priimančias psichologijos srities duomenų bazių straipsnius.
<i>GigaScience</i>	Spausdinamas <i>BioMed Central</i> grupės ir remiamas BGI (Kinijos ne pelno siekianti organizacija). Priima straipsnius iš „didelių duomenų“ biomedicinos ir gyvybės mokslų sričių tyrimų.
<i>Dataset Papers in Science</i>	<i>Hindawi</i> grupės žurnalas, priimančias straipsnius iš įvairių fundamentalių mokslų sričių ir biomedicinos.

ir būti prieinamos visiems tyrėjams dirbantiems ne pelno siekiančiose organizacijose. Pagrindiniai privalumai tyrėjams, skelbiantiems duomenų bazių straipsnius ir duomenų bazes šiuose tradiciniuose recenzuojamuose žurnaluose, galimybė gerinti tradicinius bibliometrinius rodiklius, tokius kaip, publikacijų skaičius, citavimo dažnis ir kiti. Tačiau tradicinių mokslinių žurnalų leidėjai, norintys spausdinti duomenų bazių straipsnius ir duomenų bazes savo žurnaluose, susiduria su svarbiomis techninėmis problemomis, tokiomis kaip, duomenų bazių talpinimas išorinėse duomenų saugyklose, negalėjimas visiškai valdyti prieigos prie duomenų bazių ir autoriams bei skaitytojams patogios duomenų bazių išsiuntimo ir parsisiuntimo galimybės trūkumas.

Šiuo metu pastebimas vis didesnis susidomėjimas žurnalais, spausdinančiais tik duomenų bazių straipsnius. Duomenų bazių žurnalai suteikia galimybę autoriams gauti pelnytą naudą remiantis tradiciniais bibliografiniais rodikliais. Be to, tikimasi, kad šie žurnalai turės pakankamai tobulą technologinę infrastruktūrą, apimančią nesudėtingą sistemos valdymą, funkcionalumą ir paprastus būdus valdyti duomenų bazių ir metaduomenų sklaidą. Biomedicinos srities specializuotų duomenų bazių žurnalų skaičius nuolat auga. Šiuo metu mokslininkai, dirbantys neuromokslų srityse, gali siųsti savo duomenų bazių straipsnius ir duomenų bazes į šiuos žurnalus: *The Biomedical Data Journal* (leidėjas: *Procon Ltd.* kartu su Europos komisijos finansuojamu *OpenScienceLink* projektu), *Scientific Data Journal* (Nature grupė), *Journal of Open Public Health Data*, *Journal of Open Psychology Data* (leidėjas: *Ubiquity Press*), *GigaScience* (leidėjai: *BioMedCentral*) ir *Dataset Papers in Science* (*Hindawi* grupė) (2 lentelė). Nepaisant to, jog visi šie žurnalai skiriasi mokslinių tyrimų temomis (nuo labai specializuotų psichologijos srities žurnalų iki žurnalų, priimančių duomenų bazių straipsnius iš įvairių biomedicinos srities disciplinų) ir reikalavimais autoriams, tačiau visi žurnalai yra įdiegę atviros prieigos modelį. Dauguma šių žurnalų publikuoja straipsnius, aprašančius duomenų bazes, o duomenų bazės yra talpinamos atviros prieigos duomenų saugyklose ir jų prieigai netaikomi apribojimai. Reikėtų išskirti *The Biomedical Data Journal*, kuris talpina spaudai priimtas duomenų bazes specialiai sukurtoje duomenų saugykloje bei suteikia autoriams daugybę kitų papildomų paslaugų, padedančių plėsti bendradarbiavimą, gerinti tyrimo duomenų sklaidą bei vertinti tyrimo svarbą

naudojant naujus duomenų bazės pritaikytus bibliometrinius rodiklius.

IŠVADOS

Sergamumas neurologinėmis ir psichikos ligomis išlieka didelis. Šios ligos yra dažna pacientų neįgalumo priežastis ir yra susijusios su didele socialine bei ekonomine našta visuomenei. Intensyviai ieškoma priemonių, kurios galėtų reikšmingai prisidėti prie greitesnio mokslo progreso ir ligų baigčių gerinimo panaudojant turimus išteklius. Pastaruoju metu yra vis dažniau diskutuojama apie atviros prieigos mokslinių tyrimų duomenų bazes tikintis, kad šis mokslinių tyrimų duomenų sklaidos modelis prisidės prie efektyvesnio mokslo tyrimo finansavimui skiriamų išteklių panaudojimo ir pagerins mokslininkų bendradarbiavimą. Tačiau iki šiol išlieka kultūriniai, teisiniai bei etiniai barjerai, stabdantys atviros prieigos duomenų bazių platesnį panaudojimą. Pastaruoju metu pastebėtas didėjantis skaičius duomenų bazių žurnalų, kuriuose skelbiami straipsniai, aprašantys atviros prieigos mokslinių tyrimų duomenų bazes. Tikimasi, kad duomenų bazių žurnalai ateityje taps svarbiu mokslinių tyrimų duomenų sklaidos metodu.

PADĖKA

Šio straipsnio rengimas buvo finansuotas Europos Komisijos finansuojamo *OpenScienceLink* projekto lėšomis (projekto sutarties numeris #318652).

REFERENCES:

1. The World Health Organization. The world health report 2007: a safer future: global public health security in the 21st century. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007.
2. World Health Organisation. Causes of Death 2008: Data Sources and Methods; Department of Health Statistics and Informatics, World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2011. URL: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/global_burden_disease_DTH6_2008.xls (Prieita 2012m. Vasario mėn.).
3. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007;68(5):326-37.
4. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004;291(21):2581-90.
5. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289(23):3095-105.
6. 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. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21(9):655-79.
7. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;(420):21-7.
8. Bunevicius R, Liaugaudaitė V, Pečiulienė J, Raskauskienė N, Bunevicius A, Mickuviene N. Factors affecting the presence of depression, anxiety disorders, and suicidal ideation in patients attending primary health care service in Lithuania. *Scand J Prim Health Care* 2014;32(1):24-9.
9. Albert SM. Projecting neurologic disease burden: difficult but critical. *Neurology* 2007;68(5):322-3.
10. Norton S, Matthews FE, Brayne C. A commentary on studies presenting projections of the future prevalence of dementia. *BMC Public Health* 2013;13:1.
11. Dua T, Garrido Cumbera M, Mathers C, Saxena S. Global Burden of Neurological Disorders: Estimates and Projections. In: *Neurological Disorders: Public Health Challenges*. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2006, pp. 26-39.
12. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS et al. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011;475(7354):27-30.
13. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B; CDBE2010 study group; European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012;19(1):155-62.
14. National Institutes of Health. Estimates of Funding for Various Research, Condition, and Disease Categories (RCDC). URL: http://report.nih.gov/categorical_spending.aspx. (Prieiga 2014 m. rugpjūčio 14 d.).
15. Sobocki P, Lekander I, Berwick S, Olesen J, Jönsson B. Resource allocation to brain research in Europe (RABRE). *Eur J Neurosci* 2006;24(10):2691-3.
16. Hiltz PJ. A Law Opening Research Data Sets Off Debate. *The New York Times*. 1999 metai. URL: <http://www.nytimes.com/1999/07/31/us/a-law-opening-research-data-sets-off-debate.html>
17. NIH Data Sharing Policy and Implementation Guidance. URL: http://grants.nih.gov/grants/policy/data_sharing/data_sharing_guidance.htm (Prieiga 2014 m. rugpjūčio 14 d.).
18. Open FDA. URL: <https://open.fda.gov/about/>
19. National Research Council. *Sharing Research Data*. Washington, DC: The National Academies Press, 1985.
20. European Medicines Agency. Publication and access to clinical-trial data. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500144730.pdf (Prieiga 2014 m. rugpjūčio 14 d.).
21. Wicherts J M, Borsboom D, Kats K and Molenaar D. The poor availability of psychological research data for reanalysis. *American Psychologist* 2006;61:726-728.
22. Piwowar HA, Day RS, Fridsma DB. Sharing detailed research data is associated with increased citation rate. *PLoS One* 2007;2(3):e308.
23. Bornmann L, Marx W, Gasparyan AY, Kitas GD. Diversity, value and limitations of the journal impact factor and alternative metrics. *Rheumatol Int* 2012;32(7):1861-7.
24. Seleš S, Saleh A. Use of h index and g index for American academic psychiatry. *Scientometrics* 2014;99(2):541-548.
25. Glänzel W. On the opportunities and limitations of the H-index. *Science focus* 2006.
26. Lee J, Kraus KL, Couldwell WT. Use of the h index in neurosurgery. *Clinical article. J Neurosurg* 2009;111(2):387-92.
27. Venable GT, Khan NR, Taylor DR, Thompson CJ, Michael LM, Klimo P Jr. A correlation between National Institutes of Health funding and bibliometrics in neurosurgery. *World Neurosurg* 2014;81(3-4):468-72.
28. CRIN (Clinical Research in Neurology) Registry. URL: <http://medicine.emory.edu/research/resources/bio-repositories/CRIN-registry.html> (Prieiga 2014 m. rugpjūčio mėn. 14 d.).
29. Clinical and Research Database for Persistent Schizophrenia. URL: <http://www.psychiatry.cam.ac.uk/epicentre/projects/f20/crd/> (Prieiga 2014 m. rugpjūčio mėn. 14 d.).
30. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333: 1581-1587.
31. Hoffman JR. Should physicians give tPA to patients with acute ischemic stroke? Against: And just what is the emperor of stroke wearing. *West J Med* 2000;173:149-150.
32. Hoffman JR. Tissue plasminogen activator (tPA) for acute ischaemic stroke: Why so much has been made of so little. *Med J Aust* 2003;179:333-334.
33. Mann J. Truths about the NINDS study: setting the record straight. *West J Med* 2002;176(3):192-4.
34. Dachs RJ, Burton JH, Joslin J. A user's guide to the NINDS rt-PA stroke trial database. *PLoS Med* 2008;5(5):e113.
35. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9065):1569-81.
36. Sandercock PAG, Niewada M, Członkowska A. The International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial database. *Trial* 2011; 12:101.
37. McGirt MJ, Speroff T, Dittus RS, Harrell FE Jr, Asher AL. The National Neurosurgery Quality and Outcomes Database (N2QOD): general overview and pilot-year project description. *Neurosurg Focus*. 2013;34(1):E6.
38. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. URL: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
39. The Neuroscience Information Framework. URL: <http://www.neuinfo.org/> (Prieiga 2014 m. rugpjūčio mėn. 14 d.).
40. Hrynaskiewicz I. A call for BMC Research Notes contributions promoting best practice in data standardization, sharing and publication. *BMC ResNotes* 2010;3:235.
41. Instructions for Authors. *BMC Psychiatry*. URL: <http://www.biomedcentral.com/bmcpsychiatry/authors/instructions/database> (Prieiga 2014 m. rugpjūčio mėn. 14 d.).
42. Instructions for Authors. *BMC Neurology*. URL: <http://www.biomedcentral.com/bmcneuro/authors/instructions> (Prieiga 2014 m. rugpjūčio mėn. 14 d.).

Received 28 August 2014, accepted 31 October 2013
Straipsnis gautas 2014-08-28, priimtas 2014-10-31

Geno ir aplinkos sąveika jungianti mažos trijodtironino koncentracijos sindromą bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligos baigtis (GET-VASC): tyrimo protokolas

Gene-Environment Interactions Connecting Low Triiodothyronine Syndrome and Outcomes of Cardiovascular Disease (GET-VASC): study protocol

Julius BURKAUSKAS¹, Narseta MICKUVIENĖ¹, Julija BROŽAITIENĖ¹, Margarita STANIŪTĖ¹, Aurelija PODLIPSKYTĖ¹, Daiva RASTENYTĖ^{2,3}, Olivija GUSTIENĖ^{2,4}, Henrikas KAZLAUSKAS¹, Robertas BUNEVIČIUS¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Elgesio medicinos institutas, Palanga, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos, Kaunas, Lietuva

³Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neurologijos klinika, Kaunas, Lietuva

⁴Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kardiologijos klinika, Kaunas, Lietuva

SUMMARY

Background. Mortality rate in Lithuania is among highest in Europe and cardiovascular mortality covers about 56% of the general mortality. Survivors after MI or stroke often demonstrate symptoms difiable factors and biomarkers that affect both mortality and quality of life after acute cardiovascular events is an important task understanding and improving outcomes in cardiovascular disease. Decrease in triiodothyronine (T3) concentrations is observed in patients after acute MI and stroke have been linked to its adverse prognosis and to co-morbidities such as depression. Genetic alterations in various components of thyroid hormone signalling and environmental factors such as dietary selenium or iodine are associated with morbidity, mortality and well-being of patients. However, these interactions in patients after acute cardiovascular events have not been studied. Better understanding thyroid hormone signalling in brain-thyroid-heart interaction may open new markers and new targets managing MI and stroke as well as depression.

The aim of the research. This research project aims to establish whether polymorphism in thyroid axis related genes interacting with environmental factors affect thyroid hormone concentrations, survival and psychoemotive state of patients experiencing major cardiovascular events.

Methods/Design. We plan to recruit patients after acute MI and patients after stroke and in cross-sectional and in follow-up design to evaluate if clinical, psychological, endocrine, environmental and genetic factors affects survival after major cardiovascular events and health related quality of life in survivors.

Discussion. We expect that the project will give important new knowledge in understanding mechanisms by which gene and environmental factors are associated with cardiovascular events, and by which it affects outcomes and well-being of patients. It will also provide pharmacogenetic foundation for new clinical trials evaluating endocrine, cardiovascular and dietary interventions in patients after acute MI or stroke.

SANTRAUKA

Įvadas. Mirtingumo rodiklis Lietuvoje yra vienas didžiausių Europoje. Mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų siekia apie 56 proc. bendrojo mirtingumo. Modifikuojamų veiksnių ir biožymenų, kurie veikia tiek mirtingumą, tiek gyvenimo kokybę, pacientams po ūminio miokardo infarkto (MI) arba galvos smegenų insulto (GSI), paieška yra svarbus uždavinys, siekiant suprasti ir pagerinti širdies ir kraujagyslių sistemos ligos baigtis. Ligoniams po ūminio MI arba GSI randamas laisvo trijodtironino (T3) koncentracijos sumažėjimas, o tai siejama su blogesne ligos prognoze ir su depresijos komorbidiškumu. Skydliaukės hormonų įvairių komponentų genetines alteracijas galima veikia ir aplinkos veiksniai, tokie kaip, seleno ir jodo kiekis maiste, o tai gali turėti įtakos sergamumui, mirtingumui ir ligonių gyvenimo kokybei. Iki šiol neatlikta sisteminių tyrimų, pagrindžiančių geno ir aplinkos sąveikos įtaką mažos T3 koncentracijos sindromo išsivystymui po ūminio MI arba GSI. Skydliaukės hormonų įtaka smegenų-skydliaukės-širdies sąveikai gali atverti naujus taikinius ir naujus žymenis tiek gydant MI, tiek GSI ir depresiją.

Tyrimo tikslas. Šio projekto tikslas – nustatyti, ar su skydliaukės ašimi susijusių genų polimorfizmas, sąveikaujant su aplinkos veiksniais, veikia skydliaukės hormonų koncentracijas, išgyvenamumą ir psichoemocinę būklę ligoniams, patyrusiems didžiuosius išeminius įvykius – ūminį MI arba GSI.

Metodai. Tikslams pasiekti į skersinio pjūvio perspektyvųjų tyrimą įtraukiami ligoniai po ūminio MI arba GSI. Atliekamas sociodemografinių, klinikinių, psichologinių, endokrininių, aplinkos ir genetinių veiksnių, veikiančių išgyvenamumą po ūminių išeminių įvykių, taip pat su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimas.

Rezultatų aptarimas. Tikimasi, kad šis projektas suteiks naujų svarbių žinių, leidžiančių suprasti mechanizmus, kokie genų ir aplinkos veiksniai yra susiję su išeminiiais įvykiais ir kiek tai veikia ligos baigtis ir ligonių savijautą. Tikimasi, kad projekto rezultatai sudarys farmakogenetinį pagrindą naujiems klinikiniams tyrimams, nagrinėjantiems endokrininių, širdies ir kraujagyslių sistemos ligų gydymo žymenis ir mitybos intervencijų taikymą.

Adresas susirašinėti: Julius Burkauskas, LSMU Elgesio medicinos institutas, Vydūno al. 4, LT-0135 Palanga, el. p. Julius.Burkauskas@lsmuni.lt

ĮVADAS

Išeminė širdies liga ir ūminis miokardo infarktas (MI) išsivysčiusiose šalyse yra vyraujanti mirties priežastis [1] ir kartu su cerebrovaskuline patologija, tokia kaip, galvos smegenų insultas (GSI) 2010 m. Europoje sudarė 1/5 bendrojo mirtingumo [2]. Ligoniams, persirgusiems ūminiu MI arba GSI, dažnai pasireiškia nerimo ir depresijos simptomai [3–5], nuovargis [6–8], pablogėjusios kognityvinės funkcijos [9], o visa tai blogina su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, didina mirštamumo riziką [10, 11]. Modifikuojamų veiksmų ir biožymenų, kurie veikia tiek mirtingumą, tiek gyvenimo kokybę po ūminių išeminių įvykių, atradimas yra svarbus uždavinys siekiant suprasti ir pagerinti širdies ir kraujagyslių sistemos ligos baigtis.

Sumažėjusi T3 koncentracija serume, t.y. mažos trijodotironino koncentracijos sindromas, nustatomas trečdaliui ligonių po ūminių išeminių įvykių ir yra susijusi su ligos sunkumu, blogesne jos prognoze [12], įskaitant komplikacijų, tokių kaip, širdies nepakankamumas ir gretutinių ligų pasireiškimu, tokių kaip, depresija ir nuovargis išsivystymu [13]. Tačiau tiksliai šio sindromo kilmė nepakankamai ištirta. Manoma, kad mažos T3 koncentracijos sindromo išsivystymą sąlygoja tiek bloga tiotropiną atpalaiduojamojo hormono (angl. thyrotropin-releasing hormone, TRH) sekrecija pagumburyje, tiek ir silpna audinių proteinų, taip vadinamųjų dejodinazių, atsakingų už T3 konversiją iš mažiau aktyvaus tiroksino (T4), veikla [14]. Esant mažos T3 koncentracijos sindromui, pakaitinės terapijos poreikis vertinamas prieštaringai. Tačiau keletas tyrimų parodė, kad gydant T3, pagerėjo sergančiųjų širdies nepakankamumu širdies ir kraujagyslių sistemos ir endokrininė funkcija [15, 16].

Sergančiųjų hipotireoze ir sergančiųjų depresija įvairių skydliaukės hormonų komponentų, tokių kaip, dejodinazių (DIO1, DIO2, DIO3), skydliaukės hormonų transporterių (OATP1c1) ir skydliaukės hormonų receptorių (TR-alpha, TR-beta) genų polimorfizmai buvo susiję su skydliaukės hormonų koncentracijomis serume, taip pat su depresijos simptomais ir nuovargiu [17]. Farmakogenetiniai tyrimai parodė, kad papildomas gydymas T3 pagerina sergančiųjų hipotireoze savijautą ir pagerina sergančiųjų depresija nuotaiką tik tiems, kurie turi specifinį geno polimorfizmą [18]. Trūksta mokslinių tyrimų, analizuojančių, ar mažos T3 koncentracijos sindromo pasireiškimas arba jo kompensacija yra susiję su genetiniais žymenimis ligoniams po ūminių išeminių įvykių.

Kita vertus, aplinkos veiksniai, tokie kaip, jodo ir seleno kiekis maiste gali veikti skydliaukės hormonų koncentraciją serume ir audiniuose. Jodas yra svarbus skydliaukės hormonų sintezės komponentas. Selenas yra pagrindinis dejodinazių sudėties elementas [19]. Selenoproteinai yra atsakingi už skydliaukės hormonų metabolizmą audiniuose. Įrodyta, kad sunkiai sergantiems pacientams maža seleno koncentracija serume lemia T4 ir T3 metabolizmo pablogėjimą. Seleno koncentracijos normalizavimas sunkiai sergantiems pacientams pagerino išgyvenamumą, o sergantiems skydliaukės ligomis sumažino autoimuninio proceso aktyvumą ir pagerino gyvenimo kokybę [19]. Tačiau nėra duomenų, kaip jodo arba seleno stygius arba jų koncentracijos normalizavimas veikia širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) baigtis ir ligonių savijautą. Mažos T3 koncentracijos po ūminių MI arba GSI gali būti

susijusios su depresija, nuovargiu ir gyvenimo kokybe.

Sergantiems ŠKL depresija yra viena dažniausių ir plačiausiai ištirtų psichiatrinių būklių. Depresija yra ŠKL rizikos veiksnys. Depresija blogina ŠKL prognozę, didindama neįgalumą, blogindama gyvenimo kokybę ir didindama pacientų, patyrusių MI arba GSI, mirštamumą [5, 20–24].

Taigi, genetinių ir aplinkos veiksmų, prognozuojančių mažos T3 koncentracijos sindromo išsivystymą, supratimas gali atverti naujas ŠKL bei gretutinių ligų, tokių kaip, depresija prognozavimo ir gydymo galimybes. Taip pat svarbu išnagrinėti mechanizmus, kaip mažos T3 koncentracijos sindromas veikia sergančiųjų ŠKL išgyvenamumą ir savijautą.

Tyrimo tikslas – nustatyti, ar su skydliaukės ašimi susijusių genų polimorfizmas, sąveikaudamas su aplinkos veiksniais, veikia skydliaukės hormonų koncentracijas, išgyvenamumą ir gerą savijautą ligoniams, patyrusiems ūminį arba GSI.

PAGRINDINIAI TIKSLAI

1. Nustatyti, ar ligoniams po ūminio MI mažos T3 koncentracijos sindromas yra susijęs su skydliaukės ašimi susijusių proteinų genų polimorfizmu, arba su aplinkos veiksniais, tokiais kaip, jodo ir seleno nepakankamumas arba jų sąveika.

2. Nustatyti, ar klinikinės baigtys po ūminio MI yra susijusios su mažos T3 koncentracijos sindromu, su skydliaukės ašimi susijusių proteinų genų polimorfizmu, arba su aplinkos veiksniais, tokiais kaip, jodo ir seleno nepakankamumas.

3. Nustatyti, ar depresija ir kognityvinės funkcijos pacientams po MI yra susijusios su mažos T3 koncentracijos sindromu, su skydliaukės ašimi susijusių proteinų genų polimorfizmu, arba su aplinkos veiksniais, tokiais kaip, jodo ir seleno nepakankamumas.

4. Nustatyti, ar geno ir aplinkos sąveika, sąlygojanti mažos T3 koncentracijos sindromo pasireiškimą, išgyvenamumą arba savijautą pacientams po ūminio MI gali būti ekstrapoliuojama pacientams po GSI.

TYRIMO METODIKA

GET-VASC yra daugiacentris, skerspjūvio perspektyvusis tyrimas. Šio biomedicininio tyrimo užsakovas yra valstybinė mokslo įstaiga Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Tyrime dalyvauja keturi tyrimo centrai. Tyrimas atliekamas LSMU Kauno klinikos Kardiologijos ir Neurologijos klinikose, Klaipėdos universitetinės ligoninės Insultų skyriuje ir LSMU Elgesio medicinos institute.

Tyrimo protokolą patvirtino Kauno regioninis biomedicininės etikos komitetas (Registracijos numeris: 2013-04-29 Nr. BE-2-11).

Nustatant tiriamųjų imtį, buvo atsižvelgta į statistinę galią tikrinant hipotezę, kad DIO1 polimorfizmo paplitimas ir jo įtaka T3 koncentracijai serume nebus mažesnis nei Roterdamo vyresnių žmonių populiacijoje [25]. Esant reikšmingumo lygmeniui 0,05, pasiekti 80 proc. statistinę galią apytikriai reikėtų 220 pacientų. Seleno koncentracijos kintamojo, kaip kovariantės naudojimas, gali sumažinti statistinę galią. Dėl to 400 pacientų įtraukimas laikomas pakankamu, darant prielaidą, kad nustatyto poveikio dydis gali būti mažesnis nei mes tikimės. Tikėtina, kad geno ir aplinkos įtaka T3 koncentracijoms po streso, sukkelto ūminio išeminio įvykio, bus daugiau akivaizdi nei normalioje būklėje.

Planuojama įtraukti 500 pacientų numatant, kad 10 proc. tiriamųjų, kurie atitinka įtraukimo į tyrimą kriterijus, atsisakys dalyvauti tyrime, kad iš 450 pacientų, kurie pasirašys informuoto sutikimo formą, apie 11 proc. (50 pacientų) iškris iš tyrimo analizės dėl nenormalios tirotropino (TTH) koncentracijos kraujo serume (dėl nediagnozuoto klinikinio arba subklinikinio skydliaukės funkcijos sutrikimo) arba dėl TPO antikūnų didelės koncentracijos. Dauguma neįtrauktų tiriamųjų bus moterys, nes skydliaukės autoimuninės ligos ir skydliaukės disfunkcija dažnesnės moterims. Numatoma įtraukti visus pacientus dėl ūminio MI arba GSI hospitalizuotus į Kauno klinikas ir sutikusius dalyvauti tyrime. Iš 200 planuojamų įtraukti, persirgusių ūminiu GSI, pacientų numatomas 10 proc. (20 pacientų) iškritimas. Dėl statistinės analizės priežasčių numatoma įtraukti reliatyviai homogeniškas pacientų po MI ir GSI grupes.

Tiriamųjų įtraukimo kriterijai:

- Ūminis MI arba GSI.
- Gebėjimas suprasti ir pasirašyti informuoto sutikimo formą.
- Pacientai 18–80 metų.
- Pacientai bet kurios tautybės, bet suprantantys lietuviškai.

Tiriamųjų atmetimo kriterijai:

- Hipotireozė arba hipertireozė, nustatyta pagal tirotropino koncentracijos padidėjimą arba sumažėjimą.
- Autoimuninės skydliaukės ligos, pagal didesnę TPO antikūnų koncentraciją.
- Gydytas skydliaukės hormonais, antitireoidiniais vaistais arba amiodaronu tris savaites iki įtraukimo į tyrimą.
- Kortikosteroidų vartojimas.
- Sunkios kitų ligų būklės: ryškus inkstų nepakankamumas, kepenų cirozė, vėžys, ūminė infekcija, dekompensuotas cukrinis diabetas.
- Sunkūs pažintinės funkcijos sutrikimai (demencija, delyras).
- Nėštumas.

Atrankos metu pacientas, kuris atitinka įtraukimo į tyrimą kriterijus, kviečiamas dalyvauti tyrime ir pasirašyti informuoto sutikimo formą. Tyrimas atliekamas keturiais etapais: atrankos etapas, klinikinės stebėsenos etapas, reabilitacijos programos vertinimas ir ilgalaikis stebėsenos etapas. Kiekvieno etapo turinį sudarys tuo gydymosi etapu reikšmingi stebėjimai (1 lentelė). Stebėsenos etapų turinį sudaro: ligos anamnezės ir demografiniai duomenys, klinikiniai tyrimai, funkcinės būklės testavimas, antropometriniai matavimai, anketų užpildymas, diagnostiniai interviu ir psichologiniai testai. Kraujo imama biocheminiams, mikroelementų, endokrininiams ir genetiniams tyrimams.

Klinikinis ištyrimas

Ūminis MI nustatomas: biologinių žymenų (geriausiai troponino) didėjimo ir (ar) mažėjimo nustatymas su bent viena reikšme, didesne kaip 99-oji procentilė viršutinės normos ribų ir bent vienu iš šių požymių: išemijos simptomai, nauji arba galimai nauji ryškūs ST-T pokyčiai arba nauja kairės Hiso kojų blokada, patologinių Q bangų atsiradimas EKG, vaizdo tyrimais nustatyti nauji miokardo gyvybingumo sumažėjimo požymiai, trombo nustatymas vainikinėje arterijoje angiografijos metu. Ūminio MI sunkumas vertinamas remiantis

Killip klasifikacija (I klasė – nėra ŠN; II klasė – širdies astma; III klasė – plaučių edema; IV klasė – kardiogeninis šokas).

Įprastinių biocheminių tyrimų duomenys bus paimti iš medicininių dokumentų. Papildomiems tyrimams (hormonų ir mikroelementų koncentracijoms nustatyti) kraujo paimama ūminėje ir poūminėje MI arba ūminėje GSI fazėse, centrifuguojamas ir serumas užšaldomas bei laikomas -70°C temperatūroje. Duomenų išsibarstymui išvengti visi biocheminiai mėginiai bus vertinami vieno tyrimo metu, naudojant tuos pačius reagentų rinkinius. Bus tiriamos skydliaukės ašies hormonų koncentracijos (TSH, FT3, FT4, rT3), djCRP ir NTpro-BNP.

Genetiniam tyrimui kraujo bus imama ūminės MI arba GSI fazės metu. Kraujo mėginiai bus užšaldomi ir laikomi. Bus tiriami dažniausi funkciniai su skydliaukės ašimi susijusių genų polimorfizmai, dejodinazė-1 (DIO1), dejodinazė-2 (DIO2), dejodinazė-3 (DIO3) ir organiniai anijonų transporterių polipeptidai 1c1 (OATP1c1).

Visi kraujo mėginiai genetiniams tyrimams bus užšaldyti ir laikomi -80°C temperatūroje.

Ūminio GSI diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais duomenimis ir galvos smegenų kompiuterine tomograma. Šis tyrimas atliekamas pacientui atvykus į stacionarą pagal įprastą tyrimo procedūrą.

GSI sunkumo laipsniui nustatyti naudojama Nacionalinių sveikatos institutų Insulto skalė (angl. *National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS*) [26], Glasgow komos skalė, Suglumimo vertinimas. Pagal nacionalinių sveikatos institutų Insulto skale vertinama ligonių, sergančių GSI, sąmonė, orientacija, paliepiamų vykdymas, žvilgsnis, akiplotis, motorinė funkcija, ataksija, jutimai, kalba, dizartrija, pažeistos kūno pusės neigimo sindromas. GSI klinikinės formos sunkumas vertinamas pagal Insulto skalės balų sumą nuo 0 iki 42. Kuo didesnė balų suma, tuo klinikinė forma sunkesnė.

Diagnostinis psichiatrinis interviu

Psichiatrinės diagnozės nustatomos struktūrizuotu M.I.N.I. tarptautiniu neuropsichiatrinio interviu (angl. *International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I.*) [27]. M.I.N.I. leidžia nustatyti DSM-IV-TR ir TLK-10 psichikos sutrikimų diagnozes. M.I.N.I. sudaro atskiri įvairių psichikos sutrikimų diagnostikos moduliai. Šiam tyrimui naudosime esamų ir buvusių nuotaikos sutrikimų modulius, tokius kaip, didžioji depresija (modulis A), distimija (modulis B), polinkis į savižudybę (modulis C). Šiam tyrimui pagrindinį diagnostinį rodiklį naudosime dabartinį, o ne anksčiau buvusį depresijos sutrikimą. Modulinė M.I.N.I. struktūra leidžia tyrėjui praleisti specifinius modulius, jeigu atrankos kriterijai netinka [28].

Kognityvinių funkcijų tyrimas

Kognityvinės būklės vertinimos Protinės būklės mini tyrimu (angl. *Mini Mental State Examination, MMSE*). Klausymą sudaro 11 klausimų, apimančių penkis sritis: orientacijos, registracijos, dėmesio, skaičiavimo, atgaminimo (atminties) ir kalbos. Vertinimo maksimali suma – 30, vertinimas 23 balais arba mažiau rodo kognityvinių funkcijų sutrikimą [29, 30].

Suglumimui vertinti naudojamas Suglumimo įvertinimo metodas (SIM). Suglumimo vertinimo metodo diagnostikos algoritmas įvertina keturis delyro kriterijus: ūminė pradžia ir svyruojanti eiga, dėmesio nekoncentravimas, nerišlus

1 lentelė. Pacientų, įtrauktų į biomedicininį GET-VASC tyrimą, duomenų surinkimas ir vertinimas skirtingų etapų metu

Pacientai po ūminio miokardo infarkto (MI grupė)	Pacientai po galvos smegenų insulto (GSI grupė)
<i>1 etapas. Vertinimas atliekamas pirmąją dieną – atvykimo į stacionarą metu</i>	
Tyrimai abiem grupėms	
Demografiniai rodikliai, EKG registravimas, kraujospūdžio matavimas	
Iš medicininių dokumentų įvertinamas laikas, kada apytiksliai įvyko miokardo infarktas, galvos smegenų insultas; įprasto kraujo mėginio duomenys: hematologinio tyrimo, K+, Na+, kreatinino, gliukozės, aktyvuoto pusinio tromboplastino laiko (APTL) ir troponino I	
Suglumimo vertinimo metodas (SIM)	
Kraujo mėginiai imami skydliaukės ašies hormonų, djCRP, seleno, jodo ir NTpro-BNP koncentracijoms įvertinti, taip pat genų tyrimui	
Tyrimai MI grupei	Tyrimai GSI grupei
Ūminio širdies nepakankamumo vertinimas pagal Killip klases	Kompiuterinė GS tomografija
Echokardioskopinis tyrimas. Vertinama kairiojo ir dešiniojo skilvelių funkcija, išstūmimo frakcija, širdies vožtuvų būklė	Nacionalinių sveikatos institutų Insulto skalė (angl. <i>National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS</i>)
	Glasgow komos skalė
<i>2 etapas. Vertinimas atliekamas gydymo stacionare metu (MI grupei – ketvirtąją dieną, o GSI grupei – 8–20 dieną (išrašant iš stacionaro))</i>	
Tyrimai abiem grupėms	
Gyvenimo kokybės klausimynas EQ-5D (angl. <i>EuroQOL five dimensions questionnaire, EQ-5D</i>)	
Paciento sveikatos klausimynas (angl. <i>Patient Health Questionnaire, PHQ</i>)	
Tyrimai MI grupei	Tyrimai GSI grupei
EKG registravimas, kraujospūdžio matavimas	Delyro trukmės vertinimas
Nerimo ir depresijos skalė (angl. <i>Hospital anxiety and depression scale, HAD</i>)	Depresijos skalė esant afazijai (angl. <i>Stroke Aphasic Depression Questionnaire, SADQ-21</i>)
Kraujo mėginiai imami skydliaukės ašies hormonų, djCRP, seleno, jodo ir NTpro-BNP koncentracijoms įvertinti	Geriatrinė depresijos skalė (angl. <i>Geriatric Depression Scale, GDS</i>)
	Bartelio indeksas
	Protinės būklės mityrimas (angl. <i>Mini Mental State Examination, MMSE</i>)
<i>3 etapas. Vertinimai, atliekami reabilitacijos metu (MI grupei – 12–21 dieną, GSI grupei – 15–40 dieną)</i>	
Tyrimai abiem grupėms	
M.I.N.I. Tarptautinis neuropsichiatrinis interviu (angl. <i>International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I.</i>)	
Nerimo ir depresijos skalė (angl. <i>Hospital anxiety and depression scale, HAD</i>)	
Protinės būklės mityrimas (angl. <i>Mini Mental State Examination, MMSE</i>)	
Gyvenimo kokybės klausimynu EQ-5D (angl. <i>EuroQOL five dimensions questionnaire, EQ-5D</i>)	
Paciento sveikatos klausimynas (angl. <i>Patient Health Questionnaire, PHQ</i>)	
Daugiamatis nuovargio inventorius (angl. <i>The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20</i>)	
Pittsburg miego kokybės indeksas (angl. <i>Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI</i>)	
Tyrimai MI grupei	Tyrimai GSI grupei
Funkcinės būklės vertinimas – veloergometrija ir (arba) spiroergometrija ir (arba) 6 min. ėjimo mėginys	Klinikiniai insulto duomenys, medikamentinis gydymas
Beck depresijos klausimynas-II (angl. <i>Beck Depression Inventory II, BDI-II</i>)	Geriatrinė depresijos skalė (angl. <i>Geriatric Depression Scale, GDS</i>)
10 teiginių asmenybės klausimynas (angl. <i>Ten-Item Personality Inventory, TIPI</i>)	Depresijos skalė esant afazijai (angl. <i>Stroke Aphasic Depression Questionnaire, SADQ-21</i>)
Gyvenimo kokybės klausimynas SF-36 (angl. <i>Short Form Medical Outcomes Study Questionnaire, SF-36</i>)	Montgomery-Åsberg depresijos skalė (angl. <i>Montgomery-Åsberg depression rating scale, MADRS</i>)
Minesotos širdies nepakankamumu sergančių žmonių gyvenimo kokybės klausimynas (angl. <i>Minnesota Living with Heart Failure questionnaire, MLHFQ</i>)	Rankin modifikuota skalė (angl. <i>Modified Rankin Scale, MRS</i>)
Kraujo mėginiai imami skydliaukės ašies hormonų, djCRP, ir NTpro-BNP koncentracijoms įvertinti.	Barthel indeksas
	Stanfordo ūmios reakcijos į stresą klausimynas (angl. <i>Stanford Acute Stress Reaction Questionnaire, SASRQ</i>)
<i>4 etapas. Vertinimas atliekamas kas 6 mėnesius iki 2 metų</i>	
Tyrimai MI grupei	Tyrimai GSI grupei
Minesotos širdies nepakankamumu sergančių žmonių gyvenimo kokybės klausimynas (angl. <i>Minnesota Living with Heart Failure questionnaire, MLHFQ</i>)	Rankin modifikuota skalė (angl. <i>Modified Rankin Scale, MRS</i>)
Gyvenimo kokybės klausimynas EQ-5D (angl. <i>EuroQOL five dimensions questionnaire, EQ-5D</i>)	Informacija apie mirtinumą ir pakartotinius insultus
Informacija apie ligos baigtis: mirštamumas, pakartotinis infarktas ir/ar stacionarinis gydymas	

mąstymas ir sutrikusi sąmonė [31].

Sąmonės sutrikimui vertinti naudojama Glasgow komos skalė [32]. Vertinamas atsimerkimas, kalba ir judesiai. Sąmonės sutrikimo sunkumo laipsnis mažėja didėjant skalės balų skaičiui.

Klausimynai

Nerimo ir depresijos simptomams vertinti naudojama Nerimo ir depresijos skalė (angl. *Hospital anxiety and depression scale, HAD*) [33]. HAD skalėje pacientas, atsižvelgdamas į savo savijautą per paskutinę savaitę, atsako į 14 klausimų, vertinamų nuo 0 iki 3. Septyni klausimai vertina depresijos simptomus, septyni – nerimo simptomus. Vertinimas gali svyruoti nuo 0 iki 21. Ši skalė, skirta vertinti depresijos ir nerimo simptomus ligoniams, gydomiems ne psichiatrijos gydymo įstaigose ir dažnai naudojama kardiologinėse klinikose, turi geras validumo ir patikimumo charakteristikas [34, 35]. Įvertis, didesnis už 8 rodo galimus, o didesni už 10 rodo ryškius depresijos arba nerimo simptomus [36].

Depresijos simptomų sunkumui vertinti naudojamas Beck depresijos klausimynas-II (angl. *Beck Depression Inventory II, BDI-II*) [37]. BDI-II sudaro 21 klausimas, turintis keturis teiginius, balų sumos diapazonas – nuo 0 iki 63. Pacientai, kurių BDI-II suma ≥ 10 , vertinami kaip turintys depresijos simptomų, pacientai, kurių BDI-II suma < 10 , vertinami kaip neturintys depresijos simptomų [34].

Paciento sveikatos klausimynas (angl. *Patient Health Questionnaire, PHQ*) naudojamas psichikos sveikatos sutrikimų simptomams vertinti, pasižymi geromis psichometrinėmis charakteristikomis [38]. Klausimą sudaro šeši subtestai, skirti atskirai vertinti somatinių, depresijos, panikos, nerimo, piktnaudžiavimo alkoholiu sutrikimų simptomų sunkumą.

Ūminiu GSI sergančių pacientų depresijos simptomams vertinti naudojama depresijos skalė esant afazijai (angl. *Stroke Aphasic Depression Questionnaire, SADQ-21*) [39]. Klausimą sudaro 21 klausimas, vertinantis paciento elgesį. Vertinimą atlieka specialistas. Klausimyno balų sumos diapazonas – nuo 0 iki 63. Aukštesni balai rodo daugiau išreikštus depresijos simptomus.

Geriatrinė depresijos skalė (angl. *Geriatric Depression Scale, GDS*), specifiskai sukurta vyresnio amžiaus pacientų grupės depresijos simptomams vertinti [40]. Pacientas atsako į 15 klausimų, apibūdinančių praėjusios savaitės savijautą. Atsakymų variantai: „Taip“, „Ne“. Balų suma nuo 0 iki 4 laikoma normalia depresijos simptomų išraiška, kuri gali priklausyti nuo amžiaus, išsilavinimo, galimų sutrikimų; balų suma 5–8 rodo lengvus depresijos simptomus; 9–11 – vidutinio lygio depresijos simptomus, 12–15 – ryškiai išreikštus depresijos simptomus.

Depresijos simptomams vertinti taip pat naudojama Montgomery-Åsberg depresijos skalė (angl. *Montgomery-Åsberg depression rating scale, MADRS*). Interviu metu vertinama 10 depresijai būdingų simptomų: objektyvus liūdesys, liūdesys, vidinė įtampa, pablogėjęs miegas, pablogėjęs apetitas, koncentracijos stygius, vangumas, negalėjimas jausti, pesimistinės mintys ir suicidinės mintys. Ši Skalė turi geras psichometrinės charakteristikas, adaptuota tiriant IŠL pacientus reabilitacijos metu [41].

10 teiginių asmenybės klausimynas (angl. *Ten-Item Personality Inventory, TIPI*) skirtas penkioms didžiųjų

asmenybės dimensijoms nustatyti: atvirumui naujovėms, sąžiningumui, ekstravertiškumui, susitarimo galimybei, emociniam stabilumui [42]. Šį Klausimą sudaro 10 teiginių, vertinamų 7 balais nuo „visiškai nesutinku“ iki „visiškai sutinku“. Maksimali suminė dviejų teiginių balų išraiška rodo konkretaus bruožo išreikštumą.

Daugiamatis nuovargio inventorius (angl. *The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20*) naudojamas vertinti tiriamųjų nuovargį penkiose kategorijose: bendras nuovargis, fizinis nuovargis, sumažėjęs aktyvumas, sumažėjusi motyvacija ir protinis nuovargis [43]. Kiekviena kategorija, remiantis tiriamojo atsakymais, vertinama balais nuo 0 iki 100, kur 0 reiškia visišką nuovargio nebuvimą. Kuo didesnis gaunamas balų skaičius, tuo didesnis patiriamas nuovargis.

Taikant Barthel indeksą [44], vertinamas tiriamojo gebėjimas atlikti pagrindinius apsitarnavimo veiksmus: pavalgyti, persikelti iš vežimėlio į lovą ir atgal, atlikti asmeninės higienos veiksmus (nusiplauti rankas, nusiprausti, susišukuoti, išsivalyti dantis), pasinaudoti tualetu, maudytis, eiti lygiu paviršiumi, lipti laiptais, apsirengti, kontroliuoti žarnyno ir šlapimo pūslės funkciją. Vertinimo balų kiekvienoje veikloje suma rodo funkcinę tiriamojo būklę: 0–20 – visiškai priklausomas; 21–60 – beveik visiškai priklausomas; 61–90 – vidutiniškai priklausomas; 9–99 – šiek tiek priklausomas; 100 balų – savarankiškas.

Rankin modifikuota skalė (angl. *Modified Rankin Scale, MRS*) [45] vertina persirgusiųjų GSI funkcinę būklę, simptomų arba negalios įtaką kasdieniam funkcionavimui.

Gyvenimo kokybės klausimynas SF-36 (angl. *Short Form Medical Outcomes Study Questionnaire, SF-36*) [46], susidedantis iš 36 klausimų, skirtas vertinti aštuonias gyvenimo sritis: fizinį aktyvumą, veiklos apribojimą dėl fizinių ir emocinių problemų, socialinius ryšius, psichikos būseną, energingumą, gyvybingumą, skausmą ir bendrąjį sveikatos vertinimą. Atsakymai vertinami balais pagal tam tikrą algoritmą, kiekviena sritis vertinama nuo 0 iki 100 balų (100 balų rodo, kad gyvenimo kokybė nesutrikdyta). Šios aštuonios sritys jungiamos į dvi pagrindines sveikatos dimensijas: fizinę ir psichinę sveikatą. Fizinės sveikatos dimensiją apibūdina fizinio aktyvumo, veiklos apribojimo dėl fizinių problemų, skausmo ir bendro sveikatos vertinimo skalės. Psichinės sveikatos dimensiją apibūdina veiklos apribojimo dėl emocinių problemų, socialinės funkcijos, psichikos būsenos bei energingumo, gyvybingumo skalės.

Gyvenimo kokybės klausimynu EQ-5D (angl. *EuroQOL five dimensions questionnaire, EQ-5D*) [47] vertinamos penkios sritys: judėjimas, savipriežiūra, įprasta veikla, skausmas, bloga savijauta bei nerimas, depresija. Be to, dar yra Vizualinė-analoginė skalė, kuria pats pacientas vertina savo sveikatos būklę nuo 0 iki 100, 0 – blogiausia įsivaizduojama sveikatos būklė, 100 – geriausia įsivaizduojama sveikatos būklė.

Minesotos širdies nepakankamumu sergančių žmonių gyvenimo kokybės klausimynas (angl. *Minnesota Living with Heart Failure questionnaire, MLHFQ*) [48] susideda iš 21 klausimo, apimančio šias gyvenimo kokybės (GK) sritis: fizinį funkcionavimą, socialinę ir ekonominę, psichologinę būklę ir simptomus. Atsakymai į klausimus vertinami balais nuo 0 iki 5 (nuo „nėra įtakos gyvenimo kokybei“ iki „labai daug riboja gyvenimo kokybę“). Suminis GK vertinimas nuo 0 iki 105, aukštesnis įvertis reiškia blogesnę GK.

Insulto specifinė gyvenimo kokybės skalė (angl. *Stroke specific quality of life scale, SS-QOL*) [49] apima 12 sričių: energiją, vaidmenis šeimoje, kalbą, judėjimą, nuotaiką, asmenybę, savipriežiūrą, socialinius vaidmenis, mąstymą, viršutinių galūnių funkcionavimą, regėjimą, darbą, produktyvumą. Atsakymai vertinami Likerto tipo skalėje, aukštesnis įvertis reiškia geresnį funkcionavimą.

Pittsburgo miego kokybės indeksas (angl. *Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI*) [50] vertina praėjusio mėnesio miego kokybę. Šią anketą sudaro 19 savivertės klausimų. PSQI klausimai apima įvairius veiksnius, susijusius su miego kokybe, įskaitant miego trukmės ir latentiško įvertinimą, specifinių su miegu susijusių sutrikimų dažnį ir išreikštumą. Šie 19 klausimų grupuojami į septynių komponentų reikšmes, kiekvienos reikšmė gali būti nuo 0 iki 3. Po to septynių komponentų reikšmės yra sudedamos ir gaunama bendra PSQI reikšmė, kuri gali būti nuo 0 iki 21. Kuo didesnė reikšmė, tuo blogesnė miego kokybė.

Stanfordo ūmios reakcijos į stresą klausimynas (angl. *Stanford Acute Stress Reaction Questionnaire, SASRQ*) [51]. Šis klausimynas buvo sukurtas siekiant įvertinti traumą patyrusių asmenų ūmią streso reakciją. Šios reakcijos gali pasirodyti stresą sukėlusio įvykio metu arba mėnuo po jo. 30 SASRQ klausimų skirti vertinti keturias simptomų kategorijas, atitinkančias ūminio streso diagnostikos kriterijus (remiantis DSM-IV): 1) disociacija; 2) pasikartojantis traumos išgyvenimas; 3) vengimas to, kas primintų traumą; 4) ryškesnis nerimas ir padidėjęs sujaudinimas. Klausimynas taip pat apima klausimus apie darbinės arba socialinės situacijos pablogėjimą.

Funkcinės būklės testavimas

Fiziniam pajėgumui vertinti atliekamas Veloergometrijos testas, pradedamas mažo intensyvumo 25W krūviu, kuris didinamas po 25W kas 3 min. ir nutraukiamas, pasiekus submaksimalų širdies susitraukimų dažnį (ŠSD) arba atsiradus krūvio nutraukimo absoliučioms arba reliatyvioms indikacijoms [52, 53]. Naudojamas veloergometras „Schiller EKG 911“, Šveicarija, 2012.

6 minučių ėjimo mėginys rodo paciento fizinio pajėgumo lygį kasdieniame gyvenime [54]. Mėginio metu matuojamas per 6 min. lygiu, tiesiu keliu nueitas nuotolis. Tyrimas atliekamas remiantis standartiniu protokolu: koridoriuje pažymėtas ėjimo nuotolis ir chronometru matuojama ėjimo trukmė. Visi tyrimai atliekami tuo pačiu paros metu. Fizinis pajėgumas vertinamas, atsižvelgiant į 6 min. ėjimo mėginio rezultatus: 1) mažas – < 150 metrų per 6 minutes; 2) vidutinis – 150–425 metrai per 6 min.; 3) geras – > 425 metrai per 6 min.

Tiriamųjų aerobinio pajėgumo ir dujų apykaitos kompleksinis tyrimas atliekamas spiroergometrijos metodu, kuriuo nustatyta, kokia yra krūvio tolerancija (veiksniai, ribojantys krūvio toleranciją, treniruojamasis širdies susitraukimų dažnis ir kt.), dusulio priežastys. Tiriama ergospirometrine sistema „Schiller AT-104 PC“ (Šveicarija). Šio tyrimo metu galima nustatyti pacientų, sergančių širdies nepakankamumu, funkcinį pajėgumą ir prognozes, reabilitacijos fizinių treniruočių lygį ir kiekybinį rezultatų apibendrinimą.

Kiti tyrimai

Duomenys apie mirtingumą renkami telefoninio interviu metu ir naudojant Sveikatos apsaugos ministerijos Higienos

instituto Mirties atvejų ir priežasčių valstybės registrą.

Duomenų valdymas ir analizė

Prieš tikrinant bet kokią hipotezę, duomenys nagrinėjami naudojant aprašomąją statistiką. Kategoriniams kintamiesiems nagrinėjamas dažnių skirstinys ir kur tinkama – kontingencijos lentelės ir histogramos. Pastoviams kintamiesiems nagrinėjamas dažnių skirstinys ir kur tinkama – diagrama „Medis“ ir stačiakampė diagrama. Patikrinus duomenų pasiskirstymą, nenormaliai pasiskirstę duomenys transformuojami.

Bus naudojamas du-prieš-du nepriklausomų kintamųjų dizainas ir priklausomai nuo to, kurio kintamojo atžvilgiu bus atliekamas skaičiavimas, analizės metodas bus arba ANOVA arba logistinė regresija. Faktoriai bus šie: mažos T3 koncentracijos sindromo buvimas arba nebuvimas, genetinis polimorfizmas; seleno arba jodo nepakankamumas; mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų; depresinių simptomų buvimas arba nebuvimas. Kintamieji bus šie: skydliaukės ašies hormonų koncentracijos, psichologinių vertinimų balai. Prieš kiekybinių duomenų analizę mes tikrinsime duomenų pasiskirstymą, naudodami aukščiau aprašytus metodus ir liekamasias paklaidas po modelio pritaikymo. Jeigu liekamosios paklaidos rodys modelio netinkamumą, mes vėl parinksime tinkamesnį modelį.

Atliekant dauginius palyginimus, klaidų dažnis kontroliuojamas, naudojant kelias skirtingų palyginimų procedūras, priklausomai nuo duomenų specifikos. Prieš analizuojant duomenis, sudaromas statistinės analizės planas, apimantis kiekvienos hipotezės pirminių išiečių duomenų pirminę analizę. Statistinės analizės planas tikrinamas naudojant nekoreguotą reikšmingumo lygmenį (dvipusis $p < 0,05$). Kai dauginiai palyginimai atliekami naudojant keletą susijusių kintamųjų, atitinkamai taikomos Bonferonni arba Sidak korekcijos. Esant aiškiai palyginimų hierarchijai, naudojamas „žingsnio žemyn“ arba apsauginis metodas. Galiausiai atliekama tiriamoji analizė, nekoreguojant rezultatų dėl dauginių matavimų, bet juos traktuojant kaip hipotezes generuojančius, o ne kaip hipotezes tikrinančius.

REZULTATŲ APTARIMAS

Mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų dažnis Lietuvoje ypač didelis ir siekia apie 56 proc. bendrojo mirtingumo, todėl būtina tirti mechanizmus, susijusius su išeminiiais įvykiais ir jų poveikiu ligos baigtims ir ligonių savijautai. Pacientams, persirgusiems MI arba insultu, dažnai pasireiškia depresijos simptomai, nuovargis, pablogėjęs kognityvinės funkcijos ir visa tai blogina su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Svarbiu uždaviniu tampa paieška kitų modifikuojamųjų veiksnių ir biožymenų, kurie veikia tiek mirtingumą, tiek gyvenimo kokybę bei ligos baigtis po ūminių išeminių įvykių. Ligoniams po ūminio MI arba GSI laisvo trijodtironino (T3) koncentracijos sumažėjimas siejamas su blogesne širdies ir kraujagyslių sistemos ligos prognoze ir su depresijos komorbidiškumu. Skydliaukės hormonų įvairių komponentų genų polimorfizmus veikiantys aplinkos veiksniai pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, nėra išsamiai tyrinėti. Šiuo daugiacentriu, prospektyviuoju tyrimu, tiriančiu ligonius po ūminio MI arba GSI, siekiama išsiaiškinti, kaip skydliaukės hormonai daro įtaką smegenų-skydliaukės-širdies sąveikai. Specifinis tyrimo

tikslas – išsiaiškinti, kaip su skydliaukės ašimi susijusių genų polimorfizmas, sąveikoje su aplinkos veiksniais, veikia skydliaukės hormonų koncentracijas, pacientų išgyvenamumą ir gerą savijautą.

Siekiant nustatyti ryšį tarp geno ir aplinkos sąveikos ir žemos T3 koncentracijos sindromo, pagrindine tiriamųjų grupe pasirinkti pacientai po ūminio MI. Kontingento pasirinkimą lėmė keletas veiksnių: 1) ligoniams po ūminio MI mažos T3 koncentracijos sindromas pasireiškia dažnai ir turi įtakos mirštamumui bei savijautai; 2) preliminarūs tyrimai parodė, kad sergančiųjų IŠL po MI savijauta yra susijusi su žemomis T3 koncentracijomis; 3) ligoniams po ūminio MI gretutinės ligos, kurios gali paveikti ryšį tarp mažos T3 koncentracijos sindromo ir ligos baigčių, yra mažiau paplitusios nei esant kitiems kardiologiniams sutrikimams, tokiems kaip širdies nepakankamumas.

Šiuo tyrimu taip pat siekiama išsiaiškinti, kiek skydliaukės hormonų veikiama smegenų-skydliaukės-širdies sąveika gali būti identiška pacientams po GSI. Hipotezės generuojantiems rezultatams gauti pasirinkta sąlyginai nedidelė, tačiau reprezentatyvi pacientų po GSI grupė.

GET-VASC tyrimo dizaino pasirinkimą lėmė keletas priežasčių. Pirmia, skersinio pjūvio perspektyviojo tyrimo dizainas puikiai tinka nedažnai pasitaikančioms populiacijoje charakteristikoms analizuoti. Atsižvelgiant į DIO1 polimorfizmo paplitimą Roterdamo vyresnių žmonių populiacijoje [25], numatyta pagrindinei hipotezei patikrinti reikalinga tiriamųjų imtis. Antra – GET-VASC tyrimo dizainas įgalina gauti hipotezės generuojančius rezultatus geromis kaštų, efektyvumo sąlygomis. Vienmomentiniu skersinio pjūvio tyrimu tikimasi nustatyti ryšį tarp depresijos, kognityvinių funkcijų ir mažos T3 koncentracijos sindromo, taip pat su skydliaukės ašimi susijusių proteinų genetinio polimorfizmo, jodo ir seleno nepakankamumo. Mažos T3 koncentracijos sindromas, sąlygotas MI arba GSI, genetinių ir aplinkos veiksnių, gali veikti skydliaukės hormonų homeostazę širdyje arba smegenyse, prisidedant prie sergančiųjų širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis blogesnės savijautos ir išgyvenamumo, todėl tyrimo numatyta ilgalaikė stebėseną ligos baigtims nustatyti.

Kita vertus, skersinio pjūvio perspektyviojo tyrimo dizainas turi ribotumą, į kuriuos bus atsižvelgta. Išskyrus gyvenimo kokybės ir mirštamumo charakteristikų vertinimą, šis tyrimas nesiekia nustatyti fiksuojamų pokyčių laike

požymių, o tai mažina galimybę išsamiai analizuoti MI, GSI po reabilitacijos. Kaip minėta, šiame tyrime nebus analizuojami priežastiniai ryšiai, o keliamos naujos hipotezės atrastų geno ir aplinkos ryšiu patvirtinti.

Be minėtų ribotumų tikimasi, kad šis tyrimas taps pagrindu tolesniems moksliniams tyrimams, nagrinėjantiems naujus efektyvius kardiovaskulinės patologijos arba jos komplikacijų gydymo būdus.

Siūlomi šie tolesnių klinikinių tyrimų modeliai:

- T3 ir skydliaukės hormonų analogų skyrimas, siekiant kompensuoti mažos T3 koncentracijos sindromą, sergantiesiems širdies ir psichikos ligomis. Kai kurie preliminarūs rezultatai parodė, kad T3 galima skirti sergantiesiems širdies nepakankamumu arba po MI. Mažos T3 koncentracijos sindromas gali vaidinti svarbų vaidmenį širdies remodeliavimosi procesuose [16].

- TRH ir jo analogai taip pat gali būti vartojami kompensuoti mažos T3 koncentracijos sindromą sergantiesiems širdies ir psichikos ligomis arba esant jų komorbidiskumui. Be to, TRH arba jo analogai gali sukelti fiziologinius efektus, nesusijusius tiesiogiai su skydliaukės ašies funkcionavimu. Keletas naujų indikacijų TRH arba jo analogų vartojimo indikacijų jau užpatentuota, pvz., vėžio sukeltam nuovargiui gydyti.

- Visi aukščiau minėti tyrimai gali turėti stiprų farmakogenetinį komponentą, kuris bus atskleistas GET-VASC tyrimo.

- Aplinkos veiksniai, tokie kaip, seleno arba jodo stygius maiste gali turėti įtakos mažos T3 koncentracijos sindromo išsivystymui pacientams po MI arba GSI. Gydant pacientus po ūminių išeminių įvykių, gali būti reikalingas seleno arba jodo papildymas.

Taigi, šis tyrimas gali pateikti naujus taikinius ir žymenis tiek MI, tiek GSI gydyme ir reabilitacijoje bei sudaryti farmakogenetinį pagrindą naujiems klinikiniams tyrimams, nagrinėjantiems endokrininių, kardialinių ir mitybos intervencijų taikymą ligoniams po ūminių kardiovaskulinių įvykių.

PADĖKA

Šis tyrimas buvo finansuojamas Europos socialinio fondo lėšomis pagal Visuotinės dotacijos priemonę, projekto Nr. VP1-3.1-SMM-07-K-02-060.

REFERENCES:

1. Eurostat: Health Statistics: Atlas on mortality in the European Union. 2009 edn. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2011.
2. OECD: Health at a Glance: Europe 2012, 2012.
3. Dickens C, McGowan L, Percival C, Tomenson B, Cotter L, Heagerty A, et al. New onset depression following myocardial infarction predicts cardiac mortality. *Psychosom Med* 2008;70:450–455.
4. Friedmann E, Thomas SA, Liu F, Morton PG, Chapa D, Gottlieb SS. Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality. *Am Heart J* 2006;152:940.e941–948.
5. Li W, Ling S, Yang Y, Hu Z, Davies H, Fang M. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments. *Neuro Endocrinol Lett* 2014;35:104–109.
6. Bunevičius A, Stankus A, Brozaitienė J, Girdler SS, Bunevičius R. Relationship of fatigue and exercise capacity with emotional and physical state in patients with coronary artery disease admitted for rehabilitation program. *Am Heart J* 2011;162:310–316.
7. Fini A, de Almeida Lopes Monteiro da Cruz D. Characteristics of fatigue in heart failure patients: a literature review. *Rev Lat Am Enfermagem* 2009;17:557–565.
8. Wu S, Barugh A, Macleod M, Mead G. Psychological associations of poststroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:1778–1783.
9. Burkauskas J, Brozaitienė J, Bunevičius R. P.4.031 Effects of mental distress on cognitive functioning in patients admitted for cardiac rehabilitation after acute coronary events. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23, Supplement 1:S92–S93.
10. Pedersen SS, Denollet J. Type D personality, cardiac events, and impaired quality of life: a review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:241–248.
11. Brink E, Grankvist G, Karlson BW, Hallberg LR. Health-related quality of life in women and men one year after acute myocardial infarction. *Qual Life Res* 2005;14:749–757.
12. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107:708–713.
13. Bunevičius R. Low Triiodothyronine Syndrome and Depression in Patients with Chronic Heart Failure. In *Thyroid and Heart Failure*. Edited by Iervasi G, Pingitore A. Springer Milan; 2009; 203–212.

14. Bunevicius A, Deltuva V, Tamasauskas S, Tamasauskas A, Laws Jr. ER, Bunevicius R. Low triiodothyronine syndrome as a predictor of poor outcomes in patients undergoing brain tumor surgery: a pilot study: clinical article. *J Neurosurg* 2013;118:1279–1287.
15. Pingitore A, Chen Y, Gerdes AM, Iervasi G. Acute myocardial infarction and thyroid function: new pathophysiological and therapeutic perspectives. *Ann Med* 2012;44:745–757.
16. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1351–1358.
17. van der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Wekking EM, Huyser J, et al. Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:804–811.
18. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1623–1629.
19. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:160–171.
20. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:62–71.
21. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1049–1053.
22. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004;66:305–315.
23. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51–61.
24. Pragodpol P, Ryan C. Critical review of factors predicting health-related quality of life in newly diagnosed coronary artery disease patients. *J Cardiovasc Nurs* 2013;28:277–284.
25. de Jong FJ, Peeters RP, den Heijer T, van der Deure WM, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. The association of polymorphisms in the type 1 and 2 deiodinase genes with circulating thyroid hormone parameters and atrophy of the medial temporal lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:636–640.
26. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of Physiotherapy* 2014;60:61.
27. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34–57.
28. Janavs J. Struktūriniai diagnostiniai interviu ir MINI. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija* 2002;4:50–51.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
30. Bunevicius R. Protinės būklės mini tyrimas. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija* 2000;2:13.
31. Bunevicius A. Suglumimo įvertinimo metodas. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija* 2009;11:85–86.
32. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81–84.
33. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–370.
34. Bunevicius A, Peceliuniene J, Mickuviene N, Valius L, Bunevicius R. Screening for depression and anxiety disorders in primary care patients. *Depress Anxiety* 2007;24:455–460.
35. 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;33:527–529.
36. Burkauskas J, Bunevicius R. HAD skalė: depresijos ir nerimo sutrikimų vertinimo instrumentas. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija* 2013;15:59–61.
37. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67:588–597.
38. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *Jama* 1999;282:1737–1744.
39. Sutcliffe LM, Lincoln NB. The assessment of depression in aphasic stroke patients: the development of the Stroke Aphasic Depression Questionnaire. *Clin Rehabil* 1998;12:506–513.
40. Greenberg SA. How to try this: the Geriatric Depression Scale: Short Form. *Am J Nurs* 2007;107:60-69; quiz 69–70.
41. Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, Pommer AM, Pop VJ, Montgomery SA, et al. Evaluation of depressive symptoms in patients with coronary artery disease using the Montgomery Asberg Depression Rating Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:249–255.
42. Gosling SD, Rentfrow PJ, Swann Jr WB. A very brief measure of the Big-Five personality domains. *Journal of Research in Personality* 2003;37:504–528.
43. Stankus A. Daugiamatis nuovargio inventorius. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija* 2007;9:86–87.
44. Granger CV, Dewis LS, Peters NC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil* 1979;60:14–17.
45. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–607.
46. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 health survey : manual and interpretation guide. Boston: Health Institute, New England Medical Center; 1993.
47. Brooks RG, Rabin R, De Charro F. The measurement and valuation of health status using EQ-5D: a European perspective: evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme. Dordrecht; Boston: Kluwer Academic Pub.; 2003.
48. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart failure* 1987;3:198–209.
49. Williams LS, Weinberger M, Harris LE, Clark DO, Biller J. Development of a stroke-specific quality of life scale. *Stroke* 1999;30:1362–1369.
50. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
51. Cardena E, Koopman C, Classen C, Waelde LC, Spiegel D. Psychometric properties of the Stanford Acute Stress Reaction Questionnaire (SASRQ): a valid and reliable measure of acute stress. *J Trauma Stress* 2000;13:719–734.
52. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873–934.
53. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003;107:1210–1225.
54. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.

Received 26 September 2014, accepted 02 November 2014
Straipsnis gautas 2014-09-26, priimtas 2014-11-02

Nuo alkoholio priklausomų asmenų psichologinės gynybos savitumai

Peculiarities of psychological defense of alcohol-dependent individuals

Elena MOGILEVEC¹, Rita ČINIKIENĖ²

¹Vytauto Didžiojo universitetas, Teorinės psichologijos katedra, Kaunas, Lietuva

²Vytauto Didžiojo universitetas, Sociologijos katedra, Kaunas, Lietuva

SUMMARY

In modern psychological personality theories of defense concept has gained an important role in enabling explain mental and psychosomatic disorders pathogenesis. However, we're missing Lithuanian scientist analyzing the alcohol-dependent expression of self-defense mechanisms and disease remission relationship. More, psychological defense mechanisms considered foreign scientists to study of alcohol-dependent individuals psychological defense revealed an alcoholic in denial. It was found that the occurrence of immature defense, the subjects showed behavioral difficulties and mature psychological defense was associated with better mental health.

Aim of the research. This research aims to determine the alcohol-dependent individuals remission duration and defensive mechanisms of expression of the connection.

Methods of the research. Data were collected using a life-style index questionnaire. Data analysis was performed using SPSS 17.0 statistical software package version tailored to the Windows operating system, using the criteria of Friedman; Mann-Whitney U-test and Spearman correlation coefficient. Choose the Confidence level: $p < 0.05$ – statistically significant. Confidence level $Q = 95$ percent.

Research design. The research was carried out in Kaunas, Alcoholics Anonymous groups, June 2012 – September, in line with the psychologist's ethical rules, ensuring the anonymity of the persons involved in the investigation and the confidentiality and self-determination to participate in the study

Participants of the research. The research included 93 voluntary alcohol dependent (33 women and 60 men) individuals attending Alcoholics Anonymous groups. The age – from 22 to 69 years: women's average age – 46 years old, males – 44 years old.

Results and conclusions of the research. For subjects who did not use alcohol to one year, and subjects who did not use alcohol for more than one year, the defense mechanisms expression of hierarchy are different. Faced with alcohol dependence remission rate, weakening the common defense and primitive (regression and reaction formations) defense mechanisms expression. For subjects who did not use alcohol to one year in total defense and immature (denial, reaction formations) and mature (rationalization) defense mechanisms are more strongly expressed than in subjects who did not use alcohol for more than one year.

Key words: alcohol addictive, individuals dependent on alcohol, psychological defense.

SANTRAUKA

Šiuolaikinėse asmenybės teorijose psichologinės gynybos samprata įgijo svarbų vaidmenį, leidžiantį paaiškinti psichinių ir psichosomatiinių sutrikimų patogenezę. Tačiau lietuvių mokslininkų tyrimų, kuriuose būtų analizuojamas nuo alkoholio priklausomų asmenų gynybos mechanizmų išreikštumo ir ligos remisijos ryšys, pasigendama. Kiek plačiau psichologinės gynybos mechanizmus nagrinėjo užsienio mokslininkai, kurie, analizuodami nuo alkoholio priklausomų asmenų psichologinę gynybą, išskyrė alkoholinį neigimą. Nustatyta, kad, pasireiškus nebrandžioms gynyboms, išryškėja tiriamųjų elgesio sunkumai, o brandesnė psichologinė gynyba siejama su geresne psichine sveikata.

Tyrimo tikslas. Nustatyti nuo alkoholio priklausomų asmenų remisijos trukmės ir gynybinių mechanizmų išreikštumo ryšį.

Tyrimo metodika. Duomenys buvo renkami naudojant Gyvenimo stiliaus indekso klausimyną (LSI). Duomenų analizė atlikta naudojant statistinį SPSS 17,0 versijos programinį paketą, pritaikytą „Windows“ operacinei sistemai, taikant Frydman kriterijų, Mann-Whitney U kriterijų ir Spearman koreliacijos koeficientą. Pasirinkti patikimumo lygiai: $p < 0,05$ – statistiškai patikimas. Pasikliaunamasis lygmuo $Q = 95$ proc.

Tyrimo struktūra. Tyrimas vykdytas Kauno mieste, Anoniminių alkoholikų savipagalbos grupėse, 2012 m. birželio–rugsėjo mėnesiais, laikantis psichologo etikos taisyklių, užtikrinant tyrime dalyvavusių asmenų anonimiškumą ir konfidencialumą bei laisvą apsisprendimą dalyvauti tyrime.

Tiriamieji. Tyrimė savanoriškai dalyvavo 93 priklausomi nuo alkoholio (33 moterys ir 60 vyrų) asmenys, lankantys Anoniminių alkoholikų savipagalbos grupes. Tiriamųjų amžius – nuo 22 iki 69 metų: moterų amžiaus vidurkis – 46 metai, vyrų – 44 metai.

Tyrimo rezultatai ir išvados. Tiriamųjų, nevartojančių alkoholio iki vienerių metų, ir tiriamųjų, nevartojančių alkoholio ilgiau nei vienerius metus, gynybos mechanizmų išreikštumo hierarchija skiriasi. Ilgėjant priklausomybės nuo alkoholio remisijos trukmei, silpnėja bendrosios gynybos bei nebrandžių (regresijos ir reakcijos darinių) gynybos mechanizmų išraiška. Tiriamųjų, nevartojančių alkoholio iki vienerių metų, stipriau išreikšta bendroji gynyba ir nebrandūs (neigimo, reakcijos darinių) bei brandesni (racionalizacijos) gynybos mechanizmai, nei tiriamųjų, alkoholio nevartojančių ilgiau nei vienerius metus, grupėje.

Raktiniai žodžiai: priklausomybė nuo alkoholio, nuo alkoholio priklausomi asmenys, psichologinė gynyba.

Adresas susirašinėti: Elena Mogilevec, Vytauto Didžiojo universitetas, Teorinės psichologijos katedra, el. p. mogilevec@yahoo.com

IVADAS

Piktnaudžiavimo ir priklausomybės nuo alkoholio medicininės bei socialinės pasekmės atspindi vieną iš aktualiausių šiuolaikinės visuomenės problemų tiek Lietuvoje, tiek visame pasaulyje [1]. Priklausomybė nuo alkoholio apibrėžiama pirmine, progresuojančia, lėtine, neišgydoma ir mirtina liga, kuriai būdingas alkoholio vartojimo kontrolės praradimas, apimant galimus stabilios remisijos laikotarpius [2]. Ligos remisijos metu stebimas dalinis arba pilnas klinikinių ir subjektyvių lėtinei ligai būdingų simptomų išnykimas. Priklausomybės nuo alkoholio pagrindu ir varomąja jėga, palaikančia nuolatinį svaigalų vartojimą, nuo senų laikų buvo laikomas nevaldomas alkoholio troškimas [3].

Tarptautinėje ligų klasifikacijoje priklausomybės sindromas apibrėžiamas kaip elgesio, kognityvinių ir fiziologinių reiškinių kompleksas, kuris atsiranda dėl ilgalaikio medžiagos vartojimo. Būdingiausi šio sindromo požymiai yra stiprus troškimas vartoti psichoaktyviąją medžiagą; sunkumai kontroliuojant vartojimą; vartojimas nepaisant žalingų pasekmių; medžiagos vartojimas tampa svarbesniu už kitus veiksmus arba įsipareigojimus; padidėjusi tolerancija vartojamai medžiagai ir kai kuriais atvejais fizinės abstinencijos būklė [4].

Nuo alkoholio priklausomiems asmenims būdingas alkoholinis neigimas arba anozognozija. Šis reiškinys laikomas klinikinį priklausomybės nuo alkoholio sindromo komponentu ir dažniausiai apibrėžiamas kaip visiškas savo ligos bei jos simptomų neigimas. Nuo alkoholio priklausomi asmenys vengia kalbėti apie savo ligą, pabrėžia alkoholio vartojimo normalumą, įsitikinę problemų dėl alkoholio nebuvimu ir pastebi tik pozityvius savo būklės aspektus [5]. Alkoholinis neigimas vertinamas kaip tam tikra psichologinės gynybos sistema, susidedanti iš kelių gynybos mechanizmų darinių, lemiančių skirtingą vaidmenį kiekviename konflikto, susijusio su piktnaudžiavimu alkoholiu, sprendimo etape [6–9]. Remisijos laikotarpiu funkcionuojanti, tačiau tinkamai nekoreguojama psichologinė gynyba gali ne tik trukdyti adaptacijai prie blaivaus gyvenimo, bet ir neigiamai veikti asmenybę [10, 7].

Pirminės, nebrandžios gynybos, įprastai suprantamos kaip gynybos, kurios veikia ties savasties ir išorinio pasaulio riba bendrinio, nediferencijuotu būdu visoje sensorinėje individo erdvėje, sujungdamos kognityvinius, afektinius ir elgesinius parametrus [11]. Dažniausiai nebrandžioms gynyboms priskiriamos: izoliacija, neigimas, primityvi idealizacija, nuvertinimas, projekcija, ego skilimas ir disociacija. Tuo tarpu brandesnėms gynyboms priskiriamos gynybos, veikiančios tarp vidinių Ego, Superego ir Id ribų, atliekančių tam tikras minčių, pojūčių, jausmų, elgesio arba kai kurių jų derinių transformacijas. Šioms gynyboms dažniausiai priskiriama racionalizacija, kompensacija ir sublimacija [11]. Nustatyta, kad, esant nebrandžioms, neadaptivioms gynyboms, patiriamas stipresnis nerimas [12, 13], depresija [14–16] ir somatizacija [17]. Daugelis autorių nebrandžius gynybos mechanizmus, mažiau adaptyvios arba į emocijas nukreiptos įveikos naudojimą sieja su psychopatologija [18–20].

Įrodymų, kad psichologinės gynybos atsiranda tam tikru eiliškumu konkrečiame raidos etape nėra, tačiau dauguma psychoanalitinės psichologijos krypties atstovų

teigė, kad iš nebrandžioms gynyboms priskiriamų gynybų vienos gynybos yra labiau primityvesnio proceso nei kitos. Pavyzdžiui, neigimo gynyba yra labiau primityvesnio proceso nei išstūmimas, nes, prieš išstumiant traumuojančią įvykį į pasąmonę, iš pradžių jis yra suvokiamas [11]. Pasak M. Bond ir J. C. Perry [21], kiekvienam žmogui būdingi skirtingi ir individualūs atskirų psichologinių gynybų deriniai, kitaip tariant, gynybos stiliai. Psichologinės gynybos stilių galima apibrėžti kaip tam tikrą naudojamų gynybos mechanizmų stabilų struktūrą. Klinikinė patirtis rodo, kad gynybos procese dalyvauja ne vienas mechanizmas, bet visa tam tikrų mechanizmų sistema.

Šiuolaikinėse asmenybės teorijose psichologinės gynybos samprata įgijo svarbų vaidmenį, leidžiantį paaiškinti psichinių ir psichosomatinių sutrikimų patogenezę. Tačiau lietuvių mokslininkų straipsnių, kuriuose būtų analizuojamas nuo alkoholio priklausomų asmenų gynybos mechanizmų išreikštumo ir ligos remisijos ryšys, pasigendama. Kiek plačiau psichologinės gynybos mechanizmus nagrinėjo užsienio mokslininkai, kurie, analizuodami nuo alkoholio priklausomų asmenų psichologinę gynybą, išskyrė priklausomybės neigimą, laikomą vienu iš psichologinės gynybos sistemos dalių [6, 8, 9, 22], bei kaip vieną iš ligos suvokimo aspektų [23, 24].

E. Клубова [8], tyrinédama nuo alkoholio priklausomus asmenis, teigė, kad priklausomybės neigimas, kaip psichologinės gynybos sistema, apsaugo priklausomą žmogų nuo informacijos, sukeliančios jam psichologinį diskomfortą ir nerimą. Mokslininkė įrodė, kad tiriamųjų psichologinės gynybos sistemoje dominavo neigimo gynybos mechanizmas, tuo tarpu mažiausiai išreikštas – kompensacija. Ligai progresuojant, gynybos struktūroje stipriau pasireiškė regresija. Kiti tyrėjai teigė, kad, pasireiškus nebrandžioms gynyboms, atsirado tiriamųjų elgesio sunkumų, o brandesnė psichologinė gynyba buvo susijusi su geresne psichine sveikata [25–27]. C. Evren ir kt. [22] duomenimis, nuo alkoholio priklausomų asmenų stipriau išreikšti neigimas, projekcija, ego skilimas, somatizacija ir reagavimas į išorę, silpniau išreikšti racionalizacija ir kompensacija. D. Petrić ir kt. tyrėjai [28], analizuodami nuo alkoholio priklausomų asmenų psichologinių veiksnių įtaką sveikatos sutrikimų išsivystymui, nustatė, kad šių asmenų stipresnis regresijos ir perkėlimo gynybos mechanizmų išreikštumas nei neturinčių priklausomybės nuo alkoholio tiriamųjų.

Ф. С. Сафьянов ir kt. [24] tyrimo duomenimis, nuo alkoholio priklausomų asmenų naudojami gynybos mechanizmai yra skirtingi ir priklauso nuo anozognozijos formos. Autoriai išskyrė kelis pagrindinius anozognozijos tipus: destruktivųjį – pilna anozognozija, kai labiau išreikšti neigimas ir regresija; vidutiniškai destruktivųjį – dalinė anozognozija, kuriam būdinga stipresnė išstūmimo ir projekcijos išraiška; konstruktyvųjį, suvokiantį ligą, tipą, kuriam būdingas stipresnis kompensacijos ir racionalizacijos išreikštumas. Autoriai teigė, kad tam tikrų psichologinės gynybos mechanizmų išreikštumas turi didesnę įtaką alkoholinės anozognozijos išsivystymui. Kita vertus, aiškesnis ligos suvokimas remisijos laikotarpiu po truputį keičia gynybos stilių iš nebrandaus į brandesnį.

Šiame straipsnyje nagrinėjami dažniausiai pasitaikantys psichologiniai gynybos mechanizmai [11, 29]: 1) kompensacija,

kuri apibūdinama mechanizmu, padedančiu sumažinti vidinį diskomfortą, kai jaučiamas emocinis – asmenybinis trūkumas pakeičiamas kitu objektu; 2) racionalizacija, apibrėžiama savęs apgaudinėjimu, siekiant sumažinti stresinėje situacijoje nerimą arba įtampą: tikrieji minčių, veiksmų ir jausmų motyvai nutylimi, o vietoje jų pateikiami sau patogūs, bet nesutampantys su tikraisiais; 3) neigimas, išreiškiantis akivaizdžios tikrovės atmetimą; 4) regresija, kuri apibrėžiama dalinio grįžimo prie ankstesnei raidos stadijai būdingo elgesio modeliu; 5) projekcija, apibūdinanti savotišką tikrovės iškreipimą, kai sau pačiam nepriimtinius impulsus, troškimus, bruožus arba jausmus asmuo mato kituose; 6) perkėlimas, kuris apibrėžiamas neigiamų emocijų, dažniausiai pykčio, iškrova ant mažiau grėsmingų asmeniui objektų, nei sukėlusių šias emocijas objektų; 7) reakcijos dariniai, apibūdinami nepriimtino impulso išstūmimu, o jo vietoje sąmonėje atsirandančiu kitu, priešingu pirmajam.

TYRIMO TIKSLAS

Šiame tyrime siekiama nustatyti nuo alkoholio priklausomų asmenų remisijos trukmės ir gynybinių mechanizmų išreikštumo ryšį.

TYRIMO METODIKA

Tiriamųjų buvo prašoma pateikti sociodemografinius duomenis: amžius, lytis, išsilavinimas, šeimyninė padėtis, priklausomybę sukeliančių medžiagų vartojimas. Kiekybiniam gynybos mechanizmų sistemos įvertinimui naudotas Gyvenimo stiliaus indekso klausimynas (LSI) [29], apibūdinantis asmenines žmogaus reakcijas, kylančias skirtingose situacijose. Klausimyną sudaro 97 teiginiai, apimantys aštuonias gynybos mechanizmų subskales: neigimo, regresijos, reakcijos darinių, projekcijos, perkėlimo, kompensacijos, racionalizacijos, išstūmimo. Naudojant šį klausimyną, buvo įvertintas tiriamųjų bendras visų gynybos mechanizmų išreikštumas ir kiekvieno gynybos mechanizmo išreikštumas, išskyrus išstūmimą, kuris šiame tyrime dėl žemo vidinio patikimumo nebuvo naudojamas.

Tiriant klausimyno vidinį suderinamumą, buvo apskaičiuotas Cronbach alfa. Gyvenimo stiliaus indekso (LSI) klausimyno patikimumas yra gana aukštas (Cronbach alfa koeficiento reikšmė – 0,822). Gynybos subskalių (neigimo, regresijos, reakcijos darinių, projekcijos, perkėlimo, kompensacijos, racionalizacijos) Cronbach alfa koeficiento reikšmės svyruoja nuo 0,598 iki 0,705.

Tiriamųjų pasiskirstymas pagal ligos remisijos trukmės grupes. Ligos remisijos trukmei nustatyti tiriamiesiems buvo pateiktas atviras klausimas, kur respondantai aprašė, kiek laiko jie nevartojo alkoholio. Tiriamieji pagal ligos remisijos trukmę metais buvo suskirstyti į dvi grupes: pirmajai grupei priskirti 59 priklausomi asmenys (37 vyrai ir 22 moterys), alkoholio nevartoję iki vienerių metų; antrajai grupei priskirti 34 priklausomi asmenys (23 vyrai ir 11 moterų), kurie alkoholio nevartojo ilgiau nei vienerius metus.

Gauti duomenys apdoroti naudojant statistinį „SPSS 17,0“ versijos programinį paketą, pritaikytą Windows operacinei sistemai. Atliekant duomenų analizę, taikytas Cronbach alfa koeficientas; Shapiro-Wilk normalusis testas; Frydman kriterijus; Mann-Whitney U kriterijus ir Spearman koreliacijos koeficientas. Pasirinkti patikimumo lygiai: $p < 0,05$

– statistiškai patikimas, pasikliautinis lygmuo $Q=95$ proc.

TYRIMO STRUKTŪRA

Tyrimas vykdytas Kauno mieste, 2012 m. birželio-rugsėjo mėnesiais, laikantis psichologo etikos taisyklių, užtikrinant tyrime dalyvavusių asmenų anonimiškumą ir konfidencialumą bei laisvą apsisprendimą dalyvauti tyrime.

TIRIAMIEJI

Tyrimas buvo atliekamas Kauno mieste Anoniminių alkoholikų savipagalbos grupėse. Buvo apklausti 93 (iš jų 33 moterys ir 60 vyrų) nuo alkoholio priklausomi asmenys. Tyrime dalyvavusių asmenų amžius – nuo 22 iki 69 metų, moterų amžiaus vidurkis – 46 metai, standartinis nuokrypis – 10,6 metų. Vyrų amžiaus vidurkis – 44 metai, standartinis nuokrypis – 9,7 metų.

TYRIMO REZULTATAI

Įvertinus tiriamųjų, alkoholio nevartojančių iki vienerių metų, gynybos mechanizmus, pagal mažėjantį jų išreikštumą, gautas gynybinių mechanizmų išsidėstymas: projekcijos, neigimo, racionalizacijos, reakcijos darinių, kompensacijos, regresijos ir perkėlimo. Tuo tarpu tiriamųjų, alkoholio nevartojančių ilgiau nei vienerius metus, gynybos mechanizmų, pagal mažėjantį jų išreikštumą, išsidėstymas šiek tiek kitoks: projekcijos, racionalizacijos, neigimo, kompensacijos, regresijos, perkėlimo ir reakcijos darinių.

Tyrimo duomenimis, nuo alkoholio priklausomų tiriamųjų ligos remisijos trukmė neigiamai susijusi su bendrąja gynyba bei nebrandžiais gynybos mechanizmais – regresija ir reakcijos dariniais. Ilgėjant tiriamųjų ligos remisijos trukmei, silpnėjo bendrosios gynybos, regresijos ir reakcijos darinių gynybos mechanizmų išreikštumas. Tarp ligos remisijos trukmės ir nebrandžių (neigimo, projekcijos, perkėlimo) ir brandesnių (kompensacijos ir racionalizacijos) gynybos mechanizmų ryšio nenustatyta. Rezultatai statistiškai reikšmingi (reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$) (1 lentelė).

Tyrimo duomenimis, bendrosios gynybos, nebrandžių

1 lentelė. Gynybos mechanizmų išraiškos ir ligos remisijos trukmės ryšio analizė (N=93)

Gynybos mechanizmai	Ligos remisijos trukmė	
	Spearman koreliacijos koeficientas	p
Bendroji gynyba	-0,269	0,009
Nebrandūs gynybos mechanizmai		
Neigimas	-0,159	0,127
Regresija	-0,218	0,036
Reakcijos dariniai	-0,360	0,001
Projekcija	-0,128	0,223
Perkėlimas	0,032	0,764
Brandesni gynybos mechanizmai		
Kompensacija	-0,066	0,531
Racionalizacija	-0,156	0,134

(neigimo ir reakcijos darinių) ir brandesnių (racionalizacijos) gynybos mechanizmų išreikštumas yra stipresnis tiriamųjų, kurie alkoholio nevartojančio iki vienerių metų, nei tiriamaisiais, alkoholio nevartojančiais ilgiau nei vienerius metus, grupėse. Tuo tarpu nebrandžių (regresijos, projekcijos, perkėlimo) ir brandesnių (kompensacijos) gynybos mechanizmų išreikštumas abiejose tiriamųjų grupėse statistiškai reikšmingai nesiskiria. Rezultatai statistiškai reikšmingi (reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$) (2 lentelė).

REZULTATŲ APTARIMAS

Atlikto tyrimo duomenimis, pastebėtos tendencijos, kurias vertėtų patikrinti tiriant didesnę priklausomų nuo alkoholio asmenų, skaičių. Be to, tyrime dalyvavo tik priklausomi nuo alkoholio asmenys, todėl būtų tikslinga palyginti psichologinės gynybos išreikštumą priklausomų nuo alkoholio asmenų ir neturinčių priklausomybės nuo alkoholio tiriamųjų grupėse. Kadangi psichologinės gynybos samprata yra neatsiejama nuo asmenybės, būtų tikslinga išanalizuoti psichologinės gynybos ir savo ligos suvokimo tarpusavio sąveikos bei asmenybės sąrangos savitumus, tiek esant priklausomybei nuo alkoholio, tiek įvairių asmenybės sutrikimų atveju. Šis aspektas padėtų atskleisti sąmoningų ir pasąmoninių procesų sąveiką, siekiant priklausomų nuo alkoholio asmenų stabilios ligos remisijos,

2 lentelė. Tiriamųjų, nevartojančių alkoholio iki vienerių metų (I grupė) (N=59) ir tiriamųjų, nevartojančių alkoholio ilgiau nei vienerius metus (II grupė) (N=34), psichologinės gynybos mechanizmų išreikštumo palyginimas

Gynybos mechanizmai	Grupė	Vidutinis rangas	Mann-Whitney kriterijaus Z reikšmė	p
Bendroji gynyba	I grupė	53,85	-2,531	0,011
	II grupė	39,69		
Nebrandūs gynybos mechanizmai				
Neigimas	I grupė	53,53	-2,441	0,015
	II grupė	40,03		
Regresija	I grupė	49,36	-0,877	0,380
	II grupė	45,90		
Reakcijos dariniai	I grupė	57,59	-3,950	0,0001
	II grupė	35,70		
Projekcija	I grupė	51,42	-1,655	0,098
	II grupė	42,29		
Perkėlimas	I grupė	45,70	-0,483	0,629
	II grupė	48,39		
Brandesni gynybos mechanizmai				
Racionalizacija	I grupė	52,14	-1,915	0,049
	II grupė	41,52		
Kompensacija	I grupė	48,03	-0,386	0,386
	II grupė	45,90		

adaptacijos bei geresnės psichinės sveikatos.

Analizuojant tiriamųjų gynybinių mechanizmų išreikštumą pagal mažėjančią vidutinį rangą skirtingose ligos trukmės tiriamųjų grupėse, nustatytas skirtingas gynybos mechanizmų hierarchinis išsidėstymas. Tiriamųjų, alkoholio nevartojančių iki vienerių metų, gynybos mechanizmų hierarchija išsidėstė taip: projekcijos, neigimo, racionalizacijos, reakcijos darinių, kompensacijos, regresijos ir perkėlimo. Tuo tarpu tiriamųjų, alkoholio nevartojančių ilgiau nei vienerius metus, gynybos mechanizmų išsidėstymo eiliškumas kiek kitoks: projekcija, racionalizacija, neigimo, kompensacijos, regresijos, perkėlimo ir reakcijos dariniai. Taigi, nuo alkoholio priklausomų asmenų, alkoholį vartojančių iki vienerių metų bei esančių stabilios remisijos stadijoje, gynyba persitvarko iš lėto ir priklauso nuo ligos remisijos trukmės. Pasak E. Kaufman [10], adekvatus gynybos sistemos persitvarkymas pasiekiamas po 2–5 metų blaivybės. Kaip teigia A. Алехин ir A. Яровинская [30], nuo alkoholio priklausomi asmenys skirtingose ligos stadijose pasižymi specifiniais savo ligos suvokimo savitumais kognityviniame, emociniame ir motyvaciniame lygmenyse. Šių asmenų emocinės reakcijos dažniausiai nukreiptos į gydymą ir pagalbos suteikimą, o kognityvinis savo būsenos vertinimas labiau orientuotas į tarpasmeninius santykius ir somatinės priklausomybės pasekmes. Nuo alkoholio priklausomiems esantiems stabilios remisijos etape asmenims, dominuoja objektyvus kognityvus ligos suvokimas. Kita vertus, emociniame lygmenyje išryškėja susirūpinimas ir nerimas kaip reakcija į savo ligą. Ф. С. Сафьянов ir kt. [24] tyrimas parodo, jog gerėjant savo ligos suvokimui, gynybos būdas po truputį kinta: iš nebrandaus pereina į brandesnį.

Šio tyrimo duomenimis, ilgėjant tiriamųjų priklausomybės nuo alkoholio remisijos trukmei, silpnėja bendrosios gynybos bei nebrandžių (regresijos ir reakcijos darinių) gynybos mechanizmų išreikštumas. Nustatyta, jog neigimo, projekcijos, perkėlimo, kompensacijos bei racionalizacijos gynybos mechanizmai nesusiję su ligos remisijos trukme. Tačiau kiti autoriai, tyrinėję psichologinės gynybos išreikštumo ir ligos remisijos trukmės ryšį, nustatė, kad didesnis brandesnės gynybos mechanizmas yra susijęs su ligos remisijos trukme [22, 24, 28]. Be to, D. Petrić ir kt. [28] teigia, jog priklausomi asmenys, esantys stabilios ligos remisijos etape, žymiai dažniau naudoja brandesnius gynybos mechanizmus (kompensaciją ir racionalizaciją).

Paaiškėjo, kad tiriamųjų, nevartojančių alkoholio iki vienerių metų, stipriau išreikšta bendroji gynyba bei nebrandūs (neigimo, reakcijos darinių) ir brandesni (racionalizacijos) gynybos mechanizmai nei tiriamųjų, nevartojančių alkoholio ilgiau nei vienerius metus, grupėse. Be to, nustatyta, kad tiriamųjų, nevartojančių alkoholio ilgiau nei vienerius metus, grupėje bendrosios psichologinės gynybos įvertis neviršija 50 santykinių balų. Tuo tarpu tiriamųjų, nevartojančių alkoholio iki vienerių metų, bendrosios gynybos išreikštumas yra didesnis nei 50 santykinių balų. Mokslininkų, tyrinėjusių gynybą, nuomone bendrosios gynybos išreikštumas, kuris viršija 50 santykinių balų, reiškia, jog egzistuoja neišspręsti vidiniai konfliktai [23, 24, 29].

Didesni neigimo gynybos įverčiai leidžia teigti, kad tiriamųjų, alkoholio nevartojančių iki vienerių metų, labiau saugojo priklausomo nuo alkoholio asmens socialinį įvaizdį bei palaikė ankstesnę savęs vertinimą, todėl stipriai mažinamas

nerimas, susijęs su asmenybei nepriimtinais, nevaldomo alkoholio troškimo atžvilgiu, nuostatomis [24].

Tuo tarpu, didesni reakcijos darinių įverčiai rodo, kad tiriamųjų, alkoholio nevartojančių iki vienerių metų, psichika labiau linkusi nukreipti įtampą ir grėsmę keliančius impulsus priešinga kryptimi. Pasak N. McWilliams [11], siekiant sumažinti kylančią įtampą iki minimumo, nepriimtinas impulsas yra išstumiamas, o vietoje jo sąmonėje atsiranda kitas, visiškai priešingas pirmajam. Nustatyti didesni racionalizacijos gynybos įverčiai rodo, kad frustruojančios situacijos gali patekti į sąmonės lauką ir būti suvokiamos kognityviniame lygmenyje, tačiau izoliuotai nuo nerimo afekto. Todėl galima daryti prielaidą, kad priklausomi asmenys atsakomybę už asmenybei sukeltus nepriimtinius jausmus linkę perkelti socialinei aplinkai, siekdami pateisinti atsirandantį nevaldomą alkoholio troškimą [24].

IŠVADOS

Tiriamųjų, nevartojančių alkoholio iki vienerių metų, ir tiriamųjų, nevartojančių alkoholio ilgiau nei vienerius metus, gynybos mechanizmų išreikštumo hierarchija skiriasi. Ilgėjant priklausomybės nuo alkoholio remisijos trukmei, silpnėja bendrosios gynybos bei nebrandžių (regresijos ir reakcijos darinių) gynybos mechanizmų, išraiška. Tiriamųjų, nevartojančių alkoholio iki vienerių metų, stipriau išreikšta bendroji gynyba bei nebrandūs (neigimo, reakcijos darinių) ir brandesni (racionalizacijos) gynybos mechanizmai nei tiriamųjų, nevartojančių alkoholio ilgiau nei vienerius metus, grupėje.

REFERENCES:

1. Petronytė G., Zaborskis A., Vėryga A. Jaunimo alkoholinių gėrimų vartojimo rizikos veiksniai ir prevencijos programų kryptys. *Medicina* 2007; 43(2):103–109.
2. Айвазова, А. Психологические аспекты зависимости. – Санкт-Петербург, „Речь“, 2003.
3. Drummond, D.C. Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction* 2001; 96(1): 33–46.
4. TLK – 10 Tarptautinė statistinė ligų ir sveikatos problemų klasifikacija. – Lietuvos sveikatos informacijos centras, 2006.
5. Strauss, D.H., Spitzer, R.L., Muskin, P.R. Maladaptive Denial of Physical Illness: a Proposal for DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1168–1172.
6. Bishop, D.R. Chemical aspects of denial in chemical dependency. *Individual psychology* 1991; 47(2):199–209.
7. Вассерман, Л.И., Ерышев О.Ф., Клубова Е.Б. Отношение к болезни, алкогольная анозогнозия и механизмы психологической защиты у больных алкоголизмом. *Обзорные пси-и мед. психологии им. В. М. Бехтерева* 1993; 2:13–21.
8. Клубова, Е. Отношение к болезни и механизмы психологической защиты у больных алкоголизмом: Дисертация канд. психол. наук. – Санкт-Петербург, „Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева“, 1995.
9. Понизовский, П.А. Соматическая анозогнозия у больных алкогольной зависимостью. *Социальная и клиническая психиатрия* 2006; 4: 15–20.
10. Kaufman, E. The psychotherapy of dually diagnosed patients. *J Subst Abuse Treat* 1989;6(1): 9–18.
11. McWilliams, N. *Psychoanalytic Diagnosis: Understanding Personality Structure in the Clinical Process.* – London, „The Guilford Press“, 2003.
12. Chavez Leon, E., Lara Muñoz, C., Ontiveros Uribe M.P. An empirical study of defense mechanisms in panic disorder. *Salud Mental* 2006; 29(6): 15–22.
13. Kipper, L., Blaya, C., Teruchkin, B. et al. Brazilian patients with panic disorder: the use of defense mechanisms and their association with severity. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192(1): 58–64.
14. Akkerman, K., Lewin, T.J., Carr, V.J. Long term changes in defense style among patients recovering from major depression. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187(2):80–87.
15. Corruble, E., Bronnec, M., Falissard, B., Hardy, P. Defense styles in depressed suicide attempters. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58(3): 285–288.
16. Kwon, P., Olson, M. Rumination and depressive symptoms: moderating role of defense style immaturity. *Pers Individ Dif* 2007; 43(4): 715–724.
17. Kooiman, C.G., Spinhoven, R.W., Trijsburg, H.G., Rooijmans, M. Perceived parental attitude, alexithymia and defense style in psychiatric outpatients. *Psychother Psychosom* 1998; 67(2): 81–87.
18. Evans D.W., Seaman J.L. Developmental aspects of psychological defenses: Their relation to self-complexity, self-perceptions, and symptomatology in adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev* 2000; 30:237–254.
19. Frydenberg E., Lewis R. Adolescents least able to cope: How do they respond to their stresses? *Br J Guid Counc* 2004; 32:25–37.
20. Noam G.G., Recklitis Ch.J. The relationship between defenses and symptoms in adolescent psychopathology. *J Pers Assess* 1990; 54:311–327.
21. Bond, M., Perry, J.C. Long-term changes in defense styles with psychodynamic psychotherapy for depressive, anxiety, and personality disorders. *Am J Psychiatry* 2004; 161:665–1671.
22. Evren, C., Cagil, D., Ulku, M. et al. Relationship between defense styles, alexithymia, and personality in alcohol-dependent inpatients. *Compr Psychiatry* 2012; 53(6):860–867.
23. Вассерман, Л., Иовлев, Б., Карпова, Э., Вукс А. Психологическая диагностика отношения к болезни. Пособие для врачей. – Санкт-Петербург, „Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева“, 2005.
24. Сафьянов, Ф.С., Баранова, О.В., Игонин, А.Л. Клинико-психологические механизмы формирования анозогнозии больных алкоголизмом. *Психологические исследования* 2011; 2 (16).
25. Cramer, P., Kelly, F. Defense mechanisms in adolescent conduct disorder and adjustment reaction. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192(2):139–145.
26. Cramer, P. Psychological maturity and change in adult defence mechanisms. *J Res Pers* 2012; 46(3):306–316.
27. Bond, M. Empirical studies of defense style: relationships with psychopathology and change. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12(5): 263–278.
28. Petrić, D., Francisković, T., Juretić, M. et al. Defense mechanisms in alcohol dependent patients with oral and oropharyngeal cancer. *Coll Antropol* 2011; 35(3):809–816.
29. Вассерман, Л., Ерышев, О., Клубова, Е.Б. et al. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля. – Санкт-Петербург, „Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева“, 2005.
30. Алёхин А., Яровинская, А. Отношение к болезни у лиц с алкогольной зависимостью на разных этапах заболевания. *Научно-теоретический журнал «Ученые записки»* 2011; 1(71): 7–13.

Received 26 June 2014, accepted 02 October 2014
Straipsnis gautas 2014-06-26, priimtas 2014-10-02

Psychiatric histories and treatment in patients with brain tumors: association with psychological distress symptoms and health related quality of life

Psichikos sutrikimai ir jų gydymas pacientams, sergantiems galvos smegenų navikais: psichologinio distreso ir su liga susijusios gyvenimo kokybės sąsajos

Artiom CHARKAVLIUK¹, Vesta STEIBLIENĖ¹, Šarūnas TAMAŠAUSKAS², Vytenis Pranas DELTUVA^{2,3},
Arimantas TAMAŠAUSKAS^{2,3}, Adomas BUNEVIČIUS^{2,3}

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Psichiatrijos klinika, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neurochirurgijos klinika, Kaunas, Lietuva

³Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų institutas, Kaunas, Lietuva

SUMMARY

Background. Anxiety and depression are common complications in brain tumor patient that often remain inadequately assessed and therefore undertreated. Untreated mental symptoms can impair health related quality of life (HRQoL) and increase risk for worse outcomes after brain tumor surgery.

Objective. In brain tumor patients admitted for surgery, to evaluate histories of psychiatric disorders and psychotropic medication treatment, and their relation to anxiety and depression symptom severity and HRQoL.

Methods. Within 3 days of admission for brain surgery patients were interviewed for past histories of psychiatric disorders, current use of psychotropic medication and were administered self-rating Hospital Anxiety and Depression Scale (or HADS) for evaluation of current depressive and anxiety symptom severity and SF-36 scale for evaluation of HRQoL.

Results. A total of 22 (8.1%) patients had past histories of psychiatric disorders and 12 (4%) patients were currently taking psychotropic medications. Means scores on the HADS-Depression (HADS-D) and HADS-Anxiety (HADS-A) subscales were 4.55±4.09 and 6.23±4.37, respectively. Twenty-three (11%) and 32 (15%) patients had moderate depressive and anxiety symptom severity (scores on respective HADS subscales range from 11 to 15). In a subgroup of patients with significant depressive symptom severity, only 17% of patients were receiving current treatment with psychotropic medication. Patients with past histories of psychiatric disorders scored significantly higher on the HADS-D (11.1±3.6 and 5.9±4.2, respectively, $p<0.001$) and HADS-A (7.3±4.3 and 4.3±4.0, respectively, $p=0.02$). Patients currently taking psychotropic medication scored significantly higher on the HADS-D (9.11±4.68 and 4.35±3.96, respectively, $p=0.02$) and HADS-A (10.33±4.72 and 6.05±4.27, respectively, $p=0.03$). Past histories of mental disorders and current use of psychotropic medication were associated with worse HRQoL, i.e., lower scores on the SF-36 subscales of energy/fatigue, emotional well-being, social functioning, pain and general health.

SANTRAUKA

Įvadas. Nerimas ir depresija yra smegenų navikų komplikacijos, kurios dažnai nepakankamai įvertinamos ir todėl nėra veiksmingai gydomos. Negydyti psichiatriniai simptomai gali pabloginti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (SSGK, ang. *HRQoL*) ir padidinti riziką smegenų navikų operacijų blogesnėms išėitimams.

Tikslas. Įvertinti pacientų, stacionarizuotų galvos smegenų naviko operacijai, psichikos sutrikimų ir gydymo psichotropiniais vaistais anamnezę, sąsajose su nerimo ir depresijos simptomų sunkumu ir SSGK.

Metodai. Per 3 dienas nuo stacionarizavimo galvos smegenų naviko operacijai pacientai buvo apklausti apie buvusius psichikos sutrikimus bei dabartinį psichotropinių vaistų vartojimą. Jie užpildė Hospitalinę Nerimo ir Depresijos Skalę (angl. *HADS*), kuria vertintas subjektyviai sau priskiriamų depresijos ir nerimo simptomų sunkumas ir SF-36 skalę, kuria vertinta SSGK.

Rezultatai. Dvidešimt du (8,1 proc.) pacientai praityje pažymėjo turėję psichikos sutrikimą ir 12 (4 proc.) pacientų apklausos metu vartojo psichotropinius vaistus. HADS-Depresijos (HADS D) ir HADS-Nerimo (HADS-A) subskalių suminių balų vidurkiai buvo atitinkamai 4,55±4,09 ir 6,23±4,37. Dvidešimt trys (11proc.) pacientai sau priskyrė vidutiniškai išreikštus depresijos ir 32 (15 proc.) – vidutiniškai išreikštus nerimo simptomus (rezultatai atitinkamoje HADS subskalėje – nuo 11 iki 15 balų). Tik 17 proc. pacientų, kurie sau subjektyviai priskyrė sunkios depresijos simptomus, dabartiniu metu buvo gydomi psichotropiniais vaistais. Pacientams su ankstesnių psichikos sutrikimų anamnezėje nustatytas reikšmingai didesnis ir HADS-D (11,1±3,6 ir 5,9±4,2, atitinkamai, $p<0,001$) ir HADS-A (7,3±4,3 ir 4,3±4,0, atitinkamai, $p=0,02$) subskalių suminis balas. Taip pat ir pacientų, dabartiniu metu vartojančių psichotropinius vaistus suminis balų skaičius buvo reikšmingai didesnis abiejų subskalių rodikliuose: HADS-D (9,11± 4,8 ir 4,35±3,96, atitinkamai, $p=0,02$) ir HADS-A (10,33±4,72 ir 6,05±4,27, atitinkamai, $p=0,03$). Psichikos sutrikimų anamnezėje ir dabartinis psichotropinių vaistų vartojimas buvo susiję su blogesne SSGK, t. y. reikšmingai mažesniais SF-36 balais energijos/nuovargio, emocinės gerovės, socialinio funkcionavimo, skausmo ir bendros sveikatos būklės subskalėje.

Conclusions. Histories of mental disorders were common among patients with established brain tumor diagnosis. The rate of psychiatric medication use was low. Past histories of mental disorders and current use of psychotropic medication were associated with greater depressive and anxiety symptom severity and with worse HRQoL. Psychological distress often remained under-treated in brain tumor patients, since only every sixth of patients with significant symptom severity were receiving psychiatric treatment. Studies aiming to improve recognition and management of mental complication in brain tumor patients are strongly encouraged.

Keywords: brain tumor, anxiety, depression, health related quality of life

Išvados. Pacientai, kuriems diagnozuotas galvos smegenų navikas, dažnai anamnezėje turėjo psichikos sutrikimų, bet psichiatrinių vaistų vartojimo dažnis buvo mažas. Buvusių psichikos sutrikimų anamnezė ir dabartinis psichotropinių vaistų vartojimas siejosi su sunkesniais depresijos ir nerimo simptomais ir blogesne SSGK. Galvos smegenų naviką turinčių pacientų psichologinis distresas dažnai liko nepakankamai gydomas, nes tik šeštadalis pacientų su išreikštais simptomais gavo psichiatrinių gydymą. Reikia tolesnių tyrimų, kad pagerinti galvos smegenų navikų psichiatrinių komplikacijų atpažinimą ir gydymą.

Raktažodžiai: galvos smegenų navikas, nerimas, depresija, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

INTRODUCTION

Psychiatric complications are common in patients with brain tumor. Reported prevalence rates of brain tumor patients suffering from elevated depressive and anxiety symptoms varies across studies from 10% [1] to 40% [2, 3] and reaching nearly 90% in some reports [4]. Such different findings may be due to differences in study design, questionnaires used to identify psychiatric symptoms, and patient clinical characteristics, including histological type and location of brain tumor. Autopsy series by Furgal-Borzych et al. [5] have demonstrated pituitary microadenomas in 44.7% of suicidal patients, while in non-suicidal group pituitary microadenomas were present in only 18.3% of autopsies, concluding that pituitary adenomas may belong to suicide risk factors. Others have reported that left hemisphere tumors were associated with greater depressive symptoms and more memory problems than right hemisphere tumors, and patients with glioblastoma multiforme presented with slower psychomotor speed than patients with non-glioblastoma multiforme [6]. On the other hand, other studies have failed to demonstrate impact of tumor location on depression [4, 7]. Some argue that certain depressive symptoms, such as fatigue or apathy, can be attributed to other factors that are independent of depression, e. g. hormonal dysfunction [8]. Indeed, a recent study by Bunevicius et al. [9] found an association between low triiodothyronine (T3) levels and preoperative depression while no similar findings were observed in postoperative period.

Depression and anxiety symptoms are associated with significant decrease in quality of life [1, 6, 7, 10, 11]. A recent study conducted in Department of Neurosurgery of Lithuanian University of Health Sciences (LUHS) [12] showed that greater depressive symptom severity was the strongest and independent predictor of reduced HRQoL across different domains. Furthermore, it has been shown that depression is associated with shorter overall survival of brain tumor patients [4, 13]. This points to the urgency of adequate depression and anxiety treatment in neurosurgical patients, although one above mentioned study didn't find any survival benefits of antidepressant therapy [4].

Only few studies have examined prevalence and clinical significance of anxiety symptoms in neuro-oncology setting [2, 14]. Even though often expected and largely present in pre- and postoperative brain tumor patients [14], anxiety symptoms often remain undertreated [2]. It remains unclear if anxiety symptoms are misdiagnosed because they are attributed as reaction to life-

threatening diagnosis of brain tumor and are often perceived as "natural"; therefore, impact of anxiety symptoms on emotional and physical well-being is understudied.

It has been shown that psychiatric disorders often remain underdiagnosed and patients with psychiatric symptoms do not receive timely effective treatment. In a study of 598 patients with high-grade glioma, Litofsky with colleagues have found that 93% of patients reported depressive symptoms; however, physicians recognized depression in only 15% of patients [4]. The incidence of physician recognized depression increased to 22% at 3-month and 6-month of follow-up visits, while the rate of patient self-reported depressive symptoms remained largely the same. Furthermore, 60% of patients with physician-recognized depressive symptoms received antidepressant therapy against 15% of patients with self-reported depression symptoms, indicating that physician recognition of depression is low and is associated with under-treatment of depressed patients. Comorbidity anxiety and depressive symptoms in patients with brain tumors is recognized, but only 44% of those patients received psychiatric treatment [2]. These findings suggest that, while we understand the necessity of recognizing and treating depression and anxiety in brain tumor patients [15], data shows that depression and anxiety are often underdiagnosed [2, 4], which results in reduced access to antidepressant therapy. These findings also underscore the gap between physicians' attention to anxiety and/or depressive symptoms and actual needs of brain tumor patients. The data about evaluation and treatment of anxiety and depression in brain tumor patients in Lithuania remain largely unclear, although several studies have been published recently [9, 12, 14–16].

The aim of this study was to evaluate prevalence of histories of psychiatric disorders and psychotropic medication treatment, and their relation to anxiety and depressive symptom severity and HRQoL, in brain tumor patients admitted for surgery.

MATERIAL AND METHODS

Patients and study design

This cross-sectional, observational study took place in the Department of Neurosurgery of Hospital of LUHS, Kaunas Clinics, Lithuania in a period from May 2010 until December 2011. All consecutively admitted patients for elective brain tumor surgery were approached and invited to participate in the study. Patients who were unable to comprehend and complete the study assignments due to inability to speak Lithuanian or significant cognitive deterioration were excluded. The study and its consent procedure were approved by the Ethics

Committee for Biomedical Research of the LUHS, Kaunas, Lithuania. All patients gave written informed consent.

Within 3 days of admission patients were interviewed for history of psychiatric disorders and current use of psychotropic medication and were evaluated for current depressive and anxiety symptom severity using self-rating Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (17) and health related quality of life using the SF-36 scale. The final histological diagnoses of brain tumor were recorded from the final pathology report.

Assessment

The HADS is a 14-item self-rating scale that was established for evaluation of depressive and anxiety symptom severity in somatic patients [17]. The HADS is comprised of two 7-item subscales of Depression (HADS-D) and Anxiety (HADS-A) that are designed for assessment of respective symptom severity. Each subscale consists of seven items scored from 0–3 to which patients respond based on their experience over the past week. Possible total scores on each subscale range from 0 to 21. Mild depressive and anxiety symptom severity corresponds to scores on the respective scale ranging from 8 to 10, moderate – from 11 to 15, and severe – equal to or greater than 16. Lithuanian translation of the HADS [18] is well-validated in somatic patient populations for assessment of depressive/anxiety symptom severity and for screening of depressive and anxiety [19–21].

Health related quality of life (HRQoL) was assessed by the SF-36 scale [22] which consist of 8 domains of physical function, social functioning, role limitations due to physical problems, role limitations due to emotional problems, mental health, energy/fatigue, pain, and general health perception. Total scores in each multi-item SF-36 subscale range from 0 to 100, and higher scores reflect better HRQoL. The SF-36 scale is widely used for HRQoL assessment in Lithuania and showed its usability in studies with Lithuanian patients [23, 24].

Statistical analyses

Data were analyzed using the PASW for Windows (IBM Corporation, Chicago, IL, USA) and are expressed as mean ± standard deviation for quantitative variables, and as number (percent) for qualitative variables. By using the independent-sample t-test we compared scores on depression and anxiety subscales on the HADS and SF-36 in patients with past histories of psychiatric disorders versus patients without past histories of psychiatric disorders, and in patients currently taking psychotropic medications versus patients not currently taking psychotropic medication.

RESULTS

Two-hundred seventy-one patients (mean age 56.8±14.8 years) were included in the study. Socio-demographic characteristics and histological diagnoses of brain tumor are presented in Table 1. A total of 22 (8.1%) patients had histories of psychiatric disorders. The most common diagnosis of psychiatric disorders was depressive disorder (n=18), followed by schizophrenia spectrum disorders (n=3) and anxiety disorder (n=1). Median timing from diagnosis of documented psychiatric disorders was 4 years (range from 6 months to 32 years). Twelve (4%) patients were currently taking different psychotropic medications.

Means scores on the HADS-D and HADS-A were

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of study patients (n=271)

	N (%) or mean ± SD
Gender, n (%)	
Men	86 (32)
Women	185 (68)
Age (years) mean ± SD	56.8±14.8
Diagnosis of brain tumor, n (%)	
Meningioma	104 (38)
High grade glioma	47 (17)
Pituitary adenoma	33 (12)
Acoustic neuroma	24 (9)
Low-grade glioma	20 (7)
Metastatic tumor	6 (2)
Other brain tumors	37 (14)
Past histories of psychiatric disorders, n (%)	
Depression	18 (6)
Schizophrenia	3 (5)
Anxiety disorders	1 (0.4)
Current use of psychotropic medication, n (%)	
Antidepressants	5 (2)
Benzodiazepines	4 (2)
Mood stabilizers	2 (1)
Antipsychotics	1 (0.4)

4.55±4.09 and 6.23±4.37, respectively. Twenty-four (11%) patients had mild depressive symptom severity, 23 (11%) patients – moderate depressive symptom severity and 2 (1%) patients – severe depressive symptom severity. With regards anxiety symptoms, 40 (19%) patients were classified as having mild, 32 (15%) – as moderate and 8 (4%) – as severe anxiety symptoms (Figure 1). In a subgroup of patients with significant depressive or anxiety symptom severity – only 17% of patients were receiving current treatment with psychotropic medication.

Patients with past history of psychiatric disorders scored significantly higher scores on the HADS-D (11.1±3.6 and

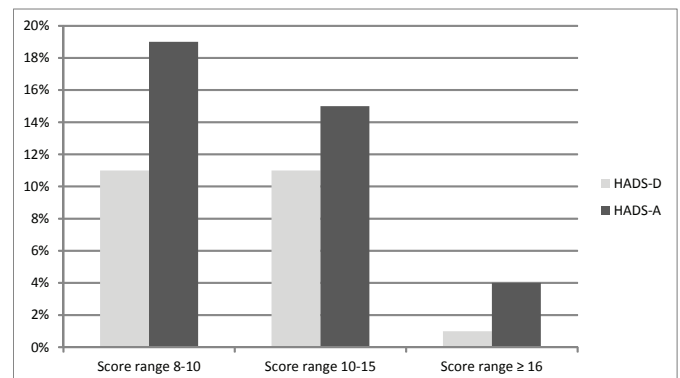


Figure 1. Scores on the Hospital anxiety and Depression scale (HADS) Depression and Anxiety subscales by symptom severity

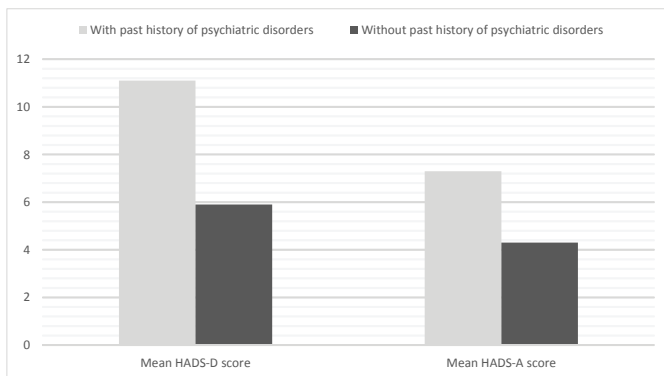


Figure 2. Scores on the Hospital anxiety and Depression scale (HADS) Depression ($p<0.001$) and Anxiety ($p=0.02$) subscales as a function of past histories of psychiatric disorders (Mean \pm SD)

5.9 \pm 4.2, respectively, $p<0.001$) and HADS-A (7.3 \pm 4.3 and 4.3 \pm 4.0, respectively, $p=0.02$) subscales (Figure 2) and significantly lower scores on the SF-36 subscales of Physical functioning (52.5 \pm 27.3 and 69.7 \pm 27.6, respectively, $p=0.02$), Energy/fatigue (35.0 \pm 20.6 and 55.1 \pm 20.9, $p=0.002$), Emotional well-being (43.7 \pm 20.5 and 64.4 \pm 18.8, respectively, $p=0.002$), Social functioning (45.2 \pm 18.7 and 57.4 \pm 20.2, respectively, $p=0.03$), Pain (34.5 \pm 13.3 and 61.3 \pm 31.5, respectively, $p<0.001$) and General Health (33.8 \pm 16.9 and 49.0 \pm 20.1, respectively, $p=0.003$) relative to patients without past histories of psychiatric disorders (Table 2).

Patients currently taking psychotropic medication scored significantly higher on the HADS-D (9.11 \pm 4.68 and 4.35 \pm 3.96, respectively, $p=0.02$) and HADS-A (10.33 \pm 4.72 and 6.05 \pm 4.27, respectively, $p=0.03$) (Figure 3) and significantly lower on the SF-36 subscales of Energy/fatigue (28.3 \pm 16.2 and 54.8 \pm 21.0, respectively, $p=0.001$), Emotional Well-being (40.4 \pm 19.2 and 63.9 \pm 19.0, respectively, $p=0.006$), Social Functioning (36.4 \pm 15.6 and 57.4 \pm 20.1, respectively, $p=0.004$), Pain (44.4 \pm 18.8 and 60.0 \pm 31.6, respectively, $p=0.04$) and General Health (32.2 \pm 16.7 and 48.6 \pm 20.1, respectively, $p=0.02$) relative to patients not currently taking psychotropic medication (Table 2).

The evaluation of psychiatrist consultations frequency in the Department of Neurosurgery during a 12 month period (year of 2011) revealed that consulting psychiatrist had been

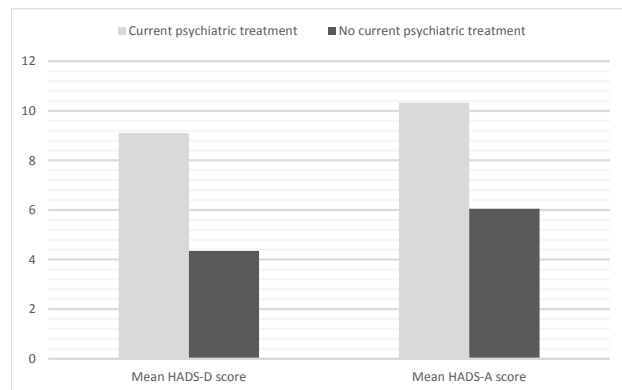


Figure 3. Scores on the Hospital anxiety and Depression scale (HADS) Depression ($p=0.02$) and Anxiety ($p=0.03$) subscales as a function of current psychiatric treatment (Mean \pm SD)

invited to consult 92 patients (6.1%) admitted in neurosurgery clinic. The most common reason for psychiatrist consultation was acute mental state deterioration after neurosurgery – 69 (73.9%) patients. Ten patients (10.9%) were diagnosed as having recurrent depressive disorder (F33), 4 patients (4.4%) – schizophrenia spectrum disorder (F20-29) and 1 patient (1.1%) – emotionally unstable personality disorder (F60.3). Nine patients (9.8%) were evaluated as mentally healthy and were not prescribed with psychiatric treatment. All 83 patients with diagnosed mental disorders received treatment with psychiatric medications and continued treatment in the Department of Neurosurgery. Two of these patients were referred for further treatment in Psychiatry clinic (1 patient with personality disorder due to suicidal ideation and 1 patient with organic delirium and severe psychomotor agitation) after repeated psychiatrist evaluation (Table 3).

DISCUSSION

The data of our study shows that histories of mental disorders are common among patients with established brain tumor diagnosis; however, the rate of psychiatric medication use is low. About quarter of observed patients reported depression symptoms of varying severity. Nearly half of study patients had varying severity anxiety symptoms. Only every sixth of patients with significant depressive or anxiety symptom severity were receiving any psychiatric treatment.

Table 2. Health related quality of life as a function of past histories of psychiatric disorders and current psychiatric medication use

	Past histories of psychiatric disorders		p-value	Current use psychiatric medication		p-value
	Yes	No		Yes	No	
SF-36 Physical functioning	52.5 \pm 27.3	69.7 \pm 27.6	0.02	58.9 \pm 33.5	68.8 \pm 27.6	0.41
SF-36 Role limitation due to physical problems	41.3 \pm 40.0	53.7 \pm 42.2	0.21	48.0 \pm 40.5	52.7 \pm 42.2	0.71
SF-36 Role limitation due to emotional problems	52.7 \pm 46.2	64.1 \pm 42.5	0.31	55.7 \pm 41.1	63.7 \pm 42.8	0.52
SF-36 Energy / fatigue	35.0 \pm 20.6	55.1 \pm 20.9	0.002	28.3 \pm 16.2	54.8 \pm 21.0	0.001
SF-36 Emotional well-being	43.7 \pm 20.5	64.4 \pm 18.8	0.002	40.4 \pm 19.2	63.9 \pm 19.0	0.006
SF-36 Social functioning	45.2 \pm 18.7	57.4 \pm 20.2	0.03	36.4 \pm 15.6	57.4 \pm 20.1	0.004
SF-36 Pain	34.5 \pm 13.3	61.3 \pm 31.5	<0.001	44.4 \pm 18.8	60.0 \pm 31.6	0.04
SF-36 General Health	33.8 \pm 16.9	49.0 \pm 20.1	0.003	32.2 \pm 16.7	48.6 \pm 20.1	0.02

Table 3. Psychiatrist consultations in the Department of Neurosurgery of Hospital of LUHS Kaunas Clinics in 2011 (12 month period) medication use

	N (%)
Patients admitted for neurosurgery	1500
Psychiatrist consultation	92 (6.1)
Of those due to acute mental state deterioration after neurosurgery	69 (73.9)
Diagnosed with psychiatric disorder/received psychiatric treatment	83 (90.2)
Specified mental disorders due to brain damage and dysfunction (F06, ICD-10 AM)	67 (71.7)
Mental and behavioural disorder due to use of alcohol (F10, ICD-10 AM)	2 (2.2)
Recurrent depressive disorder (F33, ICD-10 AM)	10 (10.9)
Schizophrenia spectrum disorder (F20-29, ICD-10 AM)	4 (4.4)
Emotionally unstable personality disorder (F60.3, ICD-10-AM)	1 (1.1)
Assessed as mentally healthy/no psychiatric treatment	9 (9.8)
Referred for further treatment in Psychiatry clinic	2 (2.2)
Due to suicidal ideation	1 (1.1)
Due to severe psychomotoric agitation	1 (1.1)

Patients with history of psychiatric disorder and patients currently taking psychotropic medication reported significantly higher depression/anxiety symptom severity and significantly poorer HRQoL related in Energy/fatigue, Emotional well-being, Social functioning, Pain and General Health domain; and patients with past history of psychiatric disorder – also reported lower physical functioning.

Regrettably, presented data and studies mentioned above clearly demonstrate that psychiatric symptoms are not properly evaluated and therefore often remain undertreated [2, 4]. Apparently the gap between clinical attention to anxiety and depression symptoms and perceived need of this attention is even greater in Lithuania. Out of 1500 neurosurgery inpatients, only 6.1% of patients were consulted by a mental health professional and depression was recognized in only 10% of consulted patients, when up to 60% of patients self-reported anxiety or depression symptoms. These findings lead to speculations whether depression and anxiety are properly recognized by mental health specialists. In this study only a minor portion (17%) of patients with high scorers on the HADS scale received any psychotropic medication. This rate is lower comparing to 44% [2] and 60% [4] of depressed patients receiving antidepressant treatment in other studies. Thus, we conclude that situation with treating probably clinically significant depression and anxiety symptoms in Lithuania is even worse. It is unclear whether it is due to inadequate evaluation of these symptoms or some depression symptoms are being perceived as tumor-associated symptoms, e. g. fatigue or apathy; although a controversy on the mentioned symptoms nature exists in the literature [8]. If left untreated, depressive/anxiety symptoms can negatively affect HRQoL and overall prognosis.

Evaluation of naturalistic data of psychiatric consultations

in the Department of Neurosurgery revealed that the physician focused on the treatment of the underlying disease and the patient's mental status remained underestimated. The consulting psychiatrist was only invited to treat acute mental state deterioration after brain surgery. So, in relation to this, we can conclude that successful management of important issue of improving HRQoL may be partially dependent on adequate evaluation and treatment of psychiatric symptoms. It may be advisable to include routine psychiatric evaluation of all brain tumor patients in future guidelines and treatment protocols or at least a consideration to include such evaluation in treatment plan.

We are aware that our data cannot explain a number of clinically important issues regarding treatment and diagnosis of mental disorders in neuro-oncology setting, e.g. organic vs. exogenic nature of mental symptoms and severity of depression and anxiety symptoms, whether they present as full syndromal disorder, their relation to clinical factors (tumor type, location and past treatments) and response to psychotropic medications in terms of HADS score and HRQoL. However, our major goal was to overview current situation with regards to identification and management of mental symptoms in brain tumor patients. This study and those mentioned above [1, 2, 4] suggest that a considerable portion of brain tumor patients report anxiety and depression symptoms, that may be clinically significant and when not properly managed can negatively affect course and outcome of brain tumor [1, 6, 7, 9–12, 13], decrease HRQoL and probably add additional risks, such as suicidality [5]. What is clearly seen from these results is that depression and anxiety symptoms are poorly evaluated by physician, which lowers demand for psychiatric consultation and available treatment options, while from patient's perspective this demand is considerably higher. Existing data still remains incomplete, so further controlled studies and metaanalyses are needed to improve understanding of psychiatric symptoms in brain tumor patients.

CONCLUSIONS

Histories of mental disorders were common among patients with established brain tumor diagnosis. The rate of psychiatric medication use was low. Past histories of mental disorders and current use of psychotropic medication were associated with greater depressive and anxiety symptom severity and with worse HRQoL. Psychological distress often remained under-treated in brain tumor patients, since only every sixth of patients with significant symptom severity were receiving psychiatric treatment. Studies aiming to improve recognition and management of mental complication in brain tumor patients are strongly encouraged.

REFERENCES:

1. Giovagnoli AR, Silvani A, Colombo E, Boiardi A. Facets and determinants of quality of life in patients with recurrent high grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:562–68.
2. Arnold SD, Forman LM, Brigidi BD, Carter KE, Schweitzer HA, Quinn HE, Guill AB, Herndon JE, Raynor R. Evaluation and characterization of generalized anxiety and depression in patients with primary brain tumors. *Neuro Oncol* 2008;10:171–81.
3. Bunevicius A, Deltuva V, Tamasauskas S, Tamasauskas A, Bunevicius R. Screening for psychological distress in neurosurgical brain tumor patients using the Patient Health Questionnaire-2. *Psychooncology* 2013;22(8):1895–900.
4. Litofsky NS, Farace E, Anderson F, Meyers CA, Huang W, Laws ER. Glioma Outcomes project Investigators. Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes project. *Neurosurgery* 2004;54(2):358–67.
5. Furgal-Borzych A, Lis GJ, Litwin JA, Rzepecka-Wozniak E, Trela F, Cichocki T. Increased incidence of pituitary microadenomas in suicide victims. *Neuropsychobiology* 2007;55:163–66.
6. Hahn CA, Dunn RH, Logue PE, King JH, Edwards CL, Halperin EC. Prospective study of neuropsychologic testing and quality-of-life assessment of adults with primary malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:992–99.
7. Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncol* 2002;57:41–49.
8. Weitzner MA, Kanfer S, Booth-Jones M. Apathy and pituitary disease: it has nothing to do with depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:159–66.
9. Bunevicius A, Deltuva V, Tamasauskas S, Tamasauskas A, Laws ER Jr, Bunevicius R. Low triiodothyronine syndrome as a predictor of poor outcomes in patients undergoing brain tumor surgery: a pilot study: clinical article. *J Neurosurg* 2013;118(6):1279–87.
10. Heald AH, Ghosh S, Bray S, Gibson C, Anderson SG, Buckler H, Fowler HL. Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:458–65.
11. Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM, Biermasz NR, Honkoop PJ, Roelfsema F, Smit JW, Romijn JA. Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3364–69.
12. Bunevicius A, Tamasauskas S, Deltuva V, Tamasauskas A, Radziunas A, Bunevicius R. Predictors of health-related quality of life in neurosurgical brain tumor patients: focus on patient-centered perspective. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156(2):367–74.
13. Mainio A, Hakko H, Timonen M, Niemelä A, Koivukangas J, Räsänen P. Depression in Relation to Survival among Neurosurgical Patients with a Primary Brain Tumor: A 5-year Follow-up Study. *Neurosurgery* 2005;56(6):1234–41.
14. Bunevicius A, Tamasauskas S, Deltuva V, Tamasauskas A, Bunevicius R. Psychological distress symptoms' clusters in brain tumor patients: factor analysis of depression and anxiety scales. *Psychooncology* 2013;22(12):2860–3.
15. Bunevicius A, Deltuva V, Tamasauskas S, Tamasauskas A, Bunevicius R. Screening for psychological distress in neurosurgical brain tumor patients using the Patient Health Questionnaire-2. *Psychooncology* 2013;22(8):1895–900.
16. Bunevicius A, Deltuva VP, Deltuviene D, Tamasauskas A, Bunevicius R. Brain lesions manifesting as psychiatric disorders: eight cases. *CNS Spectr* 2008;13(11):950–8.
17. Anderson SI, Taylor R, Whittle IR. Mood disorders in patients after treatment for primary intracranial tumours. *Br J Neurosurg* 1999;13(5):480–5.
18. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
19. Burkauskas J, Bunevicius R. HAD skalė: depresijos ir nerimo sutrikimų vertinimo instrumentas. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija* 2013;15(2): 59–61.
20. Bunevicius A, Tamasauskas S, Deltuva V, Tamasauskas A, Bunevicius R. Psychological distress symptoms' clusters in brain tumor patients: factor analysis of depression and anxiety scales. *Psychooncology* 2013;22(12):2860–3.
21. Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, Pommer AM, Pop VJ, Montgomery SA, Bunevicius R. Evaluation of depressive symptoms in patients with coronary artery disease using the Montgomery Åsberg Depression Rating Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27(5):249–55.
22. 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):22–5.
23. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). 1. Conceptual-Framework and Item Selection. *Med Care* 1992;30:473–483.
24. Bunevicius R, Staniute M, Gintauskiene V, Buneviciute J, Nemeroff CB, Brozaitiene J. Endocrine associations with health-related quality of life in coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2013;164:246–8.
25. Buneviciute J, Staniute M, Brozaitiene J, Girdler SS, Bunevicius R. Mood symptoms and personality dimensions as determinants of health-related quality of life in patients with coronary artery disease. *J Health Psychol J Health Psychol* 2013;18(11):1493–504.

*Received 06 September 2014, accepted 29 November 2014
Straipsnis gautas 2014-09-06, priimtas 2014-11-29*

Psychosis and depressive disorder after deep brain stimulation of subthalamic nucleus in a patient with Parkinson disease: a case report

Psichoze ir depresinis sutrikimas, pasireiškęs Parkinsono liga sergančiam pacientui po subtalamininių branduolių giluminės smegenų stimuliacijos: atvejo aprašymas

Andrius RADZIUNAS^{1,2}, Adomas BUNEVICIUS^{1,2}, Vesta STEIBLIENE³, Vytenis-Pranas DELTUVA^{1,2},
Arimantas TAMASAUSKAS^{1,2}, Rymante GLEIZNIENE⁴

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų institutas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno Klinikos, Neurochirurgijos klinika, Kaunas, Lietuva

³Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno Klinikos, Psichiatrijos klinika, Kaunas, Lietuva

⁴Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno Klinikos, Radiologijos klinika, Kaunas, Lietuva

SUMMARY

Introduction. Deep brain stimulation (DBS) of subthalamic nucleus (STN) is widely accepted treatment of Parkinson's disease (PD) patients. It has been reported that PD patients undergoing STN-DBS procedure are at elevated risk to experience wide range of mental disorders that include delirium and other psychotic disorders, mood disorders, anxiety disorders and neurocognitive disorders. Here we present a case of PD patient who developed psychiatric complications following bilateral STN-DBS implantation.

Case report. A 72-year old male patient with a 12-year history of PD was referred for bilateral STN-DBS implantation procedure. The patient had no past history of mental disorders and was physically healthy based on standard clinical and laboratory investigations. On preoperative Magnetic Resonance Imaging neither the STN nor red nucleus were reliably visible. Therefore, it was decided to implant bilateral STN leads according to anterior commissure – posterior commissure indirect targeting method and with intraoperative micro-stimulation and macro-stimulation of STN. The procedure was uneventful. However, next day after the procedure the patient developed typical delirium symptoms, which resolved during the next few days. However, a few weeks after the procedure the patient developed acute psychosis with visual hallucinations, delusions of persecution and reference, severe anxiety symptoms, psychomotoric agitation and disorganized speech. After one month inpatient treatment of psychosis, the patient developed depressive disorder with symptoms of apathy and cognitive decline. The patient was discharged home on psychiatric treatment that included antipsychotic and antidepressant medication and his DBS stimulation was switched to monopolar bilateral stimulation. During treatment his psychosis symptoms remitted but the patients developed moderate severity depressive symptoms, which started to regress after switching to bipolar STN stimulation.

Conclusions. Psychiatric complications are common in PD patients undergoing STN-DBS. Patients should be carefully monitored for postoperative psychiatric complication and patients with psychiatric complication should be referred for psychiatric consultation and treatment. Careful selection of patients with regards to psychiatric co-morbidities is important for successful treatment outcomes. *Globus pallidus* internus can be safer target with regards to psychiatric complications and should be considered in cases when direct STN targeting is not possible.

SANTRAUKA

Įvadas. Giluminė smegenų stimuliacija (GSS) Parkinsono ligos simptomų lengvinimui taikoma jau tris dešimtmečius. Vis dėlto taikant subtalamininių branduolių (STN) stimuliaciją Parkinsono liga sergantys ligoniai yra padidintos rizikos dėl galimų psichiatrinė komplikacijų įskaitant delyrą, nuotaikos sutrikimus, nerimą ir neurokognityvinės būklės pokyčius. Mes pristatome Parkinsono liga sergančio ligonio klinikinį atvejį, kuriam stebėtos sunkios psichiatrinės komplikacijos po abipusės subtalamininių branduolių elektrodų bei neurostimuliacijos implantacijos.

Atvejo aprašymas. 72 metų Parkinsono liga sergančiam ligoniui buvo implantuoti abipusiai subtalamininių branduolių elektrodai. Ligonis anksčiau nesirgęs jokiais psichikos sutrikimais ir geros somatinės būklės pagal atliktus laboratorinius tyrimus. Atlikus galvos branduolių magnetinį rezonansą STN ir *nucleus ruber* tiesiogiai vizualizuoti nepavyko. Todėl buvo nuspręsta stereotaksinį taikinio planavimą atlikti netiesiogiai, o pagal priekinę bei užpakalinę jungtis bei operacijos metu registruojant STN mikropotencialus. Operacija praėjo įprastai. Tačiau sekančią dieną po procedūros ligoniui stebėti tipiški delyro simptomai, kurie praėjo po keletos dienų. Tačiau po dviejų savaitių ligoniui išsivystė ūmi psichoze su regos haliucinacijomis, persekiojimo, santykio klaidėmis, sunkiu nerimu, psichomotoriniu sujaudinimu bei disorganizuota kalba. Po vieno mėnesio psichozės gydymo, ligoniui stebėti depresijos simptomai lydimi apatijos bei kognityvinės disfunkcijos. Pacientas išleistas ambulatoriniam gydymui palikus antipsichotinius medikamentus, antidepresantus bei taikant monopoliarinę GSS. Medikamentinis psichozės simptomų gydymas buvo efektyvus, tačiau išliko vidutinio sunkumo depresijos simptomai, kurie pradėjo mažėti pakeitus STN stimuliaciją į bipoliarinę.

Išvados. Psichiatrinės komplikacijos yra dažnos Parkinsono liga sergantiems ligoniams, kuriems atliekama abipusė STN GSS. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl galimų pooperacinių psichiatrinė komplikacijų, o tokias patyrę turi būti nukreipti psichiatro konsultacijai bei gydymui. Atidi ligonių atranka GSS atkreipiant dėmesį į psichinę bei neurokognityvinę būklę yra būtina siekiant optimalių stimuliacijos rezultatų. *Globus pallidus* internus galėtų būti saugesnis taikinyss siekiant išvengti psichinių komplikacijų, kuomet subtalamininio branduolio vizualizavimas prieš operacinio planavimo metu yra apsunkintas.

INTRODUCTION

Deep brain stimulation (DBS) is widely accepted and effective treatment modality for Parkinson disease (PD) patients to reduce cardinal motor symptom, such as rigidity, tremor and bradykinesia [1, 2]. Subthalamic nucleus (STN) is commonly targeted in PD patients. Possible surgical, infectious and psychiatric complications of DBS procedure are widely discussed by many authors [2–4]. PD patients are at elevated risk to experience wide range of psychiatric disorders that include delirium, other psychotic disorder, mood disorders, anxiety disorders and neurocognitive disorders [5, 6]. Proper patient selection for DBS implantation is considered a key factor to reduce risk of post-operative psychiatric complications. According to the Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD), mental disorders is contraindication for DBS implantation [7]. However, it is recognized that psychiatric complication can occur in patient without current or past psychiatric conditions following the DBS implantation.

Here we present a case of PD patient who developed severe psychiatric complications following bilateral DBS implantation.

CASE REPORT

A 72 years old male with a 12 year history of PD was referred for neurosurgeon consultation to discuss possibilities for DBS. The patient was suffering from disabling motor fluctuations and dyskinesias. At the time of presentation he was receiving L-DOPA 1.4 g/24h. The L-DOPA challenge test showed >30% improvement in his UPDRS III score. The patient did not report any affective symptoms nor cognitive problems. His family members reported that the patient had good social skills, enjoyed reading books, watching TV and playing chess. He denied past histories of somatic and mental disorders. The patient was diagnosed with stage 3 PD, according to the Hoehn & Yahr classification. His UPDRS I-IV scores were 17 with medication and 29 – without medication. After two months period the patient was admitted to Neurosurgical department for DBS implantation.

One day before the procedure, 1.5T brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) was performed using conventional and pre-DBS implantation imaging protocols for detailed STN visualization and preoperative surgical planning. Unfortunately, on MRI neither the STN nor red nucleus were reliably visible (Fig. 1). However, the decision was taken to perform bilateral STN-DBS by using direct micro-recording measurements and confirming the DBS target using the stereotactic brain atlas and according to the anterior commissure – posterior commissure line. L-DOPA was discontinued 12 hours before the operation in order to achieve maximal deterioration in rigidity and bradykinesia symptoms. Bilateral STN DBS electrode implantation was performed under intravenous sedation with stereotactic Leksell G frame and under direct neurophysiological monitoring. Experienced neurophysiologist guided STN targeting for macro-stimulation according to microrecording data. During macro-stimulation phase of the surgery, adequate reduction of rigidity and bradykinesia symptoms was obtained and DBS electrodes were implanted based on these data. After DBS implantation

stage, impulse generator was implanted under general anesthesia. After the surgery, the patient was transported to ICU for recovery and L-DOPA medication were re-started immediately after the operation at preoperative dosage.

Next day after the surgery, the patient was returned to his ward and routine post-operative Computed tomography (CT) scan was ordered. Within a few hours after returning the ward the patients developed symptoms of typical hyperactive delirium that included disorientation in place and time, anxiety, agitation, fearfulness, uncooperativeness and visual hallucinations (“spiders on the walls”). Psychiatric treatment with intramuscular haloperidol (up to 10 mg) was initiated and was effective, since delirium symptoms disappeared within 24 hours of treatment initiation. The patient’s cardinal PD motor symptoms have disappeared due to STN lesion effect. However, 11 days after the DBS implantations the patient started experiencing rigidity and bradykinesia due to diminished STN lesion effect. At day 14 after the surgery bilateral monopolar DBS stimulator was started with frequency of 130 Hz, amplitude of 60ms and voltage of 2.2V. Stimulation have significantly alleviated his PD motor symptoms and L-DOPA medication dosage was reduced by 30%. However, after initiation of DBS stimulation, the patient developed symptoms of acute psychosis with visual hallucinations (“unknown woman walking around him”), delusions of persecution and reference, severe anxiety, disorganized speech and psychomotor agitation. The patient was transferred to psychiatry ward for the psychosis treatment. Next day the DBS was turned off, thinking that worsening of his psychiatric symptoms was induced by STN stimulation and L-DOPA medication dosage was returned to preoperative levels. However, his psychotic symptoms persisted and the patient became very rigid and bradikinetik. After interdisciplinary discussions it was decided to turn the stimulator back on and start intensive treatment of psychosis

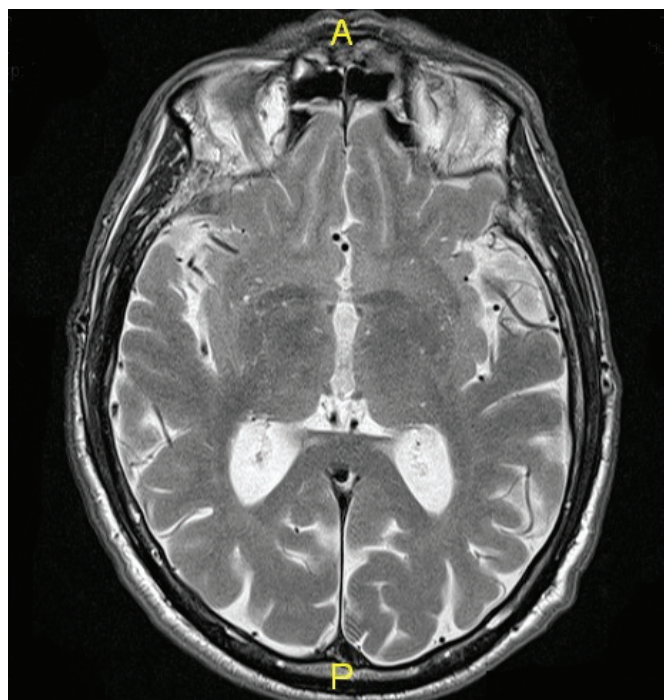


Figure 1. T2W preoperative Magnetic resonance imaging

with atypical antipsychotic olanzapine up to 20 mg/day. The psychotic symptoms reduced during one month period, but the patient developed symptoms of depression and apathy accompanied by moderate cognitive impairment. Treatment with antidepressant mirtazapine 15 mg/day was added, but the patient remained physically and mentally disabled and it was decided to continue his treatment in nursing care home. He was ordered to continue psychiatric treatment with olanzapine 20 mg/day and mirtazapine 15 mg/day, and DBS stimulation. PD motor symptoms improved after initiating stimulation and it was decided to postpone brain imaging until patient will start to cooperate in order to avoid sedation during radiological examination.

One year after the operation the patient was called for brain MRI to confirm his DBS electrode placement. Brain MRI fusion with pre-operative CT scan showed good placement of DBS electrodes in STNs bilaterally (Fig. 2). Psychiatric consultation did not reveal any psychotic symptoms, but moderate severity depression with cognitive impairment was noted. Olanzapine was discontinued and the patient was left on mirtazapine treatment 30 mg/day. DBS was turned off in order to confirm if patient's depressive symptoms were attributed to DBS stimulation. Next day the patient became very rigid and akinetic, and L-DOPA dosage was increased to 1.2g per day. Repeated psychiatric consultation demonstrated reduction in apathy and depressive symptoms. Multiple attempts were made to adjust his L-DOPA medication dosage due to progressive motor symptom impairment; however, following multiple unsuccessful attempts bilateral DBS stimulation was re-started with bipolar stimulation mode on both sides and with the same stimulation settings regarding frequency, impulse duration and amplitude. Tremor and rigidity symptoms improved and the patient was transferred to nursing care home with antidepressant mirtazapine treatment 30mg per day.

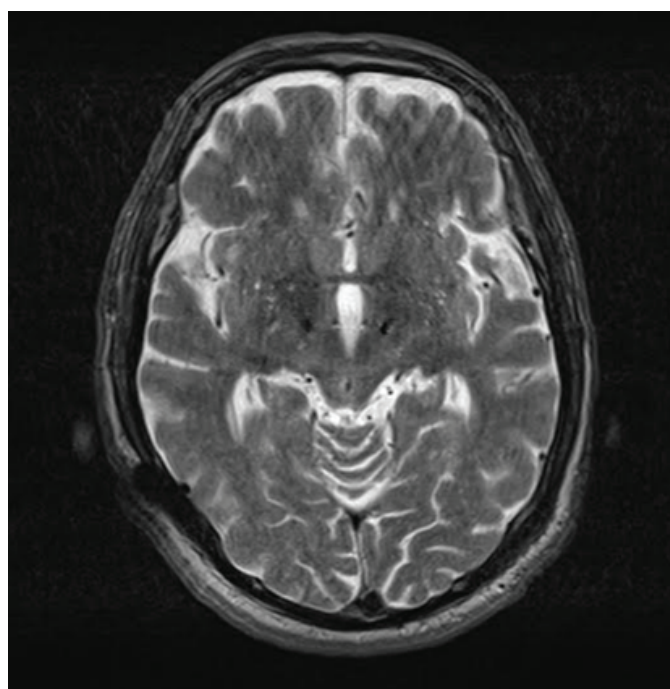


Figure 2. Post implantation MRI showing DBS electrodes in STN bilaterally

One month later the patient demonstrated mild depressive symptom severity and his motor function was not optimal, i.e., the patients claimed that he was feeling physically better before reprogramming. However, thinking that DBS stimulation field increase might aggravate his depression symptoms, it was decided not to adjust his stimulation parameters and to leave the patient on the same mirtazapine dose for depression treatment.

DISCUSSION

We presented a problematic case of PD patient who developed psychosis, depression, apathy and cognitive decline after bilateral STN-DBS surgery.

DBS is considered effective treatment modality for patients with established PD diagnosis that is associated with significant improvement of quality of life [3, 8]. However, it should be recalled that mental disorders is a common complication in PD patients after STN-DBS implantation [9]. It has been reported that cognitive impairment can be diagnosed in up to 36% of PD patients after STN-DBS implantation despite of careful patient selection [8]. Prevalence of depression in PD patients is up to 50% and it is the most common psychiatric complication following DBS [10]. Reported prevalence rates of depression are from 1.5% to 25% after DBS surgery [11, 12]. Elderly patients with long history of L-DOPA therapy should be under more careful supervision, since dopaminergic drug reduction after DBS electrode implantation might worsen their depression symptoms. Moreover, it has been reported that DBS lead placement in limbic part of STN can trigger other psychiatric symptoms [13]. Short periods of hallucinations and psychosis were described by Volkman in 2001 [11] and might be an outcome of anterior part of STN surgical lesioning or chronic electrical stimulation. In our case, psychiatric complications might be attributed to either limbic part STN stimulation, advanced age and under-diagnosed poor mental state before surgery [7].

It is widely accepted that proper patient selection is a key factor to avoid post-operative psychiatric complications. Significant number of post-DBS psychiatric complications can be avoided if proper patient selection for DSB therapy is carried out [14]. According to the CAPSIT-PD recommendations, mental disorders should be considered as contraindication for DBS implantation [7]. However, aging population brings new challenges for proper patient selection for DBS therapy, since surgical management of elderly PD patients is challenging. Towards this end, many authors agree that age greater than 70 years should be considered as an exclusion criterion for STN-DBS.

In some cases psychiatric complications develop after DBS placement despite of careful patient selection. Such complication can be attributed to individual variation of basal ganglia anatomy, issues with preoperative imaging and misplacement of electrodes. Novel more accurate biomarkers, such as radiological or blood biomarkers, should be explored in order to avoid such debilitating complications.

The Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS) study has compared STN and Globus pallidus

internus (Gpi) DBS efficacy in PD patients, and found more favorable results in STN stimulation group [15]. There were no differences in mood and behavioral changes between the two patient groups in the later study; however, lead implantation and radiological planning were not discussed. We think that individual anatomical and/or radiological findings should be used for tailoring surgical strategy in order to improve anatomical targeting and safety and efficacy of the procedure [16, 17]. Gpi can be a safer target with respect to avoidance of psychiatric complications, in cases when STN and nucleus ruber are not visualized on MRI.

CONCLUSIONS

Psychiatric complications, such as psychosis, depression, apathy and cognitive decline, are common in PD patients following STN-DBS. Patients should be carefully monitored for postoperative psychiatric complication and those with psychiatric complication should be referred for psychiatric consultation and adequate treatment should be promptly initiated. Careful selection of patients with regards to psychiatric co-morbidities is important for avoidance of postoperative complications and successful treatment outcomes. Gpi can be safer target with regards to psychiatric complications and should be considered in cases when direct STN targeting is not possible.

REFERENCES:

1. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50(1-6):344-6.
2. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol.* 2011;68(2):11.
3. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):581-91.
4. Chen S-Y, Tsai S-T, Lin S-H. Controversial Issues in Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease 2011 2011-11-02.
5. Castrioto A, Lhomme E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):287-305.
6. Quinn DK, Deligtisch A, Rees C, Brodsky A, Evans D, Khafaja M, et al. Differential Diagnosis of Psychiatric Symptoms After Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neuromodulation.* 2014;11(10):12153.
7. Defer G-L, Widner H, Marié R-M, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders.* 1999;14(4):572-84.
8. Smeding HM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(7):754-60.
9. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12(5):265-72.
10. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry.* 1992;149(4):443-54.
11. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology.* 2001;56(4):548-51.
12. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1925-34.
13. Brunenberg EJ, Moeskops P, Backes WH, Pollo C, Cammoun L, Vilanova A, et al. Structural and resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus: identification of motor STN parts and the hyperdirect pathway. *PLoS One.* 2012;7(6):29.
14. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto J-L, Tröster AI. Deep brain stimulation: Neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Movement Disorders.* 2006;21(S14):S305-S27.
15. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(1):37-44.
16. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(5):578-86.
17. Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. *Movement Disorders.* 2002;17(S3):S15-S21.

*Received 03 September 2014, accepted 01 December 2014
Straipsnis gautas 2014-10-03, priimtas 2014-12-01*

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) biologinio bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijos: 2010 m. ūminės bipolinės depresijos gydymo rekomendacijų atnaujinimas, II dalis.

Spausdinama *WFSBP*, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu.
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2010; 11: 81–109.

Heinz GRUNZE^{1,2}, Eduard VIETA³, Guy M. GOODWIN⁴, Charles BOWDEN⁵, Rasmus W. LICHT⁶, Hans-Jürgen MÖLLER², Siegfried KASPER⁷ ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijų rengimo darbo grupė

¹Neuromokslų institutas, Niukaslo universitetas, Niukaslas prie Taino, JK

²Psichiatrijos katedra, Liudviko-Maksimiliano universitetas, Miunchenas, Vokietija

³Bipolinių sutrikimų programa, Neuromokslų institutas, Ligoninės klinika, Barselonos universitetas, IDIBAPS, CIBERSAM, Barselona, Katalonija, Ispanija

⁴Psichiatrijos katedra, Varnefordo ligoninė, Oksfordo universitetas, Oksfordas, JK

⁵Psichiatrijos katedra, Teksaso sveikatos mokslų centro universitetas, San Antonijas, Teksaso valstija, JAV

⁶Nuotaikos sutrikimų tyrimų skyrius, Orhuso universiteto ligoninė, Riskovas, Danija

⁷Psichiatrijos ir psichiatrijos katedra, Vienos medicinos universitetas, Viena, Austrija

⁸*WFSBP* Bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijų rengimo darbo grupė*

SANTRAUKA

Tikslai. Šios Gairės remiasi pirmuoju leidimu, kuris buvo išleistas 2002 m., buvo redaguotas ir atnaujintas iki 2009 m. rugsėjo mėn. turimais moksliniais įrodymais. Jų paskirtis – pateikti sistematizuotą visų mokslinių įrodymų, susijusių su suaugusiųjų bipolinės depresijos gydymu, apžvalgą.

Metodai. Duomenys, panaudoti rengiant šias rekomendacijas, paimti iš *MEDLINE* ir *EMBASE* duomenų bazių, klinikinių tyrimų duomenų bazės: www.clinicaltrials.gov, svarbiausių pastarojo meto konferencijų bei įvairių nacionalinių ir tarptautinių gydymo rekomendacijų. Jų mokslinis pagrįstumas buvo suskirstytas į šešis įrodymų lygius (nuo A iki F). Kadangi šios rekomendacijos skirtos klinikiniam darbui, moksliniai įrodymai buvo suskirstyti į skirtingų lygių rekomendacijas siekiant užtikrinti praktiškumą.

Rezultatai. Nustatėme 10 farmakologinių monoterapijos arba kompleksinio gydymo variantų, turinčių bent ribotus teigiamus įrodymus dėl poveikio gydant bipolinę depresiją, keletas iš jų vis dar eksperimentiniai ir paremti tik vienu tyrimu. Tik vienas vaistas pakankamai ištirtas.

Išvados. Nuo pirmojo šių gairių leidimo 2002 m. buvo padaryta didelė pažanga, tačiau yra daug sričių, kuriose vis dar reikia intensyvių tyrimų siekiant optimizuoti gydymą. Dauguma gydymo rekomendacijų vis dar remiasi ribotais duomenimis ir palieka nemažai neapibrėžtumo sričių.

Raktažodžiai: bipolinis sutrikimas, depresija, ūminės fazės gydymas, įrodymais pagrįstos rekomendacijos, farmakoterapija, antipsichotikai, antidepresantai, nuotaikos stabilizatoriai, elektrotraukulinė terapija, psichoterapija.

SANTRUMPOS

BKD (ang. *BDI*) – Beck'o depresijos klausimynas;

KET (ang. *CBT*) – Kognityvinė elgesio terapija;

IL (ang. *CE*) – Įrodymų lygis;

DSV (ang. *DSM*) – Diagnostikos ir statistikos vadovas;

EKT (ang. *ECT*) – Elektrotraukulinė terapija;

FEWP – *Free and easy wanderer plus* (vaistažolinis medicininis preparatas);

HDVS (ang. *HAMD*) – Hamiltono depresijos vertinimo skalė;

TLK (ang. *ICD*) – Tarptautinė ligų klasifikacija;

MADVS (ang. *MADRS*) – Montgomerio-Asbergo depresijos vertinimo skalė;

MES (ang. *MES*) – Bech-Rafaelseno melancholijos vertinimo skalė;

DDE (ang. *MDE*) – Didžiosios depresijos epizodas;

OFD (ang. *OFC*) – olandapino ir fluoksetino derinys;

PKS (ang. *PCOS*) – Policistinių kiaušidžių sindromas;

AIT (ang. *RCT*) – Atsitiktinių imčių tyrimas;

RL (ang. *RG*) – Rekomendacijų lygis;

pTMS (ang. *rTMS*) – Pasikartojanti transkranijinė magnetinė stimuliacija;

BS-SGSP (ang. *STEP-BD*) – Bipolinio sutrikimo sisteminė gydymo sustiprinimo programa;

GAAI (ang. *TEAS*) – Gydymo metu atsirandanti afekto inversija;

KNS (ang. *VNS*) – Klajoklinio nervo stimuliacija;

PBPDF (ang. *WFSBP*) – Pasaulinė biologinės psichiatrijos draugijų federacija;

YMIS (ang. *YMRS*) – Young'o manijos vertinimo skalė.

IVADAS IR IŽANGINIS ŽODIS

Kaip ir kitas šios serijos gaires šias Praktines biologinio, daugiausia – farmakologinio, ūminės bipolinės depresijos 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 rengimas nebuvo finansuotas jokios komercinės organizacijos.

Praktines gaires daugiausia rengė aktyviai jas praktikuojantys psichiatrai ir psichoterapeutai. Gairių rengimo Darbo grupės ekspertai buvo atrinkti remiantis jų specializacija ir siekiant padengti daugumą skirtingų kultūrų.

Be to, kai kurie bendraautoriai dalyvauja tyrimuose arba kitoje akademinėje veikloje, todėl yra tikimybė, kad, dalyvaudami tokio pobūdžio veikloje, jie gavo pajamas, susijusias su medikamentais, kurie yra aptariami šiose gairėse.

Kai kurie šiose Gairėse nurodyti medikamentai gali būti prieinami ne visose šalyse ir gali skirtis patvirtintos dozės.

IŽANGA

Manija laikoma būdingiausiu bipolinio sutrikimo simptomu, tačiau didžiosios depresijos epizodai ir depresijos simptomai yra reikšmingesnė našta bipoliniu sutrikimu sergantiems pacientams (Judd ir kt., 2002; Goodwin ir Jamison, 2007). Tradiciškai bipolinė depresija yra laikoma atsparesnė vaistams nei unipolinė depresija (Kupfera ir kt., 2000), su mažiau palankesniu atsaku į gydymą ir su gydymo metu atsirandančios afekto inversijos rizika (GAAI; Tohen ir kt., 2009). Tai kelia didžiulį iššūkį gydytojams, nes duomenys rodo, jog bipoliniu sutrikimu sergantys pacientai nuo susirgimo pradžios apie tris kartus daugiau laiko būna depresiški palyginus su manijos arba hipomanijos būsenos, be to, ilgą laiką išlieka subkliniškai depresiški (Kupka ir kt., 2007). Net subsindrominė depresija pasižymi reikšmingu funkcijų sumažėjimu (Altshuler ir kt., 2006; Marangell ir kt., 2008) ir susijusi su padidėjusia atkryčio į didįjį afektinį epizodą rizika. Todėl sveikstantys, tačiau vis dar turintys rezidualinių

afektnių simptomų, pacientai patiria didįjį afektinį epizodą tris kartus greičiau nei asimptomiški sveikstantys pacientai (Judd ir kt., 2008). Tai dar labiau įrodo, kad pagrindinis ir svarbus bipolinės depresijos gydymo tikslas – pilna remisija su visišku psichosocialinių funkcijų atsigavimu.

Tolimieji bipolinės depresijos gydymo tikslai – sumažinti savižudybės riziką ir išvengti vėlesnių epizodų. Iš visų psichikos sutrikimų, bipoliniai sutrikimai (tiek I, tiek II tipo) turi didžiausią savižudybės riziką (Rihmer, 2005).

BIPOLINĖS DEPRESIJOS DIAGNOZĖ

Bipolinio sutrikimo didžiosios depresijos epizodo (DDE) diagnostikos kriterijai, tiek DSV-IV (Amerikos psichiatrų asociacija, 1994), tiek TLK-10 (Pasaulio Sveikatos Organizacija, 1992), nesiskiria nuo unipolinės depresijos DDE. Kai kurie simptomai, pvz., sunkumo jausmas galūnėse, hipersomnija arba padidėjęs apetitas buvo dažniau priskiriami bipolinei depresijai (Akiskal ir kt., 1983; Mitchell ir Malhi, 2004; Perlis ir kt., 2006; Goodwin ir Jamison, 2007). Kiti kintamieji, pavyzdžiui, ankstyva ligos pradžia arba šeiminė bipolinio sutrikimo istorija gali rodyti bipolinę eigą (Winokur ir kt., 1993), o kiti biologiniai kintamieji gali tik parodyti subtilius skirtumus (Yatham ir kt., 1997). Apžvelgus skirtingus simptomus dviejose didelėse unipoline ir bipoline depresija sergančių pacientų grupėse, Perlis ir kt. (2006) išskyrė aštuonis simptomus Montgomerio-Asbergo depresijos vertinimo skalėje (MADVS) ir Hamiltono nerimo vertinimo skalėje: vidinė įtampa, pesimistinės mintys, mintys apie savižudybę ir baimė, kaip dažnesnius bipolinės depresijos simptomus, o ryškus liūdesys, sumažėjusi miego trukmė ir pažinimo bei keletas somatinių nerimo simptomų buvo vertinti kaip dažnesni unipolinės depresijos simptomai. Rekomenduojamas „tikimybės“ metodas unipolinei ir bipolinei depresijai atskirti asmeniui, patiriančiam DDE, kai nėra prieš tai aiškaus manijos, hipomanijos arba mišraus epizodo, kuris buvo pateiktas Tarptautinės bipolinio sutrikimo draugijos Bipolinės depresijos gydymo gairių Darbo grupės, apibendrina iki šiol turimus įrodymus (1 lentelė; Mitchell ir kt., 2008). Tačiau

1 lentelė. Siūlomas „tikimybini“ būdas atskirti didžiosios depresijos epizodą unipolės depresijos ir bipolinės depresijos metu (Mitchel ir kt. 2008).

Didesnė I tipo bipolinės depresijos diagnozės tikimybė, jei yra ≥ 5 iš šių simptomų	Didesnė unipolinės depresijos diagnozės tikimybė, jei yra ≥ 5 iš šių simptomų
Simptomai ir psichinės būsenos ypatumai	
Hipersomnija ir/arba padidėjęs dienos miegas	Pirminė nemiga/sutrumpėjęs miegas
Hiperfagija ir/arba padidėjęs svoris	Apetito ir/arba svorio kritimas
Kiti „atipiniai“ depresijos simptomai tokie, kaip sunkumo jausmas galūnėse	
Psichomotorinis slopinimas	Normalus ar padidėjęs aktyvumas
Psichozės simptomai ir/arba pataloginė kaltė	Somatiniai skundai
Nuotaikos labilumas/manijos simptomai	
Ligos eiga	
Ankstyva depresijos pradžia (<25 m.) ^a	Vėlyva depresijos pradžia (>25 m.)
	Ilgą dabartinio epizodo trukmė (>6 mėn.)
Šeimos anamnezė	
Šeimos anamnezėje yra bipolinis sutrikimas	Šeimos anamnezėje nėra bipolinio sutrikimo

^aKonkrečių skaičių naudojimas turi būti patikrintas tolimesniais tyrimais ir svarstymais

kurio nors iš šių simptomų buvimas arba nebuvimas neturi įtakos diagnostiniam tikrumui kiekvienam atskiram atvejui. Be to, didelė dalis pacientų dešimtmečiais laikomų unipoliškai depresiškais galiausiai patiria hipomanijos, manijos arba mišrų epizodą (Angst, 2006).

Atidi pacientų, turinčių DDE apklausa apie buvusią maniją ir hipomaniją yra labai svarbi. Nors DDE bipolinis pobūdis yra akivaizdus, jei pacientas yra patyręs manijos epizodą, sveikatos specialistai paprastai yra mažiau atidūs išsiaiškinant patirtus spontaniškus hipomanijos ir „su gydymu susijusios“ patirtos hipomanijos epizodus. Daug dėmesio skiriama šeiminei bipolinio sutrikimo istorijai, ankstyvai ligos pradžia (Benazzi ir Akiskal, 2008), unipolinei didžiajai depresijai su sujaudinimu (Akiskal ir kt. 2005) ir kitiems neryškiems bipolinio spektro sutrikimų simptomams (Ghaemi ir kt., 2002).

Pacientai su galimo bipoliškumo požymiais depresijos epizodo metu yra ne tik ypač jautrūs afekto inversijai, bet gali būti labiau linkę į atsparumą antidepresantams (O'Donovan kt., 2008). Šiame tyrime beveik visi antidepresantams atsparūs depresija sergantys pacientai (ir tie, kurie linkę į savižudybę, skiriant antidepresantų monoterapiją) buvo tarp prebipoline depresija sergančių pacientų, palyginus su grynai unipoline depresija sergančiais pacientais. Panašius rezultatus paskelbė Woo ir kt. (2008).

Galimai nepakankamas gydymas antidepresantų monoterapija šiais atvejais gali sukelti tiek trumpalaikių, tiek ilgalaikių rezultatų pablogėjimą, įskaitant savižudišką elgesį kaip depresijos pablogėjimo pasekmę (Rihmer ir Akiskal, 2006). Atsižvelgiant į tai, nenuostabu, kad ypač nepilnamečiai, sergantys depresija yra pažeidžiamiausi „antidepresantų sukeltam“ savižudiškam elgesiui, nes ankstyva ligos pradžia yra vienas geriausių didžiosios depresijos bipoliškumo rodiklių.

Iki šiol buvo manoma, kad unipolinės depresijos gydymo įrodymus galima pritaikyti bipoliniam sindromui. Tai buvo grindžiama ūmine simptomatika, kuri yra beveik neatskiriama. Tačiau nuo pirmojo šių Gairių leidimo 2002 m. (Grunze ir kt., 2002), žymiai padaugėjo turimų įrodymų dėl skirtingų vaistų bipolinei depresijai gydyti ir skirtumai buvo pateikti.

METODAI

Pagrindinis dėmesys šiose Gairėse skiriamas farmakologiniam gydymui. Kiti patys geriausi fiziniai gydymo būdai ir psichoterapija bus trumpai apžvelgti, tačiau šių gydymo būdų įrodymais pagrįsta apžvalga yra už šio darbo taikymo srities. Nors autoriai žino, kad bipolinis sutrikimas yra nepastovi būseną, kurioje taip pat gali sutapti skirtingų nuotaikos polių simptomai (mišri manija ir mišri depresija), Gairės suskirstytos į klasikines kategorijas: ūminės bipolinės depresijos, ir manijos gydymo ir profilaktikos. Šiame straipsnyje daugiausia dėmesio skiriama suaugusiųjų bipolinės depresijos gydymui, nes, nepaisant aiškaus klinikinio poreikio (Leverich ir kt., 2007), deja, trūksta vaikų ir paauglių gydymo rezultatų įrodymų. Tiek dėl aiškių ir visuotinai pripažintų diagnostikos kriterijų trūkumo, tiek dėl kontroliuojamųjų gydymo įrodymų stokos šios Gairės nedengs mišrių depresinių būsenų. Nėra aiškaus sutarimo, kur eina skiriamoji linija tarp to, ką kai kurie autoriai conceptualizuoja kaip bipolinę mišrią depresinę būseną, o kiti – unipolinę ažiutuotą depresiją, ypač kai tai liečia pakilios nuotaikos ir motorinio aktyvumo svarbą

(Maj ir kt., 2003; Benazzi, 2004a, b; Akiskal ir kt., 2005; Benazzi ir Akiskal, 2006). Tačiau gydytojai turėtų žinoti, kad depresija sergantys pacientai, galimai turintys manijos simptomų, kelia skirtingą iššūkį (Goldberg ir kt., 2009b) ir kai kurie medikamentai, pvz., antidepresantai, manoma, reikalauja atsargumo (Goldberg ir kt., 2007).

Mes taip pat negalime išskirti įrodymų tarp bipolinės depresijos su (arba be) psichozės simptomais gydymo. Deja, nėra kontroliuojamųjų tyrimų, kuriais remiantis būtų galima apsispręsti dėl medikamentinio bipolinės depresijos su psichozė gydymo.

Duomenų paieškos ir apžvalgos, rekomendacijų teikimo metodai yra tie patys, kurie aprašyti *WFSBP* ūminės manijos gydymo gairėse (Grunze ir kt., 2009). Tiems skaitytojams, kurie nesusipažinę su Manijos gairėmis, mes apibendrinsime šiuos metodus kituose skirsniuose.

Duomenys, naudoti rengiant šias Rekomendacijas, paimti iš *MEDLINE* ir *EMBASE* duomenų bazių, Mokslinio tinklo (ang. *Web of Science (ISI)*) Mokslinio citavimo indekso (ang. *Science citation index*) (visi iki 2008 m. rugsėjo), svarbiausių pastarojo meto konferencijų. Siekiant užtikrinti duomenų visavertiskumą, mes taip pat atsižvelgėme į įvairias nacionalines ir tarptautines gydymo gaires, konsensuso pareiškimus ir išsamias apžvalgas (Zarin ir kt., 2002; Licht ir kt. 2003; konsultavomės su Karališkosios Australijos ir Naujosios Zelandijos Psichiatrų kolegijos Bipolinio sutrikimo klinikinės praktikos Gairių rengimo grupe, 2004; Nacionalinis bendradarbiavimo psichinės sveikatos centras, 2006; Yatham ir kt., 2006; Sartorius ir kt., 2007; Fountoulakis ir kt., 2008; Goodwin ir kt., 2008; Jon ir kt., 2008; Kasper ir kt., 2008; Nolen ir kt., 2008). Keletas papildomų tyrimų buvo rasta vadovėliuose. www.clinicaltrials.gov buvo patikrinta dėl nepaskelbtų tyrimų.

Metaanalizių rezultatai buvo naudojami kaip antrinis įrodymų šaltinis, jei nebuvo kontroliuojamųjų tyrimų arba tyrimų įrodymai buvo prieštaringi.

Metaanalizės dažnai sugrupuoja įvairius medikamentus į vieną grupę, nors pavieniai medikamentai gali būti gana skirtingo veikimo būdo. Be to, jos gali turėti metodinių trūkumų, kurių išvados mažiau patikimos nei originaliųjų tyrimų (Anderson, 2000; Bandelow ir kt., 2008). Yra keletas bipolinės depresijos metaanalizių (pvz., Gijsman ir kt., 2004), o rezultatai ir išvados gali būti skirtingi dėl metodologinių problemų (Fetter ir Askland, 2005; Ghaemi ir Goodwin, 2005; Hirschfeld ir kt., 2005). Metaanalizės gali padidinti silpnų duomenų reikšmę, pvz., lamotrigino atveju (Geddes ir kt., 2009).

Siekdami suvienodintos ir, šios Darbo grupės nuomone, tinkamos įrodymų klasifikacijos, mes pritaikėme tą pačią įrodymų ir rekomendacijų lygio hierarchiją, kuri neseniai buvo panaudota kitose *WFSBP* gairėse (Bandelow ir kt., 2008; Grunze ir kt. 2009) (2 lentelė). Priklausomai nuo teigiamų tyrimų skaičiaus ir neigiamų įrodymų nebuvimo ar buvimo, gali būti priskirtos įvairios veiksmingumo įrodymų kategorijos. Idealiu atveju turi būti įrodytas medikamento veiksmingumas dvigubai akluose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, siekiant rekomendacijos su dideliu pasitikėjimu (įrodymai lygis (I) A arba B, rekomendacijų lygis 1–3); tačiau, kaip ištirta vėliau, šie griežti kriterijai gali būti netinkami dėl patikimų bipolinės depresijos įrodymų trūkumo. Taip pat buvo skiriamas „įrodymų trūkumas“ (nėra tyrimų, įrodančių

Gydymo rekomendacijos

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

Įrodymų lygis	Aprašymas
A	Kontroliuojamų tyrimų įrodymas remiasi: Dviem arba daugiau dvigubai aklais paralelinių grupių atsitiktinių imčių tyrimais (AIT), kurie parodė pranašumą prieš placebo (arba psichoterapijos studijų atveju, pranašumą prieš „psichologinį placebo“ 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 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 parodė ne mažesnę poveikį nei lyginamasis standartinis gydymas. Tyrimai turi atitikti nustatytus metodologinius standartus. Sprendimas remiasi pirmiausiai veiksmingumo matu.
B	Kontroliuojamų tyrimų ribotas teigiamas įrodymas remiasi: Vienu arba daugiau AIT, kurie parodė pranašumą prieš placebo (arba psichoterapijos studijų atveju pranašumą prieš „psichologinį placebo“) <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 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 kontroliuojamu palyginimu su standartiniu gydymu, kuris parodė ne mažesnę tiriamojo vaisto poveikį
C	Nekontroliuojamų tyrimų įrodymai arba klinikiniai atvejai, ekspertų nuomonės
C1	Nekontroliuojami tyrimai 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 negatyvių kontroliuojamų tyrimų.
C2	Klinikiniai atvejai remiasi: vienu arba daugiau teigiamų klinikinų atvejų <i>ir</i> nėra negatyvių kontroliuojamų tyrimų.
C3	Remiasi srities arba klinikinės patirties ekspertų nuomone
D	Prieštaringi rezultatai Teigiami AIT persveriami arba lygūs pagal skaičių su neigiamais tyrimais
E	Neigiamas įrodymas Dauguma AIT arba apžvalginių tyrimų parodė, kad vaistas nėra pranašesnis už placebo (arba psichoterapijos studijų atveju pranašumą prieš „psichologinį placebo“) arba turi mažesnę poveikį lyginant su lyginamuoju gydymu.
F	Stinga įrodymų Stinga tinkamų veiksmingumą ar neveiksmingumą įrodančių tyrimų.
Rekomendacijų lygis (RL)	Remiasi
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

veiksmingumą arba neveiksmingumą) ir „neigiami įrodymai“ (dauguma kontroliuojamųjų tyrimų nerodo pranašumo lyginant su placebo arba palyginamuoju vaistu). Kai trūksta įrodymų, vaistas su galimai teigiamu veikimo mechanizmu, vis dar pagrįstai gali būti skiriamas pacientui, kuris nereaguoja į standartinį gydymą. Rekomendacijos buvo sudarytos iš įrodymų lygio (IL) ir iš papildomų aspektų, pvz., saugumas, toleravimas ir galima sąveika. Rekomendacijų lygis nepilnai atspindi tai, kas suprantama kaip „veiksmingumas“. Klinikinių veiksmingumą sudaro veiksmingumas optimaliomis sąlygomis, saugumas, toleravimas ir gydymo laikymasis (Liebermanas ir kt., 2005). Kadangi mes neturime patikimų duomenų apie daugumos minėtų vaistų gydymo laikymąsi, bet koks pareiškimas dėl klinikinio veiksmingumo turi iš dalies remtis prielaidomis.

Rekomendacijų lygiai (RL) gali paprastai būti vertinami kaip etapai: 1 etapas būtų vaisto su RL 1 skyrimas. Jeigu toks gydymas nesėkmingas, idealiu atveju visi kiti 1 lygio variantai turėtų būti išbandyti prieš pereinant prie gydymo su RL 2, tada 3, 4 ir 5. Kai kuriais atvejais, pvz., RL 1 ir RL 2 derinys gali būti išbandytas vietoje dviejų RL 1 derinio, pvz., taktikos parinkimo atvejais. Bipolinės depresijos gydymo atveju pagrindiniai vaistai gali būti su žemu RL, pvz., 5, nes RL 1 ir 2 vaistų pasirinkimas yra gana ribotas ir kiekvienam pacientui turi būti skiriamas individualiai. Be to, nevienoda studijų kokybė gali iš esmės turėti įtakos IL ir iš jo kilusių RL ir net atrodyti prieštarą klinicinei patirčiai (žr. Valproatus).

Bendra problema, apžvelgiant tyrimus, yra tinkamos dozės parinkimas. Keleto vaistų, dozės ir atsako ryšys yra žinomas (ypač iš unipolinės depresijos tyrimų). Patvirtinti vaistai, kurie vartojami kaip vidiniai lyginamieji vaistai, trijų grupių tyrimuose gali būti skiriami mažomis dozėmis, nes rėmėjui nenaudinga, jei jie bus pranašesni už tiriamąjį vaistą. Šių nors ir kontroliuojamųjų įrodymų panaudojimas nepagrįstai gali nuteikti prieš patvirtintą vaistą, kaip tai galėjo būti dviejų „EMBOLDEN“ tyrimų atveju, vartojant paroksetiną (Young ir kt., 2008) ir litį (McElroy ir kt., 2008) atitinkamai, kaip lyginamąjį vaistą.

WFSBP gairių serija, įskaitant Bipolinio sutrikimo gydymo gaires, apžvelgia ūminio ir ilgalaikio gydymo klausimus atskirai. Gairės neatsižvelgia į ilgalaikį veiksmingumą skiriant trumpalaikį gydymą. Šis metodas gali būti tinkamas ūminėms medicininėms būsenoms gydyti, bet WFSBP Bipolinio sutrikimo Darbo grupė vis dar neišsiaiškino, ar „epizodinis“ gydymo metodas yra tikrai geriausias gydymo būdas sutrikimo, kuriam būdingi ilgalaikiai simptomai. Ši dilema akivaizdžiausia ličio atveju: ūminės fazės gydymo duomenys nėra patikimi aukštesniam nei IL „D“, tačiau, atsižvelgiant į ilgalaikį gydymą, įskaitant savižudybės riziką, litis būtų aiškiai patekęs į aukštesnę kategoriją (Müller-Oerlinghausen ir kt., 2006; Young ir Newham, 2006).

Mes neatsižvelgiame į tiesiogines ar netiesiogines gydymo išlaidas, nes šios labai skiriasi įvairiose sveikatos priežiūros sistemose. Be to, kai kurie iš vaistų, rekomenduojami šiose Gairėse, nepatvirtinti bipolinės depresijos gydymui, ypač jei jie buvo kuriami pastaruoju metu. Kadangi nacionalinių reguliavimo institucijų patvirtinimas taip pat priklauso nuo įvairių veiksnių, įskaitant rėmėjo komercinį susidomėjimą (arba jo nebuvimą), šios Gairės išimtinai remiasi turimais įrodymais, o ne rinkodaros leidimais.

Daugumos ūminės bipolinės depresijos AIT trukmė – 6–8 savaitės. Tik visai neseniai dvigubai akli tęstiniai laikotarpiai buvo įtraukti į protokolus. Todėl dėl santykinio duomenų trūkumo kliniškai svarbus poveikio palaikymo klausimas negali būti laikomas vienas pagrindinių veiksmingumo kriterijų, bet gali būti papildomu argumentu parenkant panašiai veiksmingą vaistą.

Kitas neišspręstas klausimas – tinkamos bipolinės depresijos vertinimo skalės pasirinkimas (Möller 2009). Anksčiau atliktuose tyrimuose paprastai buvo naudota Hamiltono depresijos vertinimo skalė (HAMD; Hamiltonas, 1967), arba jo 17 ir 21 klausimų versijos, naujausiuose tyrimuose renkama Montgomery-Asbergo depresijos vertinimo skalė (MADRS; Montgomery ir Asberg, 1979). Yra nežymių skirtumų tarp šių skalių ir atrodo, nė viena iš šių skalių tinkamai neįvertina dažniausius bipolinės nei unipolinės depresijos simptomus, tokius kaip, letargiją, nuotaikos labilumą ir psichomotorinius sutrikimus. Rečiau naudojamos skalės bipolinės depresijos tyrimuose yra Depresijos simptomų klausimynas (IDS, Rush ir kt., 1986), Beko depresijos klausimynas (BDI; Beck ir kt., 1961) ir Bech-Rafaelseno melancholijos skalė (MES) (Bech, 2002). Problema, kuri dažnai neįvertinama – turimų vertinimo skalių atitikimas unidimensiškumo kriterijams pagal atsako teorijos analizę (Licht ir kt., 2005). Iš vertinimo skalių tik MES atitinka šiuos kriterijus. Toks vertinimo skalių heterogeniškumas pirminėms baigtims gali turėti įtakos tyrimo rezultatams, pvz., kaip buvo pastebėta viename lamotrigino tyrime (Calabrese ir kt. 1999a). Reguliavimo institucijos gali reikalauti ateities tyrimuose naudoti specifiskesnes vertinimo skales kaip Bipolinės depresijos vertinimo skalę (Berk ir kt., 2007).

Darbo grupė žino šioms Gairėms būdingus ribotumus. Kai mes atsižvelgiame į neigiamus įrodymus, pasikliauname tokių įrodymų paskelbimu arba pristatymu, arba tyrimo rėmėjo noru teikti tokią informaciją. Todėl tokia informacija ne visada išsami ir tais atvejais, kai informacija ribota, tai gali šališkai paveikti vaisto veiksmingumo įrodymus. Tačiau tokia šališkumo galimybė buvo kiek įmanoma sumažinta, tikrinant www.clinicaltrials.gov, deja, to negalima pritaikyti tyrimams, atliktiems anksčiau, dar prieš šios svetainės sukūrimą. 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, visos rekomendacijos teikia ekspertai, kurie gali stengtis būti kuo objektyvesniais, bet vis tiek gali būti paveikti savo individualių išankstinių nuostatų arba nuomonių už ar prieš vienokį ar kitokį pasirinkimą. Todėl nė viena rekomendacijų apžvalga ar Gairės savaime negali būti galutinis įrodymų šaltinis, tačiau jie turėtų nukreipti skaitytojus į originalias publikacijas ir kartu skatinti gilinti savo žinių bazę.

Pagrindinis bet kurių Gairių ribotumas yra įrodymų ribotumas. Tam tikra papildoma problema – taikyti placebo depresijos tyrimuose, o tie tyrimai, kurie buvo atlikti palyginti neseniai, linkę turėti aukštesnį atsako į placebo dažnį. Reikalingus išteklius tinkamai atlikti tyrimus turi tik farmacijos pramonė, kuri iki šiol buvo mažai suinteresuota tirti bipolinę depresiją. Be to, vienas svarbiausių klinikinų klausimų, į kurį negalima atsakyti patikimais įrodymais – ką daryti, kai bet koks pirmojo pasirinkimo vaistas yra neveiksmingas, kas atsitinka nemažos dalies atveju. Kai kurie tyrimai, pvz., Sistemini

bipolinio sutrikimo gydymo sustiprinimo programa (STEP-BD; Sachs ir kt., 2003) bandė sukurti tokius algoritmus, tačiau rezultatai nėra galutiniai ir negali padengti didelę gydymo galimybių įvairovę (Nierenberg ir kt., 2006). Ypač trūksta sistemingų bipolinės depresijos tyrimų, kurie galėtų padėti gydytojui apsispręsti, kada keisti vaistus. Atsižvelgdama į kitų daugiau specifiskesnių įrodymų nebuvimą, Darbo grupė siūlo apsvarstyti keturių savaitių intervalus skirtingiems gydymo žingsniams. Su dabartiniu žinių lygiu mes 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 PBPDF bipolinio sutrikimo gydymo rengimo Darbo grupės nariams pastaboms ir papildymams, atsižvelgiant į specifinius gydymo savitumus jų šalyse. Antrasis variantas pataisytas, atsižvelgiant į atitinkamas rekomendacijas, buvo išsiųstas visiems Darbo grupės nariams ir papildomai visiems 63 nacionalinių draugijų-narių prezidentams galutiniam patvirtinimui.

BIPOLINĖS DEPRESIJOS ŪMINĖS FAZĖS GYDYMAS

Apžvalga

Pradedant bipolinės depresijos gydymą, taikomi kai kurie bendrieji principai, kaip nurodyta Kanados gairėse (Yatham ir kt., 2006) ir jų naujausiame atnaujintame variante (Yatham ir kt., 2009):

- Įvertinti saugumą, funkcionavimą.
- Nustatyti gydymo pobūdį (stacionarinis, ambulatorinis).
- Atmesti medicininės priežastis.
- Nutraukti kofeino, alkoholio ir nelegalių medžiagų vartojimą.
- Apsvarstyti elgesio strategijas, ritmus, psichoedukaciją.

Kanados gairės kaip pagrindinę taisyklę taip pat rekomenduoja nutraukti antidepresantus; tačiau antidepresantų poveikis, gydant bipolinę depresiją, išlieka prieštaringas ir bus aptartas išsamiau susijusiame skyriuje. Kliniškai antidepresantų vartojimas ypač taikant kompleksinį gydymą vis dar plačiai paplitęs, galbūt, tai atspindi dabartinę kontroversiją, turimus ribotus duomenis (Vieta, 2008) ir praktiškos alternatyvos trūkumą (Ghaemi ir kt., 2006a).

Būtina atsižvelgti į ankstesnio depresijos gydymo savitumus, jei tokių buvo prieš pradėdant naują gydymą. Ankstesnis atsakas į vaistą yra vienas stipriausių gydymo sėkmės prognozės veiksnių. Be to, kai kurie vaistai gali būti atmesti dėl ankstesnio atsako nebuvimo arba tolerancijos problemų.

Ličio vartojimas remiasi senais nepatikimais klinikinių tyrimų įrodymais su nedidele imtimi ir išskirtiniu dizainu (Bhagwagar ir Goodwin, 2002). Naujausi kontroliuojamieji didelės imties tyrimai negalėjo įrodyti skirtumo tarp mažo ličio kiekio kraujo serume ir placebo (Young ir kt., 2008) (IL D, RL 5). Nepaisant to, paprastai rekomenduojama sergančiam bipoline depresija, kuris jau gydomas ličiu, padidinti dozę iki maksimalios toleruojamos dozės, bet tuo pačiu metu išlikti pasiektame terapiniame intervale. Ši rekomendacija netiesiogiai gauta iš tyrimo rezultatų post-hoc analizės

(Nemeroff ir kt., 2001), bet daugiausia remiasi klinicine patirtimi ir iš dalies yra „atsargaus laukimo“ variantas (IL C3, RL 4). Kita vertus, ši strategija iki tam tikro lygio paneigta neseniai atliktos analizės, kuri parodė, kad didelis ličio serumo kiekis yra susijęs su padidėjusiu bipolinės depresijos atkryčiu (Severus ir kt., 2009).

Maksimalus vieno medikamento privalumų panaudojimas sumažina kelių kartu vartojamų medikamentų šalutinių reiškinių galimybę ir padeda lengviau nustatyti šio medikamento veiksmingumą. Tik keli tyrimai nagrinėjo kompleksinės farmakoterapijos vaidmenį, kai gydymas monoterapija nesėkmingas. Remiantis vieno tokio tyrimo rezultatais, (van der Loos ir kt., 2009), lamotriginas gali būti skiriamas, kai ličio optimizavimas yra nesėkmingas (IL B, RL 3). Kiti variantai su žemesniu įrodymų lygiu apima atipinių antipsichotikų vartojimą su ličiu arba kitas strategijas.

Nuo ankstesnės šių Gairių versijos 2002 m., du atipiniai antipsichotikai pasirodė kaip nauja bipolinės depresijos gydymo galimybė. Pradinis negydytų pacientų bipolinės depresijos (tiek I, tiek II tipo bipolinio sutrikimo) gydymas gali būti kvetiapino monoterapija, o tai pagrindžiama didelės imties, daugiacentrių, placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų išvadomis (Calabrese ir kt., 2005; Thase ir kt., 2006; McElroy ir kt., 2008; Young ir kt., 2008) (IL, RL1), arba kvetiapino pridedimas prie esamo gydymo (IL C1, RL4) (Sokolski ir Denson, 2003; Suppes ir kt., 2007), vartojant tiek greito atpalaidavimo, tiek prailginto atpalaidavimo formas.

Olanzapinas (šiek tiek veiksmingas savaime) yra dar vienas variantas, ypač derinyje su fluoksetinu (OFD). Šis derinys buvo patvirtintas ir parduodamas kaip fiksuotos dozės tabletės JAV. Jo veiksmingumas įrodytas vienu placebo kontroliuojamuoju tyrimu (Tohen ir kt., 2003) ir vienu palyginimu su lamotriginu (Brown ir kt., 2006) (IL B, RL 3). Tačiau pastarojo tyrimo interpretacija yra sudėtinga, nes išlieka abejonių, ar lamotriginas gali būti laikomas kaip standartinis bipolinės depresijos lyginamasis vaistas.

Iš kitų nemedikamentinių gydymo metodų, ETT taip pat pagrįstas pasirinkimas (IL C1, RL4), ypač pacientams, sergantiems labai sunkia depresija, turintiems didelę savižudybės riziką, su katatoniniais simptomais arba psichoze (Valenti ir kt., 2007). ETT taip pat gali būti naudojama sunkiai depresijai gydyti nėštumo laikotarpiu. Pasikartojanti transkranialinė magnetinė stimuliacija (pTMS) (Nahas ir kt., 2003) ir klajoklio nervo stimuliacija (KNS) (Goodnick ir kt., 2001) iki šiol parodė tik nedidelę naudą (IL F).

Tam tikros psichoterapijos rūšys taip pat gali būti naudingos kaip papildomas gydymas prie farmakoterapijos (Vieta, 2005). Sisteminio bipolinio sutrikimo gydymo vertinimo programos rezultatai parodė, kad tarpasmeninė ir socialinių ritmų terapija, KET ir į šeimą orientuota terapija taip pat gali pagreitinti pasveikimą, kai taikomi kartu su farmakoterapija, gydant tiek I, tiek II tipo bipolinio sutrikimo depresijos epizodą (Miklowitz ir Otto, 2007; Miklowitz ir kt., 2007) (IL, RL 1).

Taigi, nėra pirmojo pasirinkimo bipolinei depresijai gydyti, kuris parodytų pagrįstus privalumus.

Antidepresantai

Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis. Antidepresantai dažnai vartojami bipolinei depresijai gydyti (Simon ir kt., 2004), bent jau kaip kompleksinio gydymo dalis, ir depresijos

sunkumas koreliuoja su antidepresantų vartojimu kaip kompleksinio gydymo dalimi (Goldberg ir kt., 2009a). Atviri tyrimai rodo, kad tai, kas yra veiksminga, gydant unipolinės depresijos ūminę fazę, labai tikėtina bus veiksminga ir bipolinei depresijai. Yra patikimų triciklių antidepresantų veiksmingumo įrodymų gydant unipolinę ir bipolinę depresiją, kurie gauti iš didelės imties retrospektyvios 2032 stacionariųjų pacientų, įtrauktų į tyrimą 1980-1992 m. Miuncheno universiteto Psichiatrijos klinikoje, analizės (Möller ir kt., 2001). Kai buvo palygintos reguliariai atliekamos klinikinės vertinimo skalės ir gydymo stacionare trukmė, nerasta skirtumų tarp unipoline ir bipoline depresija sergančių pacientų. Kiti atviri tyrimai taip pat rodo panašų antidepresantų veiksmingumą gydant unipoline ir bipoline depresija sergančius pacientus (Grunze, 2006).

Yra daugybė kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kurie remia kitų prieinamų antidepresantų veiksmingumą unipolinės depresijos simptomams gydyti (Sartorius ir kt., 2007). Tačiau tai tinka tik unipolinei depresijai gydyti. Bipoliškumas, deja, per pastaruosius du dešimtmečius buvo atmetimo kriterijus daugelio antidepresantų tyrimuose (Möller ir kt., 2006).

Neseniai buvo suabejota antidepresantų veiksmingumu gydant lengvesnes unipolinės depresijos formas, taip pat ir gydant paauglius. Depresijos sunkumas yra svarbus nustatant arba patikslinant antidepresantų poveikį (Kirsch ir kt., 2008, taip pat McAllister-Williams, 2008; Möller 2008). Bridge ir kt. vaikų tyrimas (Bridge ir kt., 2009) patvirtina šį teiginį, kaip ir lamotrigino metaanalizė (Geddes ir kt., 2009) (žr. sk. lamotriginas). Deja, daugumos antidepresantų tyrimų imtis yra per maža, kad būtų galima atskirai analizuoti atsaką priklausomai nuo depresijos sunkumo.

Antidepresantų, kaip vaistų grupės, antidepresinio poveikio bipolinei depresijai kontroliuojamųjų tyrimų įrodymai nėra galutiniai (Vieta, 2008). Turimi įrodymai išdėstyti žemiau, o susiję antidepresantų monoterapijos ir kompleksinio gydymo I ir RL pateikiami 3 lentelėje.

Keletas mažos imties kontroliuojamųjų tyrimų palaiko deprenilio (Mendlewicz ir Youdim, 1980), tranilcipromino (Himmelhoch ir kt., 1982; Nolen ir kt., 2007), imipramino ir fluoksetino (Cohn ir kt., 1989) vartojimą. Kartu su tyrimu, nagrinėjančiu olanzapino ir fluoksetino derinio poveikį (OFD) (Tohen ir kt., 2003), šie tyrimai, išskyrus Nolen ir kt. tyrimą (2007), taip pat buvo įtraukti į metaanalizę, kuri parodė teigiamą antidepresantų, kaip vaistų grupės poveikį bipolinei depresijai (Gijsman ir kt., 2004); tačiau šios metaanalizės (kuri skiria dėmesį trumpalaikiam poveikiui) išvados buvo kritikuojamos dėl ilgalaikio antidepresantų vartojimo žalos neatpažinimo (Fetter ir Askland, 2005; Ghaemi ir Goodwin, 2005; Hirschfeld ir kt., 2005). Ypatinga problema yra nedidelis skaičius bipolinės depresijos monoterapijos tyrimų. Tokie tyrimai gali būti neigiami, kai vertinami vieni, ir teigiami, kai vertinami kaip dalis, bandant apibendrinti visus turimus duomenis. Sutariama, kad įrodymų nepakanka ir tyrimų interpretacija atitinkamai turi mažiau ribotumą, nei tais atvejais, jei įrodymai būtų labai aiškūs.

Imipramino vartojimas nepalaikomas, atsižvelgiant į nesėkmingą kompleksinio gydymo su ličiu klinikinį tyrimą, kai ličio kiekis didelis, tačiau, esant mažesniai ličio kiekiui, imipraminas gali būti šiek tiek naudingas (Nemeroff ir kt., 2001). Bipolinės depresijos monoterapija paroksetinu nepasirodė

pranašesnė už placebo (McElroy ir kt., 2008), prieštaringi rezultatai gauti dviejuose placebo kontroliuojamuosiuose kompleksinio gydymo su ličiu tyrimuose (Nemeroff ir kt., 2001; Sachs ir kt., 2007), kur viename tyrimo (Nemeroff ir kt., 2001) paroksetinas buvo pranašesnis už placebo pacientams, kuriems ličio koncentracija buvo mažesnė, ir galimai veiksmingas dviejuose kompleksinio gydymo lyginamuosiuose tyrimuose (Young ir kt., 2000; Vieta ir kt., 2002). Bupropiono veiksmingumas panašus: riboti įrodymai iš mažos imties dvigubai aklų lyginamųjų tyrimų su dezimipraminu (Sachs ir kt., 1994) ir topiramatu (McIntyre ir kt., 2002), tačiau didesnės imties placebo kontroliuojamuose kombinuoto gydymo su nuotaikos stabilizatoriais tyrimuose jis neturėjo jokio papildomo poveikio (Sachs ir kt., 2007). Citalopramas pasirodė veiksmingas mažos imties lyginamajame tyrimo (Schaffer ir kt., 2006), tačiau lyginamojo vaisto pasirinkimas galiausiai padarė tyrimą neįtikinamu. Vienas didelės imties tyrimas pacientų subgrupėje parodė teigiamą poveikį, skiriant sertralina, bupropioną arba venlafaksiną papildomai, bet placebo, kaip palyginimo, nebuvimas reiškia, kad naudos dydis negali būti galutinai įvertintas (Post ir kt., 2003; Leverich ir kt., 2006).

Tikriausiai geriausi teigiami įrodymai yra tik skiriant fluoksetiną. Be mažesnės imties minėtų tyrimų fluoksetinas taip pat buvo veiksmingas placebo kontroliuojame Cohn ir kt. (1989) tyrimo. Vien šis tyrimas negali būti laikomas aukštu fluoksetino monoterapijos įvertinimu, nes 22 iš 89 pacientų šio tyrimo metu buvo taip pat gydomi ličiu, kuris, beje, neturėjo jokių veiksmingumo požymių monoterapijos tyrimo (McElroy ir kt., 2008). Patikimų įrodymų gauta iš kito tyrimo: fluoksetino derinys su olanzapinu buvo žymiai veiksmingesnis nei olanzapino monoterapija ir placebo tyrimo su pakankama galia (Tohen ir kt., 2003), ir išliko toks veiksmingas be gydymo metu atsirandančios padidėjusio afekto inversijos dažnio per 24 atviro tyrimo savaites (Corya ir kt., 2006). Be to, ūmiuoju laikotarpiu GAAI rizika į maniją ar hipomaniją nebuvo didesnė pacientams, gydytiems fluoksetino ir olanzapino deriniu, lyginant su placebo (Keck ir kt., 2005).

Du naujausi tyrimai, kurie tikriausiai turi sudėtingesnę metodologiją ir pakankamą tiriamųjų skaičių, nenustatė antidepresantų veiksmingumo bipolinei depresijai gydyti. Paroksetinas buvo vartojamas kaip vidinis lyginamasis vaistas tyrimo, skirtame įrodyti kvetiapino veiksmingumą bipolinei depresijai gydyti. Paroksetino monoterapija nebuvo pranašesnė už placebo po aštuonių savaičių, tik sumažino nerimo simptomus (McElroy ir kt., 2008). Viena iš kritinių šio tyrimo pastabų yra palyginti mažos paroksetino dozės (20 mg per dieną), kai kliniškai veiksmingos dozės unipolinei depresijai gydyti yra 30–40 mg/d. (Dunner ir Dunbar, 1992; Möller ir kt., 1993).

Paroksetinas (20–40 mg, vidutinė dozė – 30 mg) ir bupropionas (150–300 mg, vidutinė dozė – 300 mg) taip pat buvo tiriami kaip papildomi vaistai prie nuotaiką stabilizuojamųjų vaistų gydant I ir II tipo bipoline depresija sergančius pacientus. Šis tyrimas buvo STEP-BD programos dalis (Sachs ir kt., 2003). Pagrindine baigtimi, t. y. patvaria remisija, kuri apibrėžiama ne mažiau kaip aštuonios iš eilės eutimijos savaitės (ne daugiau nei su dviem depresijos arba su dviem manijos simptomais), litis arba valproatai + placebo ir litis arba valproatai + antidepresantas statistiškai

Gydymo rekomendacijos

3 lentelė. Ūminės I tipo bipolinės depresijos farmakologinių ir fizinių gydymo metodu įrodymų lygis (IL) ir rekomendacijų lygis (RG) (abėcėlės tvarka kiekvienam įrodymų lygiui)

Medikamentas	Įrodymų lygis (IL)	Rekomendacijų lygis (RL)	Kritiniai komentarai ir nuorodos	Dozės ribos ir maksimalios dozės, naudojamos tyrimuose
Monoterapija				
Kvetiapinas	A	1	(Young ir kt. 2008; McElroy ir kt. 2008; Suppes 2008; Thase ir kt. 2006; Calabrese ir kt. 2005)	300-600 mg
Fluoksetinas ¹	B	3	(Cohn ir kt. 1989; Tohen ir kt. 2003) GAAI dažnis nepadidėjęs taikant kartu su antimaniakiniu vaistu, bet neišskus monoterapijos atveju	20-50 mg
Lamotriginas	B	3	(Calabrese ir kt. 2008; Brown ir kt. 2008; Geddes ir kt. 2009; Frye ir kt. 2000; van der Loos ir kt. 2009)	50-200 mg
Olanzapinas	B	3	(Tohen ir kt. 2003)	5-20 mg
Valproatai	B	3	(Davis ir kt. 2005; Ghaemi ir kt. 2007; Sachs ir kt. 2002)	Serumo koncentracija 70-90 mg/l
Karbamazepinas	D	5	(Ballenger 1988; Small 1990; Zhang ir kt. 2007)	600-1200 mg (serumo koncentracija 4-15 mg/l)
Litis	D ²	5	(Young ir kt. 2008; Zornberg ir Pope 1993)	600-1200 mg (serumo koncentracija 0,8-1,3 mEq/l. Neigiamame tyrime, vidutinė koncentracija buvo 0,61 mEq/l)
Paroksetinas	E ³	-	(McElroy ir kt. 2008)	20 mg
Aripiprazolis	E	-	(Thase ir kt. 2008)	15-30 mg
Ziprazidonas	E	-	(Sachs ir kt. 2009)	80-160 mg
Kombinuotas gydymas ar augmentuotas gydymas				
OFD	B	3	(Tohen ir kt. 2003; Brown ir kt. 2006)	6-12 mg olanzapino ir 25-50 mg fluoksetino
Lamotriginas + litis	B	3	(Van der Loos ir kt. 2009)	Lamotriginas: iki 200 mg/d
Modafinilas + skiriamas gydymas	B	3	(Frye ir kt. 2007)	Modafinilas: 100-200 mg
N-acetilcisteinas + litis ar valproatai	B	3	(Berk ir kt. 2008).	N-acetilcisteinas: 2 g
LLKP + karbamazepinas	B	3	(Zhang ir kt. 2007)	LLKP: 36 g/d
Sertralinas + litis ar valproatai	C1	4	(Leverich ir kt. 2006)	Sertralinas: 50- 200 mg
Tranilciprominas + skiriamas gydymas	C1	4	(Himmelhoch ir kt. 1991; Nolen ir kt. 2007)	Tranilciprominas iki 100 mg
Venlafaksinas + litis ar valproatai	C1	4	(Post ir kt. 2006; Vieta ir kt. 2002) ir įrodymai iš II tipo bipolinio sutrikimo tyrimų (Amsterdam 1998; Amsterdam ir Garcia-Espana 2000); gali padidinti GAAI riziką, gydant I tipo bipolinių sutrikimą	Venlafaksinas iki 375 mg/d
L-tiroksinas + skiriamas gydymas	C1	4	(Bauer ir kt. 1998; Bauer ir kt. 2005)	L-Tiroksinas: iki 450 mkg
Topiramatas + litis ar valproatai	C1	4	(McIntyre ir kt. 2002)	Topiramatas: 50-300 mg
Zonisamidas + litis ar valproatai	C1	4	(McElroy ir kt. 2005; Baldassano ir kt. 2004; Wilson ir Findling 2007; Ghaemi ir kt. 2006b)	Zonisamidas: 100-500 mg
Imipraminas + litis	D	5	(Nemeroff ir kt. 2001; Cohn ir kt. 1989; Silverstone 2001)	Imipraminas: 50-150 mg
Inozitolis + litis ar valproatai	D	5	(Evins ir kt. 2006; Nierenberg ir kt. 2006)	Inozitolis: iki 22 g
Omega 3 riebalų rūgštis + litis ar valproatai	D	5	(Frangou ir kt. 2006; Keck ir kt. 2006)	EPA: 1-8 g
Paroksetinas + litis ar valproatai	D	5	(Nemeroff ir kt. 2001; Sachs ir kt. 2007; Vieta ir kt. 2002; Young ir kt. 2000)	Paroksetinas: 20-50 mg (Nemeroff ir kt. 2001)
Bupropionas + litis ar valproatai	D	5	(McIntyre ir kt. 2002; Sachs ir kt. 1994; Sachs ir kt. 2007; Leverich ir kt. 2006)	Bupropionas: 100-450 mg
Gabapentinas + skiriamas gydymas	D	5	(Frye ir kt. 2000; Carta ir kt. 2003)	Gabapentinas: iki 4800 mg
Fiziniai gydymo metodai				
Miego deprivacija + skiriamas gydymas	C1	4	(Riemann ir kt. 2002; Wu ir kt. 2009)	
ETT + skiriamas gydymas	C1	4	(Silverstone ir Silverstone 2004)	
pTMS + skiriamas gydymas	E	-	(Nahas ir kt. 2003)	
KNS + skiriamas gydymas	F	-	(Rush ir kt. 2000; Daban ir kt. 2008)	

¹Kai olanzapino monoterapija laikoma placebo Tohen ir kt. tyrime (2003 m.).

²"D" įvertinimas, daugiausia remiasi Young ir kt. tyrimu (2008), kur ličio koncentracija plazmoje buvo santykinai nedidelė. Jau esamo gydymo ličiu atveju, antidepresinis poveikis gali būti pasiektas didinant dozę iki didelės koncentracijos plazmoje (Nemeroff ir kt. 2001) (IL B, RL 3).

³Altshuler ir kt. tyrime (2009) paroksetinas buvo naudojamas potencialiai mažiau veiksminga doze 20 mg / parą

reikšmingai nesiskyrė. Nors pasirinktas kriterijus gali būti labai reikšmingas kliniškai, yra neaišku, kokio jis gali būti jautrumo, ir tai sunkina šio tyrimo ir tyrimų su „klasikine“ baigtimi, pvz., tam tikros depresijos vertinimo skalės balų sumažėjimu palyginimą. Be to, leidimas papildomai skirti antipsichotikus ir psichoterapiją, kuriuos gavo dauguma pacientų, galėjo sumažinti galimybę išaiškinti papildomą antidepresinio gydymo poveikį. Atsitiktinės atrankos metu pacientai jau buvo gydomi STEP-BD ribose vidutiniškai apie pusę metų ir turbūt nemažai pacientų galėjo nebūti atsako į kitus antidepresantus prieš atsitiktinę atranką. Beje, nežinomas skaičius pacientų šiame tyrime ir toliau vartojo savo ankstesnį antidepresantą per pirmąsias dvi dvigubai aklos antidepresanto ar placebo gydymo fazės savaites (nebuvo laikotarpio, kai pacientai negavo vaistų). Todėl STEP-BD tyrimo dizainas neleidžia daryti tvirtas išvadas apie antidepresantus, bipolinei depresijai gydyti.

Kokias išvadas galime padaryti iš šių naujausių tyrimų? Mes galime teigti, kad vien paroksetinas (20 mg/d) (McElroy ir kt., 2008) veiksmingumo kontroliuojamame bipolinės depresijos tyrime neįrodė. Paroksetino (20–40 mg/d.) ir ar bupropiono (150–300 mg/d.) skyrimas papildomai su nuotaikos stabilizatoriais (Sachs ir kt., 2007), taip pat neįrodė veiksmingumo, tačiau yra keletas metodologinių pastabų. Įdomiausia tai, kad paroksetinas ir bupropionas 12 - kos naujesnių antidepresantų gydymo, esant unipolinei depresijai, metaanalizėje (Cipriani ir kt., 2009) priklauso silpnųjų antidepresantų grupei. Šios analizės duomenimis, escitalopramas, venlafaksinas, sertralinas ir mirtazapinas yra tarpusavyje stipriausio veikimo, o kitos analizės duomenimis, vėl venlafaksinas ir escitalopramas, taip pat klomipraminas, buvo veiksmingesni už kitus antidepresantus (Montgomery ir kt., 2007). Deja, nė vienas iš jų nebuvo išbandytas bipolinei depresijai gydyti placebo kontroliuojamo dizaino tyrimu. Venlafaksino ir sertralino veiksmingumo duomenų, gydant bipolinį sutrikimą, yra mažiau (Post ir kt., 2006). Tačiau, atsižvelgiant į daugybę įvairių depresijos pasireiškimų, būtų naivu manyti, jog kiekvienas pateiktas antidepresantas panašiai veiksmingas visoms būklėms gydyti (Ayuso-Gutierrez, 2005). Todėl būtų tikslinga apžvelgti antidepresantus ne kaip vaistų grupę, bet kaip atskirus medikamentus (ir jų dozes), kai daromi pareiškimai apie jų veiksmingumą ir bipolinių pacientų GAAI dažnį.

Įrodymai dėl elgesio taktikos, kai ūminės fazės gydymas antidepresantu yra veiksmingas, taip pat prieštaringi. Keletas stebėsenos tyrimų, kurie sieja didesnį nuotaikos nestabilumą su ilgalaikiu antidepresantų vartojimu, gali būti neobjektyvūs dėl to, kad yra didesnė tikimybė, jog sunkiai sergantys pacientai bus gydomi antidepresantais (Goldberg ir kt., 2009a). Atviri (Altshuler ir kt., 2003a) ir kontroliuojami (Altshuler ir kt., 2009) duomenys iš Stanley fondo Bipolinio tinklo (SFBT, angl. *Stanley Foundation Bipolar Network, SFBN*) palaikytų antidepresanto pratęsimą kai kuriems pacientams. Abiejuose tyrimuose depresijos atkryčio rizika atrodo žymiai mažesnė pacientams, tęsiantiems AD vartojimą palyginus su pacientais, kurie nutraukė AD vartojimą po remisijos, be statistiškai reikšmingo skirtumo dėl manijos epizodo proveržio. Metaanalizė, paskelbta prieš SFBT kontroliuojamąjį tyrimą, negalėjo nustatyti AD pratęsimo naudos (Ghaemi ir kt., 2008b), tačiau dauguma anksčiau atliktų triciklio imipramino tyrimų ir

net trumpalaikiai duomenys rodo didesnę nuotaikos inversijos riziką, skiriant triciklius antidepresantus. Remiantis tik į tyrimais, kur imipraminas buvo skiriamas su ličiu, papildomos GAAI rizikos nebuvo nepastebėta. Taigi, gali būti labai svarbu įvertinti individualią paciento ligos istoriją ir nustatyti, ar jam yra padidėjusi GAAI rizika, ar jis anksčiau gerai toleravo į antidepresantus.

Saugumas, toleravimas ir praktiškumas. Saugumo ir šalutinio poveikio atžvilgiu naujesnės kartos antidepresantai, manoma, yra geriau toleruojami ir mažiau toksiški perdozavus (Lader, 1996; Barbey ir Roose, 1998; Frey ir kt., 2000; Peretti ir kt., 2000; taip pat Sartorius ir kt., 2007). Reikia pridurti, kad vis dėlto „Cochrane“ bibliotekos metaanalizė nustatė tik tendenciją, o ne didelį SSRI privalumą prieš TCA, kai buvo apžvelgtas unipolinių pacientų gydymo nutraukimo dažnis (Barbui ir kt. 2000). Gydymo laikymasis dažnai yra labai svarbus klausimas, ypač bipoliniams pacientams (Colom ir kt., 2000), todėl net geresnio toleravimo tendencija gali sudaryti palankias sąlygas naujos kartos antidepresantų vartojimui, jei kiti veiksmingumo kriterijai tam neprieštarautų.

FDA paskelbė įspėjimą dėl antidepresantų vartojimo ypač vaikų ir paauglių, taip pat ir visų amžiaus grupių tarpe (FDA Visuomenės sveikatos patarimai, 2004). Tai siejama su duomenimis, kurie rodo galimą ryšį tarp polinkio į savižudiškumą (svarstymus ir elgesį, bet ne pavykusią savižudybę) ir antidepresantų vartojimo. Tiek išsamesnė turimų duomenų apžvalga (Moller ir kt., 2008) tiek naujesni didesnės imties tyrimai, atrodo, nepalaiko šį teiginį (Simon ir kt., 2006) ir kaip tik savižudybių dažnis padidėjo tarp paauglių, nutraukusių antidepresantų vartojimą (Gibbons ir kt., 2007). Svarbu bipolinių pacientų atžvilgiu tai, kad didelės STEP-BD programos duomenys nerodo jokio padidėjusio polinkio į savižudybę gydant antidepresantais (Bauer ir kt., 2006).

Gydymo metu atsirandanti afekto inversija (GAAI). Šiame skyriuje pateikiama keletas bendrųjų minčių apie antidepresantų sąsają su GAAI, tačiau įvardyti riziką ir naudą kiekvienam pacientui išlieka labai svarbia klinicine užduotimi. Viena vertus, manijos epizodai gali kelti didelę naštą pacientui, jo profesinei veiklai ir šeiminiam gyvenimui. Kita vertus, nepakankamas depresijos gydymas gali labai sumažinti pacientų funkcinį pajėgumą ir padidinti savižudybės riziką.

Taigi, tiesioginis depresijos perėjimas į hipomaniją, maniją be simptomų („inversija“) buvo esminis apibrėžimas „folie a double forme“ pasiūlytas Baillargerio 1854 m. Paryžiuje. Inversija buvo aiškinama kaip reakcija į buvusią depresiją, pabrėžiant, kad inversija yra bipolinės eigos dalis (Pichot, 1995), dar gerokai iki pirmajam antidepresantui patekiant į rinką. Nuotaikos nestabilumas yra pagrindinis bipolinių sutrikimų požymis. Pavyzdžiui, yra įrodymų, kad antidepresantų nutraukimas taip pat gali sukelti manijos epizodą (Andrade, 2004).

Kur kas daugiau problemų yra aiškiai susijusių su antidepresantų įtraukimu į gydymo planą. Neseniai atlikta sisteminė apžvalga (Visser ir Van der Mast, 2005) nenustatė aiškaus ryšio tarp antidepresantų vartojimo ir afekto inversijos, o stebėsenos tyrimų rezultatai ir retrospektyviųjų tyrimų pranešimai skiriasi (Leverich ir kt., 2006; Karlsonas ir kt., 2007; Truman ir kt., 2007). Iš dalies tai gali būti dėl to, kad iki šiol nėra inversijos kriterijų, ypač laiko kriterijus (kaip ilgai po gydymo pradžios, nutraukimo afekto inversija laikoma

susijusia su gydymu) išlieka neaiškus ir skiriasi tarp tyrimų. Tik neseniai ISBD Darbo grupė pasiūlė inversijos apibrėžimą, nepriklausomai nuo jos santykio su gydymu. Taigi, šį apibrėžimą reikia patikrinti būsimuosiuose tyrimuose: inversijos (t. y. priešingo nuotaikos poliaus epizodo pasireiškimas tiesiogiai po stebimo epizodo) laiko kriterijus yra iki aštuonių savaičių po remisijos (Tohen ir kt., 2009). Savaiminis GAAI apibrėžimas išlieka kontraversiškas, nes dauguma tyrimų kelia aukštas ribas, pavyzdžiui, pilno manijos sindromo kriterijaus būtinybę ir kliniškai reikšmingi, tačiau žemesnės ribos atvejai daugelyje tyrimų nenagrinėjami.

Du nauji tyrimai labai nuodugnai nagrinėjo šias ir kitas metodologines problemas, kai buvo svarstoma, ar inversija sukelta gydymo, ar yra natūrali ligos eiga (Grunze, 2008b; Licht ir kt., 2008). Panašūs argumentai taip pat buvo išdėstyti Angst ir Gamma (2002). Be to, tik inversijos atvejų paskelbimas gali lemti publikacijos šališkumą. Taip pat visi tyrimai, pažymintys inversijas, ne tik turi vienodą inversijos apibrėžimą, bet apskaičiuoja ir inversijos dažnį ketinimo gydyti (intent-to-treat) pagrindu, įskaitant pacientus, nereaguojančius į gydymą analizės metu. Darant prielaidą, kad antidepresantai yra veiksmingi bent pogrupei pacientų, tai aiškiai teikia pirmenybę placebą vartojusiems pacientams, nes tik tiems pacientams, kurie reagavo į gydymą, gali išsivystyti inversija, o ne pacientams, kuriems išliko depresiški. Galiausiai, placebo gydyti pacientai gali pasitraukti iš tyrimo anksčiau dėl neveiksmingumo ir tokiu būdu turi trumpesnę stebėjimo laikotarpį ir mažesnę galimybę išsivystyti inversijai kaip natūraliai bipolinio sutrikimo eigai.

Natūrali inversijos į maniją rizika sveikimo nuo bipolinės depresijos laikotarpiu įvertinama nuo 4 iki 8 proc. (Bunney ir kt., 1972; Angst, 1985), o nuotaiką stabilizuojamųjų vaistų monoterapija rodo panašų inversijos dažnį arba profilaktinio poveikio galimybę, ypač litis (Calabrese ir kt., 1999b). Sergantieji I tipo bipoline yra labiau linkę į inversiją ir manijos, hipomanijos būseną nei sergantieji II tipo bipoline depresija (Bond ir kt., 2008). Tačiau monoterapija kai kuriais antidepresantais, ypač tricikliais, be kartu skiriamo nuotaiką stabilizuojamojo vaisto gali būti susijusi su padidėjusiu GAAI dažniu (Lewis ir Winokur, 1982; Wehr ir Goodwin, 1987), nors priežastinį ryšį neįmanoma nustatyti stebėsenos tyrimuose. Kai vartojami naujesni antidepresantai, inversijos rizika gali ne daug skirtis nuo natūralios inversijos rizikos (Peet, 1994). Naujesni tyrimai (Sachs ir kt., 2007; McElroy ir kt., 2008) nerado padidėjusio paroksetino monoterapijos arba paroksetino arba bupropiono derinio su nuotaiką stabilizuojamuoju vaistu inversijos dažnio. TCA inversijos rizika taip pat gali būti pakankamai kontroliuojama pridėjus antimaniakinį vaistą (Boerlin ir kt., 1998), nors tai negali visiškai pašalinti GAAI rizikos (Quitkin ir kt., 1981; Bottlender ir kt., 1998). Tačiau turimi duomenys rodo mažą GAAI riziką, kai antidepresantas skiriamas derinyje su antimaniakiniu vaistu (Grunze, 2008a). GAAI gali atsirasti ypač tada, kai yra manijos simptomų (Goldberg ir kt., 2007). Manijos simptomai, ypač padidėjęs motorinis aktyvumas, kalba, kalbos ir mąstymo sutrikimai depresijos metu parodė prognostiškai didesnę antidepresanto GAAI riziką (Frye ir kt., 2009).

Rekomendacijos. Beveik neįmanoma rekomenduoti antidepresantus, kaip vaistų grupę, atsižvelgiant į medikamentų įvairovę, jų dozavimą, baigtis ir tyrimo kokybę. Be to, daug

duomenų gauta iš kompleksinio gydymo su antimaniakiniu vaistu, ir sudėtinga prognozuoti konkretaus vaisto poveikį, stiprus poveikis nestebėtas monoterapijoje. Pagrindinės antidepresantų indikacijos bipolinei depresijai gydyti pagrįstos unipolinės depresijos duomenų pritaikymu, atsižvelgiant į įrodytą bipolinės ir unipolinės depresijos biologinės kilmės skirtumų nebuvimą. Ateityje tai gali pasikeisti dėl duomenų apie biologinius skirtumus, pvz., BDNF-serumo koncentracija (Fernandes ir kt., 2009). Darbo grupė žino, kad antidepresantų rūšiavimas, pateikiamas 3 lentelėje, turi daug apribojimų, todėl turėtų būti tik preliminarium vadovu skaitytojui. Kalbant apie GAAI į maniją dėl antidepresantų vartojimo, visi didelės imties tyrimai rodo, kad ši rizika yra gana maža, bent jau kai kartu skiriamas nuotaiką stabilizuojamasis medikamentas ir atrodo yra mažesnė II tipo bipoliniams pacientams nei I tipo bipoliniams pacientams (Bond ir kt., 2008). Kaip minėta, yra įrodymų, kad tais atvejais, kai antidepresantas skiriamas kartu su nuotaikos stabilizatoriumi, nenustatyta padidėjusios GAAI rizikos pilnos sindrominės inversijos prasme.

Litis

Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis. Yra labai mažai įrodymų, kad litis gali būti veiksmingesnis bipolinei nei unipolinei depresijai gydyti (Goodwin ir kt., 1972; Baronas ir kt., 1975). Aštuoni iš devynių mažos imties dvigubai aklių tyrimų, lyginant su placebo, rodo, kad litis yra veiksmingesnis už placebo gydant bipolinę depresiją (Zornberg ir Pope, 1993). Tačiau dauguma šių tyrimų metodologiškai abejotini (Grunze, 2003) ir neseniai nepavyko įrodyti aiškaus ličio veiksmingumo metodologiškai pažangiausiuose bipolinės depresijos tyrimuose (Young ir kt., 2008). Šiame kvetiapino veiksmingumo prieš placebo tyrime litis buvo lyginamasis vaistas. Tyrimo pabaigoje (8 savaitė) buvo pastebėta tik nereikšminga ličio ir placebo skirtumo tendencija. Tačiau ličio plazmos koncentracija šiame tyrime buvo gana žema (vidutiniškai – 0,61 mEq/l). Be to, ličio antidepresinis poveikis pasireiškia po 6–8 savaičių, o tai yra lėčiau nei nustatyta kitoms antidepresinėms intervencijoms (Zornberg ir Pope, 1993). Tai gali paaiškinti ir ličio nesėkmę Young ir kt. tyrime, nes ten pastebėta nereikšmingą ličio ir placebo skirtumo tendencija tik tyrimo pabaigoje, t.y. aštuntą savaitę. Bėlika tik spėlioti, ar reikšmingų rezultatų galima būtų pasiekti aukštesne ličio koncentracija ir (arba) ilgesne tyrimo trukme.

Antidepresinio ličio monoterapijos poveikio stiprumas palyginus su kitais vaistais, taip pat išlieka neaiškus. Penki gana mažos imties dvigubai akli tyrimai buvo apžvelgti (Adli ir kt., 1998). Konkrečiai mes nežinome paskelbtų kontroliuojamųjų antidepresinio ličio ir naujos kartos antidepresantų poveikio palyginimo pagal visus parametrus tyrimų, bipolinių pacientų tarpe. Anksčiau minėtas Young ir kt. (2008) tyrimas nebuvo pakankamai galingas, kad palygintų ličio ir kvetiapino poveikį ir mes nežinojome, ar yra analizė po tyrimo.

Litis dažnai vartojamas rezistentinei unipolinei depresijai gydyti (Crossley ir Bauer, 2007). Tačiau duomenų dėl ličio poveikio, gydant bipolinę depresiją, yra mažai (Altshuler ir kt., 2003b). Kai kurių antidepresantų veiksmingumas, kai jie skiriami kartu su ličiu, gali būti didesnis nei monoterapijos (Gyulai ir kt., 2003; taip pat žr. sk. Valproatai).

Saugumas, toleravimas ir praktiškumas. Panašiai į jo vartojimą gydant ūminę maniją, ličio naudingumo gydant

ūminę bipolinę depresiją gali būti apribotas dėl lėto poveikio pasireiškimo ir reguliarių plazmos koncentracijos patikrų, siekiant išvengti toksinio poveikio, taip pat dėl šalutinio poveikio ir kontraindikacijų (Fountoulakis ir kt., 2008). Nors nėra absoliučių nekontraindikacijų, litis retai tinka tam tikroms ligoms, kurios turėtų būti atmetos prieš pradėdant gydymą, pvz., inkstų funkcijos sutrikimas arba skydliaukės disfunkcija. Tokiais atvejais reguliarios medicininės patikros yra būtinos. Šie trūkumai buvo nagrinėjami plačiau vadovėliuose (Goodwin ir Jamison, 2007) ir apžvalgose (McIntyre ir kt., 2001). Lėtesnė ličio veikimo pradžia, palyginus su tiriamuoju vaistu, buvo, manoma, lemiamas prastesnio rezultato veiksnys (Young ir kt., 2008) tyrime.

Litis turi ribotą slopinamąjį poveikį, nors iš tiesų tai gali būti pageidautina pacientams, sergantiems sunkia depresija ir turintiems savižudiškų ketinimų. Antisuicidinis ličio poveikis buvo pastebėtas naujoje sisteminėje apžvalgoje (Baldessarini ir kt., 2003; Baldessarini ir kt., 2006; Müller-Oerlinghausen ir kt., 2006), tačiau spėjamas antisuicidinis ličio poveikis, manoma, ne greitas, o pasireiškia palaiapsniui.

Rekomendacija. Remiantis turimais tyrimais, ličio monoterapija patenka į ūminio antidepresinio veiksmingumo I L „D“, o RL yra „5“. Teigiamas įspūdis iš individualiai mažiau įtikinamų tyrimų šiuo metu prieštarauja gerai atliktam, neigiamam, didelės imties atsitiktinės atrankos tyrimui (Young ir kt., 2008). Jei ūminės fazės gydymo pradžioje svarstoma dėl palaikomojo gydymo ir (ar) savižudybės rizika yra papildomas veiksnys, ličio vartojimas vis dėlto turėtų būti apsvarstytas kaip derinio dalis arba augmentacinio gydymo dalis (žr. Metodų skyrius).

Valproatai

Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis. Šios Gairės vartoja terminą „valproatai“ kaip bendrą skirtingų išbandytų, gydant bipolinį sutrikimą, 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 prailginto atpalaidavimo formas, toks toleravimo skirtumas nepateisina skirtingų valproinės rūgšties derivatų skyrimo kartu.

Iš pradžių atviras Lambert tyrimas parodė atsaką tik 24 proc. iš 103 depresija sergančių pacientų (Lambert, 1984). Šis 24 proc. atsako dažnis tikriausiai nesiskiria nuo numatomo placebo atsako. Visai neseniai, bet ribotai, pateikti įrodymai už ūminį antidepresinį valproatų poveikį. Trys iš keturių mažos imties, tačiau placebo kontroliuojamųjų tyrimų įrodė valproatų pranašumą prieš placebo (Davis ir kt., 2005; Ghaemi ir kt., 2007; Muzina ir kt., 2008), ketvirtas įrodė aiškią tendenciją, nors dėl nepakankamos galios trūko reikšmingumo (Sachs ir kt., 2002 m.). Tiriamųjų skaičiai šiuose tyrimuose buvo maži, didžiausiam tyrimo dalyvavo 54 pacientai (Muzina ir kt., 2008). Deja, tik du tyrimai iš keturių buvo pilnai paskelbti, taigi, neskelbtų tyrimų metodologinį tikslumą sudėtinga įvertinti (Sachs ir kt., 2002; Muzina ir kt., 2008).

Daugiau netiesioginių įrodymų yra iš palaikomojo gydymo tyrimo, kurio metu buvo lyginamas valproatas, litis ir placebo vienerių metų laikotarpyje (Bowden ir kt., 2000). Tai vienintelis iki šiol palaikomojo gydymo tyrimas, kuriame buvo

leista gydyti depresijos proveržį antidepresantais (sertralinu arba paroksetinu). Valproatai arba litis ir selektyvus serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) parodė ilgesnį laiką tyrimo vaistų nutraukimo dėl depresijos palyginus su placebo + SSRI. Mažiau pacientų nutraukė gydymą prieš laiką valproato + SSRI pacientų tarpe negu placebo pacientų grupėje (Gyulai ir kt., 2003). Šie rezultatai netiesiogiai rodo, kad valproato ir SSRI derinys, ūminei bipolinei depresijai gydyti yra veiksmingesnis nei SSRI monoterapija.

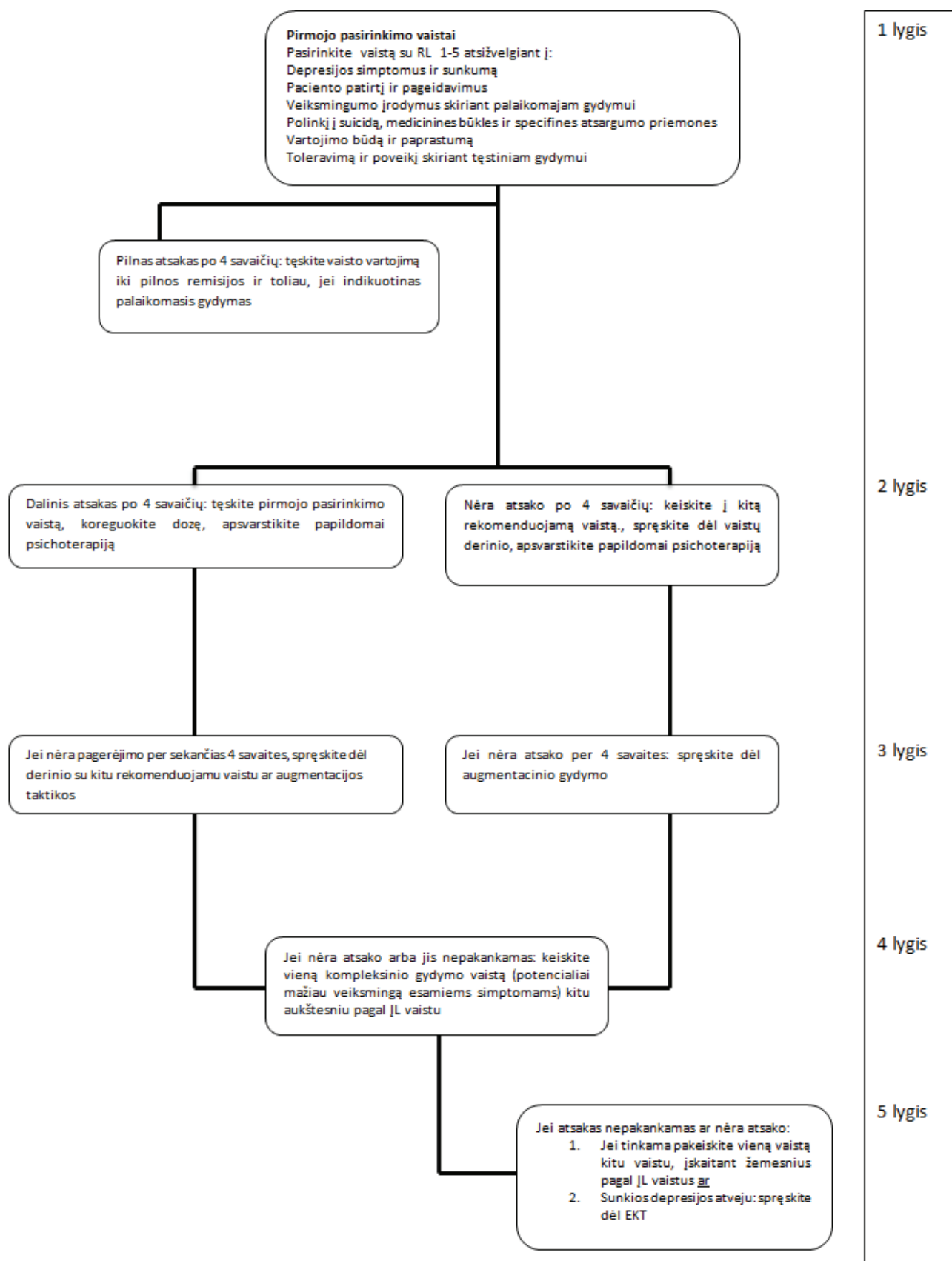
Saugumas, toleravimas ir praktiškumas. Valproatų toleravimas atrodo geras visuose tyrimuose. Gastrointestinalinis diskomfortas, sedacija ir drebulys daugelyje tyrimų dažnesni vartojant valproatus. Dėl retų, tačiau sunkių komplikacijų, tokių kaip, sunkios trombocitopenijos, kepenų nepakankamumo, pankreatito arba hiperamoneminės komos ir atsargumo priemonių mes remiamės atitinkamomis apžvalgomis (pvz., Bowden ir Singh, 2005). Kai valproatai pradėdami ūminės bipolinės depresijos metu, dažniausiai jie skiriami ne kaip pirminis antidepresinis vaistas, bet kaip augmentacija ir dėl antimaniakinio poveikio. Tai reiškia, kad valproatai gali būti tęsiami gana didelį laiką, o tai gali pareikalauti papildomų atsargumo priemonių, pvz., skiriant vaisingo amžiaus moterims (policistinių kiaušidžių sindromas (PKS), teratogeniškumas). Neurokognityvinis poveikis naujagimiams reiškia, kad jie dabar yra griežtai kontraindikuotini vaisingo amžiaus moterims (Meador ir kt. 2009).

Rekomendacija. Trys iš keturių mažos imties, tačiau placebo kontroliuojamųjų, klinikinių tyrimų remia antidepresinį valproatų veiksmingumą ūminei bipolinei depresijai gydyti. Taigi, I L yra „B“ ir RL „3“; tačiau specialioms pacientų grupėms, tokioms kaip vaisingo amžiaus moterims valproatai negali būti rekomenduojami dėl saugumo.

Šie valproatų įrodymų ir rekomendacijų lygiai griežtai laikosi iš anksto nustatytų kriterijų. Valproatų pozicionavimas RL kaip „3“, ypač kontraste su ličio RL, sukėlė šiek tiek kontraversišką diskusiją Darbo grupėje. Atrodo, kad klinikinė patirtis nepatvirtina geresnio valproatų monoterapijos veiksmingumo palyginus su monoterapija ličiu. Šiose rekomendacijose Darbo grupė nutarė neapriboti pirmojo pasirinkimo vaistų RL 1–3, tačiau mano, kad kai kuriems pacientams gali pasiteisinti pirmojo pasirinkimo vaisto RL ne mažiau kaip „5“ (pvz., ankstesnio gero atsako atveju, gydant ūmiuoju laikotarpiu ir (arba) ilgai gydant) (žr. 1 pav.). Darbo grupė taip pat mano, kad būtų labai pageidautina atlikti geros galios, aukštos kokybės bipolinės depresijos gydymo valproatais tyrimus, siekiant patikimesnės įrodymų klasifikacijos.

Karbamazepinas

Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis. Panašus į valproatą karbamazepinas buvo daug mažiau tiriamas gydant ūminę bipolinę depresiją nei maniją ir skiriant profilaktikai (Grunze, 2006). Tačiau daugelis tyrimų yra mišrūs, turintys unipoline ir bipoline depresija sergančių pacientų. Kai kurie tyrimai rado vidutinį veiksmingumą (Ballenger ir Post, 1980; Neumann ir kt., 1984; Matkowski ir Rybakowski, 1992; Dilsaver ir kt., 1996) įskaitant vieną mažos imties placebo kontroliuojamąjį kryžminį tyrimą (Ballenger, 1988), tačiau kiti tyrimai nepatvirtino šių rezultatų (Small, 1990). Tačiau visai neseniai dvigubai aklame placebo kontroliuojamajame tyrimo nustatytas ryškus karbamazepino poveikis (Kinijos



1 pav. BPDPF darbo grupės pasiūlytas gydymo algoritmas. Šis algoritmas taikytinas vidutinio sunkumo I tipo bipolinei depresijai ir gali skirtis lengvai ir sunkiai depresijai. JL: įrodymų lygis; RL: rekomendacijų lygis (žr. 2 ir 3 lenteles)

populiacija) 12 – ają savaitę (vertinamoji baigtis), naudojant CGI vertinimo skalę, bet ne HAMD ir MADRS (Zhang ir kt., 2007). Kai karbamazepinas buvo derinamas su žolelių preparatu „Laisvas ir lengvas keliautojas Plus“ (angl. *Free and Easy Wanderer Plus, FEWP*), reikšmingai dažniau, palyginus su placebo, konstatuotas pagerėjimas pagal visas tris skales. Deja, straipsnyje nepaaiškinama, kuri iš trijų skalių buvo pasirinkta kaip pirminė baigtis, todėl karbamazepino monoterapijos įrodymai išlieka prieštaringi.

Saugumas, toleravimas ir praktiškumas. Dažni šalutiniai karbamazepino reiškiniai sukelia didelį slopinimą ir neryškų matymą, ypač vartojant dideles dozes ir greitai titruojant. Reti, bet potencialiai sunkūs šalutiniai reiškiniai yra alerginės reakcijos, raudonoji vilkligė, agranulocitozė ir hiponatremija. Išsami informacija apie karbamazepino toleravimo ir saugumo savybes yra naujoje apžvalgoje (Grunze ir Walden, 2002; Gajwani ir kt., 2005). Be to, karbamazepinas yra susijęs su padidėjusia apsigimimų rizika (Morrow ir kt., 2006). Tačiau pagrindinis trūkumas įprastai, vartojant karbamazepiną, yra jo dauginės sąveikos su kitais psichotropiniais medikamentais, įskaitant keletą antipsichotikų, antidepresantų ir prieštraukulinių vaistų (Spina ir kt., 1996). Jei pacientas yra vartojęs karbamazepiną profilaktiškai ir iki šiol gerai jį toleruoja, tolesnis tokio gydymo skyrimas gali būti pateisinamas. Priešingu atveju, jei profilaktinis gydymas netrukus bus pradėdamas, kitos gydymo galimybės su mažesniu sąveikos potencialu, pvz., ličiu, valproatu, lamotriginu arba kai kuriais atipiniais antipsichotikais turėtų būti svarstomas.

Rekomendacija. Ūminės bipolinės depresijos monoterapijos karbamazepinu įrodymų bazė neįtikima (IL D, RL 5), nors karbamazepinas gali padėti išvengti GAAI. Du mažos imties tyrimai su placebo davė prieštarigus rezultatus, vienas placebo kontroliuojamasis tyrimas parodė pagerėjimą CGI skalėje 12 – ają savaitę (vertinamoji baigtis). Sudėtingo kompleksinio gydymo sudėtyje karbamazepino RL gali būti net mažesnis dėl didelio jo sąveikos potencialo.

Lamotriginas

Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis. Iš visų prieštraukulinių vaistų, vartojamų bipoliniam sutrikimui gydyti lamotriginas turi didžiausią metodologiškai gerai suprojektuotą bipolinės depresijos tyrimų bazę. Daugybė anksčiau atliktų atvirų tyrimų (Calabrese ir kt., 1998) parodė, kad lamotriginas gali būti veiksmingas pacientams, sergantiems vyraujančiu depresiniu poliškumu (Colom ir kt., 2006). Pirmasis placebo kontroliuojamasis tyrimas, paskelbtas 2000 m. (Frye ir kt., 2000) parodė reikšmingą pagerėjimą gydymui atsparia depresija sergančiųjų pacientų, gydant lamotriginu, palyginus su placebo arba gabapentinu. Šiame tyrime naudotas kryžminis dizainas, o tai kelia metodologinių trūkumų ir įtraukė tiek unipoline, tiek bipoline depresija sergančius pacientus. Nuo 1990 m. vidurio penki kontroliuojamieji, paralelinių grupių klinikiniai monoterapijos tyrimai (Calabrese ir kt., 2008) ir vienas ličio papildymo tyrimas (Van der Loos ir kt., 2009) sistemingai nagrinėjo lamotrigino veiksmingumą, gydant ūminę bipolinę depresiją. Pirmojo dvigubai aklo placebo kontroliuojamojo klinikinio tyrimo (Calabrese ir kt., 1999a) rezultatai patvirtina lamotrigino veiksmingumą gydant bipolinę depresiją, skiriant dozėmis po 200 mg per parą. Tačiau pagerėjimas HAMD skalėje, o tai buvo pirminė

baigtis, nebuvo reikšmingas. Po to buvo keturi papildomi neigiami bipolinės depresijos gydymo lamotriginu tyrimai. Šių tyrimų rezultatai nebuvo paskelbti (Calabrese ir kt., 2008), o tai kelia klausimų, kiek publikacijos šališkumas gali prisidėti prie plataus vaisto vartojimo, nepaisant neigiamų įrodymų (Ghaemi ir kt., 2008a). Kadangi visų monoterapijos tyrimų pirminės baigtys yra neigiamos, keletas vaistų licencijavimo institucijų nemano, jog lamotrigino duomenys nepakankamai stiprūs, kad tiktų licencijai skirti ūminei bipolinei depresijai gydyti. Nauja ligonių duomenų metaanalizė (Geddes ir kt., 2009) suteikė papildomos informacijos šiems tyrimams. Apskirtai lamotrigino poveikis buvo kuklus. Bet dar svarbiau, kad tie pacientai, kurių pradinis HAM-D balų skaičius buvo didesnis, parodė ryšį ($P=0,04$) su pradiniu depresijos sunkumu: lamotriginas buvo pranašesnis už placebo pacientams, kurių HRSD balų skaičius > 24 (SR=1.47, 95 proc. PI 1.16–1.87, $P=0.001$), bet ne pacientams su HRSD balų skaičiumi < 24 (SR 1.07, 95 proc. PI 0.90–1.27, $P=0.445$), kas, turbūt, rodo poveikį, kuris taip pat buvo pastebėtas keliuose antidepresantų tyrimuose. Pacientų, surinkusių didesnę balų skaičių, rezultatai yra panašūs kaip kvetiapino atveju. Žemesnis HRSD balų skaičius šiuose tyrimuose buvo siejamas su dideliu pasveikimo dažniu placebo grupėje.

Kaip pastebėta anksčiau, šios antrinės analizės gali remti vaistą ir tuo pačiu metu kelti abejonių dėl pacientų, įtrauktų į monoterapijos tyrimus.

Lamotriginas gali būti veiksmingas ličio papildymas bipoline depresija sergantiems pacientams, nepakankamai reaguojantiems į gydymą ličiu, o tai sutampa su kontroliuojamaisiais tyrimais. Tyrėjo inicijuotas dvigubai aklas, placebo kontroliuojamasis tyrimas nustatė reikšmingą su depresija susijusių baigčių pagerėjimą, įskaitant MADRS balų sumažėjimą ir atsako, remisijos dažnį pacientams, papildomai gaunantiems lamotriginą (van der Loos ir kt., 2009). Šis tyrimo protokolas gali būti laikomas papildytu neatsaku į ličių, nors ne kaip kliniškai netinkamo dizaino tyrimas, nes pacientai privalėjo turėti nuolatinę depresiją ličio vartojimo fone. Be to, mažos imties įrodymo atsparios bipolinės depresijos gydymo tyrimas, STEP-BD programos dalis, atsitiktinai skyrė 66 pacientams, vartojantiems ličių arba valproatus, papildymą lamotriginu, inozitoliu ir risperidonu (Nierenberg ir kt., 2006). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymų nenustatyta, bet, skiriant lamotriginą, nustatytas aiškiai didesnis pasveikimo dažnis (≥ 20 proc.), o tai, kartu su Frye ir kt. tyrimu (2000) galėtų paskatinti toliau tirti atsparios bipolinės depresijos gydymo papildymą lamotriginu.

Be to, buvo atliktas didelės imties atsitiktinės atrankos, dvigubai aklas, bet be placebo kontrolės lamotrigino ir olanzapino-fluoksetino derinio palyginimas (Brown ir kt., 2006). Olanzapino-fluoksetino derinys buvo pranašesnis keliuose su veiksmingumu susijusiuose tyrimuose, įskaitant pirminę baigtį (CGI-S), nors lamotrigino toleravimas buvo geresnis.

Deja, šiuo metu nėra paskelbtų didelės imties kontroliuojamųjų monoterapijos tyrimų, lyginančių lamotriginą su standartiniu antidepresantu. Du mažos imties atsitiktinių imčių tyrimai palygino gydymo nuotaikos stabilizatoriumi papildymą lamotriginu arba antidepresantu. Kai viename papildymo citalopramu ir lamotriginu tyrime jokio skirtumo, mažinant depresijos simptomus, nepastebėta

(Schaffer ir kt., 2006), kitame – pridėdant tranilciprominą arba lamotriginą atsparios bipolinės depresijos gydymui – stebėti geresnį išiečių skaičių su tranilciprominu; tačiau dėl nedidelės imties ši išvada nebuvo reikšminga (Nolen ir kt., 2007).

Saugumas, toleravimas ir praktiškumas. Pagrindinė rizika, vartojant lamotriginą, yra stiprus išbėrimas, kuris pasireiškia labai retais atvejais (3 iš 1000), palyginus su gerybinio išbėrimu (10 proc. pacientų), kurio galima išvengti laipsniškai mažinant paros dozę. Aprašyti sunkaus eksfoliacinio dermatito bei mirtino Steven-Johnson sindromo atvejai buvo vertinami kaip alerginės reakcijos pasekmė (Bowden ir kt., 2004). Rekomenduojama, kad gydytojai griežtai laikytųsi gamintojo rekomenduotos dozės mažinimo schemos. Pacientams, kartu vartojantiems valproatus arba karbamazepiną, dozės mažinimo schema turi būti adaptuota, nes valproatas mažina, o karbamazepinas didina lamotrigino metabolizmą (Hurley, 2002).

Lamotriginas, atrodo, neturi antimaniakinių savybių, nes abu dvigubai akli klinikiniai tyrimai, daugiausiai dėmesio skiriantys šiam aspektui, buvo neigiami (Grunze ir kt., 2009). Lamotrigino GAAI dažnis nesiskyrė nuo placebo, galbūt tai reiškia, kad lamotriginas neskatina inversijų, tačiau neapsaugo ir nuo gydymo metu pasireiškiančios manijos. Antimaniakinis poveikis buvo mažesnis nei antidepresinis atkryčio prevencijos tyrimuose (Goodwin ir kt., 2004).

Rekomendacija. Lamotrigino monoterapijos I.L būtų „E“, nes neigiami kontroliuojamieji tyrimai pranoks teigiamus tyrimus 4???. Lamotrigino poveikio dydis, atrodo, per mažas, kad skirtųsi nuo placebo penkiuose III etapo tyrimuose ir tik šių individualių tyrimų metaanalizė sugebėjo aptikti mažą, bet reikšmingą poveikį sunkiau sergantiems pacientams (Geddes ir kt., 2009). Atskirų tyrimų neigiami rezultatai gali būti dėl pacientų atrankos ir, jei jūs neištyrėte klinikinių tyrimų rezultatų jautrumo, išieitis daugiau atspindi paciento, o ne vaisto savybę. Tačiau Darbo grupė atsižvelgia į tai, kad lamotriginas parodė veiksmingumą sunkiau sergantiems (Geddes ir kt., 2009) ir gydymui atspariems depresija sergantiems pacientams (Nierenberg ir kt., 2006; Frye ir kt., 2000). I.L „E“ taip pat reikštų, kad lamotrigino monoterapija negalėtų būti rekomenduojama, o tai prieštarauja klinikinei praktikai ir patirčiai, taip pat su teigiamais papildomo prie ličio naudojimo įrodymais. Šis tyrimas kartu su monoterapijos tyrimo metaanalize gali nusverti neigiamus atskirų monoterapijos tyrimų įrodymus. Taigi, vis daugiau Darbo grupės narių laikėsi nuomonės, kad I.L „B“ ir RL „3“ galėtų būti tikslingesnis lamotrigino monoterapijai, ir ypač kompleksiniam gydymui su ličiu.

Olanzapine

Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis. Olanzapinas buvo pirmasis atipinis antipsichotikas išbandytas atsitiktinių imčių kontroliuojamame aštuonių savaičių tyrime (Tohen ir kt., 2003). Tiek olanzapinas, tiek fiksuotas olanzapino ir fluoksetino derinys (OFD) buvo pranašesni už placebo gydymo pirminėse išieityse, t. y. MADRS balų sumažėjimas, nuo vienos savaitės. Tačiau OFD buvo pranašesnis už olanzapino monoterapiją nuo ketvirtos savaitės ir OFD terapinio poveikio dydis buvo du kartus didesnis nei olanzapino (0,68 ir 0,32). Olanzapino monoterapija skyrėsi nuo placebo MADRS galutiniais balais, bet nebuvo pranašesnė pagrindiniams depresijos simptomams, pavyzdžiui, išreikštam liūdesiui ir negalėjimui jausti, kai OFD

taip pat žymiai pagerino šiuos simptomus. Lyginamajame tyrime OFD buvo pranašesnis nei lamotriginas (Brown ir kt., 2006). Šie rezultatai buvo FDA pagrindas fiksuotam olanzapino, fluoksetino deriniui patvirtinti gydant bipolinę depresiją, kai olanzapino monoterapija neturi patvirtintų indikacijų bipolinei depresijai gydyti.

4Pagal I.L A aprašyme yra sąlyga „Tuo atveju, kai yra tyrimų su neigiamu įrodymu (tyrimai, kurie parodė, kad vaistas nėra pranašesnis 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 parodė ne mažesnę poveikį nei lyginamasis standartinis gydymas“. Tačiau šią sąlygą sunku pritaikyti lamotriginui. Nors metaanalizė remia lamotrigino vartojimą, vienintelis pakankamai galingas palyginamasis lamotrigino prieš kitą nustatytą gydymą (OFD) tyrimas buvo neigiamas (Brown ir kt., 2006). Frye ir kt., 2000) taip pat nepatvirtina įrodymus, kadangi gabapentinas negali būti laikomas nustatytu palyginamuoju gydymu.

Saugumas, toleravimas ir praktiškumas. Olanzapino šalutiniai reiškiniai, keliantys didžiausią susirūpinimą, yra susiję su medžiagų apykaitos problemomis ir svorio prieaugiu. Ši tema jau aptarta naujose PBPDF manijos gairėse (Grunze ir kt. 2009) ir sulauks daugiau dėmesio artėjančiuose šios serijos Palaikomojo gydymo gairėse. Tuo tarpu dėl naujienų šia tema mes siūlome skaitytojui naujausią išsamią apžvalgą (Kantrowitz ir Citrome, 2008).

Kalbant apie kitus susijusius toleravimo klausimus, olanzapinas buvo gerai toleruojamas ūminės fazės metu. Iki 2003 m. visuose kontroliuojamuose tyrimuose, išskyrus vieną ūminės manijos tyrimą, gydymo nutraukimo dažnis dėl šalutinių reiškinų nebuvo reikšmingai didesnis už placebo (McCormack ir Wiseman 2004). Mieguistumas ir svaigimas buvo reikšmingai dažniau susiję su olanzapinu nei su placebo. Tohen ir kt. (2003) bipolinės depresijos tyrime pacientų skaičius reikalingas (PSRP) buvo 24 gydymo nutraukimui dėl sedacijos (Gao ir kt., 2008a). Tačiau EPS nebuvo žymiai dažnesni lyginant su placebo, nepriklausomai nuo dozės. Anticholinerginis šalutinis poveikis, pavyzdžiui, burnos džiūvimas arba vidurių užkietėjimas buvo pastebėtas kontroliuojamuose tyrimuose. Olanzapinas atrodo turi labai saugų širdies profilį, nė viename olanzapino tyrime nepastebėta reikšmingų QTc intervalo pailgėjimų. Tačiau olanzapino injekcijos į raumenis turi padidėjusią kvėpavimo sustojimo riziką, kai pacientai kartu yra gydomi benzodiazepiniais.

Šalutiniai reiškiniai, pasireiškiantys dažniau su OFD nei olanzapino monoterapija, buvo viduriavimas ir pykinimas (Tohen ir kt., 2003). Dažnesni OFD šalutiniai reiškiniai, tiesiogiai palyginus su lamotriginu, buvo mieguistumas, galvos svaigimas, sedacija, burnos džiūvimas, drebulys, padidėjęs apetitas ir svorio prieaugis tiek trumpuoju laikotarpiu (Brown ir kt., 2006), tiek palaikamojo gydymo metu (Brown ir kt., 2008).

OFD GAAI dažnis nesiskyrė nuo olanzapino arba placebo kontroliuojamuose tyrimuose arba lyginamajame su lamotriginu tyrime. Gydymo metu pasireiškiančios atsirandančios manijos dažnis buvo 6,7 proc. (23/345) placebo grupėje, 5,7 proc. (19/335) olanzapino grupėje ir 6,4 proc. (5/78) olanzapino-fluoksetino grupėje. Palyginamuose tyrimuose, GAAI dažniai buvo OFD 4,0 proc. ir lamotrigino

5,2 proc.

Rekomendacija. Įrodytas Olanzapino ir OFD veiksmingumas viename dvigubai aklame, placebo kontroliuojamajame tyrime, o tai atitinka IIL „B“ ir RL „3“. Tačiau, jei reikia pasirinkti, OFD atrodo efektyvesnė alternatyva su konkretesniu poveikiu pagrindiniams depresijos simptomams, kaip įrodyta vienoje MADRS analizėje, ir greitesniu antidepresiniu poveikiu.

Kvetiapinas

Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis. Yra pakankamai kvetiapino duomenų gydant ūminę bipolinę depresiją: penki iš penkių dvigubai aklų placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su suaugusiais įrodė kvetiapino 300 arba 600 mg per parą veiksmingumą, iš jų keturi vartojo greito atpalaidavimo formulę (Calabrese ir kt., 2005; Thase ir kt., 2006), vienas prailginto atpalaidavimo formulę (Suppes, 2008). Be to, du iš šių tyrimų turėjo lyginamąją grupę jautrumui įvertinti, viename tyrime – paroksetiną (McElroy ir kt., 2008), kitame – litį (Young ir kt., 2008). Vaisto poveikis šiuose tyrimuose buvo nuo vidutinio iki didelio. Kvetiapinas buvo veiksmingas tiek I, tiek II tipo bipolinei depresijai (Suppes ir kt. 2008) su arba be greitos kaitos (Vieta ir kt. 2007). Nors pacientai su psichozės simptomais nebuvo atmesti, nėra jokios informacijos dėl pacientų su šiais simptomais dalies, ir ar jų rezultatai skyrėsi nuo pacientų be psichozės simptomų.

Kvetiapino farmakologijos savybė, kuri gali paaiškinti geresnį antidepresinį poveikį nei kitų atipinių antipsichotikų, yra jo pagrindinio metabolito norquetiapino noradrenalino reabsorbcijos inhibicijos savybės (Jensen ir kt., 2008). Gali būti bendrųjų problemų su stipriai slopinamaisiais vaistais placebo kontroliuojamuose bipolinės depresijos tyrimuose. Jie turi privalumų, palyginus su neslopinančiais vaistais, nes jie gali sumažinti antidepresantų nutraukimo sindromus ir taip didinant poveikį pacientams, anksčiau gydytiems antidepresantais.

Saugumas, toleravimas ir praktiškumas. Kvetiapino tyrimuose gydymo nutraukimo dažnis dėl šalutinio poveikio nesiskyrė nuo placebo. Kaip tikėtasi, mieguistumas, sedacija ir galvos svaigimas, ypač iš karto gydymo pradžioje, buvo dažniausi šalutiniai reiškiniai. Stipri sedacija taip pat buvo pagrindinė ankstyvo nutraukimo priežastis, PSRP 7 (Gao ir kt., 2008a). Kiti šalutiniai reiškiniai buvo dažniausiai anticholinerginio pobūdžio, pavyzdžiui, burnos džiūvimas ir vidurių užkietėjimas.

Ekstrapiramidiniai šalutiniai reiškiniai buvo vertinami naudojant Barnes Akatizijos ir Simpson Angus Parkinsonizmo vertinimo skalės; jokių ryškių skirtumų tarp kvetiapino, placebo arba lyginamojo vaisto (dviejuose tyrimuose) EPS atžvilgiu, nepastebėta nė viename tyrime. Tačiau šizofrenijos ir manijos tyrimuose priešingai didesnė kvetiapino EPS rizika, palyginus su placebo, PSRP 19 (95 proc. PI -72 iki -11), apdorojus bipolinės depresijos tyrimų rezultatus (Gao ir kt., 2008b). Skiriant prailginto atpalaidavimo kvetiapino EPS, pasireiškė 8,9 proc. bipoline depresija sergantiems pacientams, palyginus su 3,8 proc. vartojančiųjų placebo. Tai rodo didesnę depresija sergančių pacientų polinkį į EPS, palyginus su manija arba šizofrenija (Gao ir kt., 2008b).

Vidutinis svorio prieaugis buvo reikšmingai didesnis kvetiapinu gydytiems pacientams lyginant su placebo.

Negalima atmesti metabolinių problemų, kai kvetiapinas vartojamas ilgą laiką, tačiau jos neatrodo reikšmingos trumpalaikio vartojimo atveju.

Patvirtinant kvetiapino antimaniakinį veiksmingumą, visų tyrimų kvetiapino GAAI buvo retesnis nei placebo.

Rekomendacija. Penki nuoseklūs teigiami placebo kontroliuojamieji monoterapijos tyrimai suteikia kvetiapinui IIL „A“, gydant bipolinę depresiją. Yra problemų dėl mieguistumo, svorio prieaugio ir metabolinių problemų, bet ne tiek, kad padarytų įtaką rekomendacijos lygiui, skiriant trumpalaikiam ūminės fazės gydymui. Taigi, atitinkamas RL yra „1“. Yra neabejotinas veiksmingumo tyrimų ir natūralistinio klinikinės patirties audito kvetiapino naudingumui patvirtinti poreikis.

Kiti atipiniai antipsichotikai

Kitų antipsichotikų veiksmingumo įrodymų yra mažai, tačiau tai gali greitai pasikeisti. Du neigiami kontroliuojamieji bipolinės depresijos gydymo aripiprazoliu tyrimai buvo paskelbti (Thase ir kt., 2008). Nors aripiprazolis pagerina būklę per 1–6 savaites, jis nebuvo geresnis už placebo aštuonių savaičių laikotarpiu (tyrimo pabaigos taškas) (IIL „E“). Minėtas gydymo atsparios bipolinės depresijos koncepcijos įrodymo tyrimas, STEP-BD programos dalis (Nierenberg ir kt., 2006) nustatė mažą pasveikimo dažnį – 4,6 proc. skiriant risperidoną (1/5 pasveikimo dažnio skiriant lamotriginą), kelia abejonių dėl risperidono veiksmingumo bipolinei depresijai gydyti.

Neseniai atlikti du ziprazidono monoterapijos klinikiniai tyrimai ir vienas papildymo tyrimas ir monoterapijos rezultatai buvo neigiami (Sachs ir kt., 2009). Nėra duomenų iš dvigubai aklų atsitiktinių imčių tyrimų dėl kitų atipinių antipsichotikų vaistų. Nors tipinių ir atipinių antipsichotikų poveikis ne kartą buvo aprašytas, gydant atsparią gydymui depresiją, depresijos simptomus, sergant šizofrenija ir šizoafektiniu sutrikimu (Masan, 2004), nėra jokių kontroliuojamųjų duomenų tyrimų dėl bipolinės depresijos.

Augmentacijos taktikos

Modafinilio (100-200 mg per dieną) su ličiu, valproatu arba antidepresantu derinys paremtas vienu placebo kontroliuojamuoju tyrimu (Frye ir kt., 2007) (IIL B, RL 3). Įdomu tai, kad GAAI padažnėjimo nepastebėta, nepaisant manomo dopaminerginio modafinilio poveikio.

Be to, nemaža dalis naujų gydymo papildymų, gydant bipolinę depresiją, įskaitant inozitolį (Evins ir kt., 2006; Nierenberg ir kt., 2006) (IIL D), zonisamidą (Baldassano ir kt., 2004; McElroy ir kt., 2005; Ghaemi ir kt., 2006b; Wilson ir Findling, 2007) (IIL C1, RL 4), topiramata (McIntyre ir kt., 2002) (IIL C1, RL 4), omega-3 riebalų rūgštis (Frangou ir kt., 2006; Keck ir kt., 2006) (IIL D, RL 5), LLKP kartu su karbamazepinu (Zhang ir kt., 2007) (IIL B, RL 3) ir neseniai N-acetilcisteiną (Berk ir kt., 2008) (IIL B, RL 3) buvo ištirta. Remiantis keleto atvirų tyrimų duomenimis, daroma prielaida, kad papildymas gabapentinu veikia antidepresiskai (Young ir kt., 1997; Altshuler ir kt., 1999; Vieta ir kt., 2000; Yasmin ir kt., 2001), tačiau metodologiškai geriausias iki šiol gabapentino tyrimas nerado skirtumų su placebo, gydant vaistams atsparią unipolinę arba bipolinę depresiją. Yra prielaidų, kad papildymas gabapentinu gali būti veiksmingas pacientams, sergantiems gretutiniu alkoholizmu arba nerimo sutrikimu (Perugi ir kt., 2002), tačiau galutinis papildymo gabapentinu IIL yra „D“ ir RL „5“.

Tais atvejais, kai nėra pakankamo atsako į gydymą, nors yra pakankamai vadinamųjų „nuotaikos stabilizatorių“ tyrimų, kai kurie atipiniai antipsichotikai ir antidepresantai, didelės L-tiroksino dozės gali būti gydymo papildymo variantas (Bauer ir kt. 1998; Bauer ir kt. 2005) (IL C1, RL 4). Tačiau somatiniai, ypač širdies ir kraujagyslių sistemos šalutiniai reiškiniai gali pastebimai skirtis, todėl šios taktikos turėtų būti taikomos su kompetentinga medicinine priežiūra vaistams atspariam gydymui.

Nefarmakologinis, biologiškai pagrįstas gydymas

Kaip chronobiologinės intervencijos taktika, miego deprivacijos derinimas su miego fazės paankstinimo protokolu yra panašiai efektyvus bipolinei depresijai ir unipolinei depresijai gydyti (IL C1, RL 4) (Rymano ir kt., 2002; Wu ir kt., 2009); tačiau mažai ištirtas šiai indikacijai. Kai nederinama su nuotaikos stabilizatoriumi, GAAI rizika yra maždaug 10 proc. (Colombo ir kt., 1999). Paprastai gydymą rekomenduojama pradėti antimaniakiniu vaistu prieš miego deprivaciją. Apibendrinus, miego deprivacija gali būti laikoma papildomu terapijos būdu atsakui skatinti.

Fizinių pratimų veiksmingumas unipolinei depresijai gydyti yra patvirtintas. Yra tik vienas ne atsitiktinių imčių fizinių pratybių, taikant bipoline depresija sergantiems pacientams, tyrimas, kuris įrodė veiksmingumą (Ng ir kt., 2007). Vis dėlto fiziniai pratimai padeda gydyti metabolinį sindromą, veiklos planavimą ir gerina pasitikėjimą.

Kontroliuojamųjų bipolinės depresijos duomenų nedaug, tačiau sėkmingiausias nefarmakologinis gydymo metodas, depresijai gydyti, vis dar yra elektrotraukulinė terapija (EKT) (Silverstone ir Silverstone, 2004; Macedo-Soares ir kt., 2005) (IL C1, RL 4). EKT turi didelę įtaką ypač sunkiai ir psichozinei depresijai arba depresijai su sunkiu psichomotoriniu slopinimu gydyti (Valenti ir kt., 2007). Tačiau yra prielaida, kad EKT veiksmingumas bipolinei depresijai yra mažesnis nei unipolinei depresijai (Hallam ir kt., 2009). EKT GAAI rizika yra maždaug 7 proc. (Angst, 1985). Galima apsvarstyti apsauginį ličio vartojimą kartu su EKT, tačiau tai gali didinti tranzitorinio po EKT delyro riziką bei trukmę. Atkryčio profilaktikos vaistas vistiek turi būti pradėtas, baigus EKT (Sackeim ir kt., 2001). Pasirengimas taikyti EKT yra skirtingas įvairiose šalyse ir iš esmės atspindi visuomenės nuomonę, o ne procedūros naudingumą. Taigi, kai kuriose šalyse EKT gali būti naudojama ankstyvoje gydymo stadijoje, o kitose šalyse EKT paprastai taikoma tik atrinktiems, daugiausiai gydymui atspariems pacientams.

Transkranialinė magnetinė stimuliacija (TMS) buvo išsamiai įvertinta, gydant unipolinę depresiją, tačiau tik labai mažai žinoma apie jos poveikį, taikant bipoliniams pacientams. Vienas nedidelis kontroliuojamas tyrimas negalėjo įrodyti veiksmingumo, palyginus su netikra TMS (Nahas ir kt., 2003) (IL E). Atliekant kitą tyrimą, nereikšmingas TMS GAAI padidėjimas, palyginus su netikru TMS, pastebėtas tarp bipoline depresija sergančių pacientų (Xia ir kt., 2008).

Klajoklio nervo stimuliacijos (KNS) rezultatai, taikant specifiskai bipoline depresija sergantiems pacientams, nebuvo paskelbti. Viename didesnės imties tyrime buvo bipoline depresija sergančių pacientų pogrupis (Rush ir kt., 2000), tačiau šio tyrimo grupės pirminiai rezultatai buvo neigiami, labai mažai tikėtina, kad KNS galėtų padėti bipoline depresija

sergančių pacientų pogrupiui (Daban ir kt., 2008) (IL F).

Psichoterapija

Farmakologinio gydymo su psichoterapija darinys, ypač psichoterapija su standartizuota procedūra arba vadovu, pvz., kognityvine elgesio terapija (CBT; Zaretsky ir kt., 1999) arba tarpasmenine psichoterapija (TAP; Weissman, 1997) yra visada gydymo variantas, ypač nesunkiai sergantiems pacientams. Naudingas poveikis gali būti geresnis farmakologinio gydymo laikymasis, taip pat stresą skatinamo gyvenimo būdo vengimas (Miklowitz ir kt., 1996).

KET papildomai prie skiriamo medikamento AIKT per 6 mėn. parodė žemesnius depresijos rodiklius ir mažiau disfunkcinio požiūrio KET grupėje (Ball ir kt., 2006). Sisteminio bipolinio sutrikimo gydymo vertinimo programos tyrimas parodė, kad tarpasmeninė ir socialinių ritmų terapija, KET ir į šeimą orientuota terapija taip pat gali pagerinti pagerėjimą, kai pridedamos prie farmakoterapijos I arba II tipo bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų depresijos epizodo metu (Miklowitz Otto, 2007; Miklowitz ir kt., 2007).

Dėl išsamesnės informacijos apie psichoterapijas, naudojamas bipolinei depresijai gydyti, mes siūlome išsamias apžvalgas (Colom ir Vieta, 2004; Gonzalez-Pinto ir kt., 2004; Jones, 2004; Frank, 2007). Psichoterapijų, nors jos gali būti pradėtos ūminės depresijos fazėje, tikslas – paskatinti tarpinius ir ilgalaikius pokyčius. Taigi, jos negali būti lyginamos su gydymu vaistais arba fiziniais gydymo būdais, kurie pirmiausia susitelkia į trumpalaikį pagerėjimą. Todėl mes neįvertiname jų IL šioje dalyje, bet daugiau dėmesio skirsime joms kitose palaikomojo gydymo gairėse.

Ypatingas dėmesys, gydant II tipo bipolinę depresiją

II tipo bipolinis sutrikimas pakankamai skiriasi nuo I tipo bipolinio sutrikimo ir nusipelnė ypatingo dėmesio (Vieta ir Suppes, 2008). Geriausi ūminės II tipo bipolinės depresijos įrodymai yra kvetiapino, kurio veiksmingumas įrodytas atliekant kompleksinį dviejų identiškai suprojektuotų atsitiktinių imčių dvigubai aklų tyrimų analizę (Suppes ir kt., 2008) (IL B, RL 3). Vienas mišrios I ir II tipo bipolinio sutrikimo populiacijos tyrimas (Goldberg ir kt., 2004) ir vienas bandomasis II tipo bipolinio sutrikimo pacientų taip pat patvirtino ličio arba valproatų papildymą pramipeksoliu veiksmingumą (Zarate ir kt., 2004) (IL B, RL 3). Žvalgomasis atviras 19 pacientų, sergančių II tipo bipoliniu sutrikimu depresijos fazėje, tyrimas parodė antidepresinį valproatų poveikį (Winsberg ir kt., 2001) (IL C1, RL 4).

Yra keletas, tačiau mažiau griežtesnių antidepresantų monoterapijos (pvz., fluoksetino (Amsterdam ir kt., 1998; Amsterdam ir Brunswick, 2003), venlafaksino (Amsterdam, 1998; Amsterdam ir Garcia-Espana, 2000) ir citalopramo (Parker ir kt., 2006) (visi IL I, RG 4)) įrodymų. Visi šie tyrimai bendrai rodo mažą antidepresantų monoterapijos, gydant II tipo bipoline depresija sergančius pacientus, GAAI dažnį. Remiantis prieinama II tipo bipoline depresija sergančių pacientų antidepresantų monoterapijos duomenų metaanalize, GAAI dažnis ūminės fazės gydymo metu gali būti pereinamas tarp I tipo bipolinės ir unipolinės depresijos (Bond ir kt., 2008).

IŠVADOS

Visai neseniai, bipolinės depresijos gydymas reiškė

arba monoterapiją antidepresantais, pageidautinai kartu su ličiu, antipsichotiku arba prieštraukuliniu vaistu, tokiu kaip valproatas arba lamotriginas. Šių variantų įrodymai geriausiai atveju buvo vidutiniai, o santykinai lėta veikimo pradžia yra bendra visiems šiems variantams. Antidepresantai, litis ir lamotriginas turi itin uždelsimą, kol jie parodo visą naudingą poveikį, todėl papildomas simptominis gydymas raminamaisiais, pvz., lorazepamu, dažnai yra reikalingas.

Neseniai kvetiapienas ir OFD išplėtė mūsų gydymo galimybes, be to, įrodytas abiejų vaistų vidutinis veiksmingumas, anksti nutraukus placebo. Atsižvelgiant į ūminei bipolinei depresijai būdingą savižudybės pavojų, tai gali būti laikoma dideliu žingsniu į priekį.

Daugelio gydymo galimybių įrodymai nėra tiesioginiai, bet gauti ir pritaikyti iš kelių tyrimų, kurie dauguma atvejų nepatikimi. Beje, pakankamai atsargiai galime apibendrinti kai kurias pagrindines išvadas:

- Yra patikimų įrodymų, kad kvetiapieno 300 mg/d. monoterapija yra veiksminga tiek I, tiek II tipo bipolinei depresijai gydyti, nors yra trumpalaikio toleravimo problemų ir ilgalaikio saugumo problemų, kurias turėtų apsvarstyti gydytojas ir pacientas.

- Yra patikimų olanzapino-fluoksetino derinio veiksmingumo įrodymų. Šis tyrimas turi toleravimo ir saugumo problemų, kurias gydytojas ir pacientas taip pat turi išspręsti.

- Yra gerų fluoksetino ir kitų antidepresantų, kai jie vartojami kartu su antimaniakiniu vaistu, pvz., tranilcipromino, bupropiono, sertralino, venlafaksino ir imipramino įrodymų. GAAI problema, atrodo, yra kontroliuojama (bent jau SSRI), kartu vartojant antimaniakinį vaistą.

- Lamotrigino monoterapija bendroje analizėje parodė veiksmingumą sunkiau sergantiems pacientams. Lamotriginas kaip ličio papildymas iš dalies ar visai nereaguojantiems pacientams turėtų būti apsvarstytas.

- Nors įrodymai nėra tokie patikimi, gydymas modafiniliu ir papildymas pramipeksoliu (pastarasis, gydant II tipo bipoline depresija sergančius pacientus) turėtų būti apsvarstytas.

Iš nefarmakologinių bipolinės depresijos gydymo metodų papildomos psichologinės terapijos, pavyzdžiui, KET, TAT ir socialinių ritmų terapija gali pagerinti rezultatus, nors jų pagrindinė įrodymų bazė yra susijusi su naujų epizodų profilaktika. Iš fizinius gydymo metodų iki šiol pTMS arba KNS rezultatai, gydant bipolinę depresiją, nėra palankūs arba jų nėra. EKT išlieka veiksmingu ypač gydymo atsparai bipolinei depresijai gydyti.

Nors darbo grupė sutinka, kad buvo padaryta esminė pažanga nuo pirmojo šių gairių leidimo (Grunze ir kt., 2002), yra daug sričių, kurios vis dar reikalauja aktyvių mokslinių tyrimų, siekiant optimizuoti, kaip nurodyta Kasper ir kt. (2008): 2 II tipo bipolinės depresijos, psichozinės bipolinės depresijos, vaikų, paauglių ir pagyvenusio amžiaus žmonių, sergančių bipoline depresija, pacientų, turinčių komorbidines būkles, pacientų, turinčių savižudybės riziką, mišrios depresijos, nereaguojančių į pirmojo ir antrojo gydymo parinkimo pacientų gydymą, taip pat reikia skirtingų gydymo būdų lyginamųjų ir identifikuojančių pacientų pogrupius, kurie geriau reaguoja į specifinius medikamentus arba jų derinius, tyrimų. Taip pat būtina nuodugniai apsvarstyti tyrimo metodikas, atsižvelgiant į nuolat augantį atsako į placebo dažnį ir nepavykusius tyrimus.

Aiškliai apibrėžtos diagnostinės grupės ir tyrimo įtraukimo kriterijai kartu su atidžia vietos atranka yra būtini siekiant geriausių prieinamų įrodymų.

PBPDF Bipolinių sutrikimų gydymo gairių Darbo grupė

Siegfried Kasper (Pirmininkas, Austrija), Guy Goodwin (Kopirmininkas, JK), Charles Bowden (Kopirmininkas, JAV), Heinz Grunze (Sekretorius, UK), Hans-Jürgen Möller (PBPDF buvęs pirmininkas, Vokietija), Rasmus W. Licht (Danija), Eduard Vieta (Ispanija), Hagop Akiskal (JAV), José 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 (UK), 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 Lecruibier (Prancūzija), Veronica Larach (Čilė), Odd Lingjaerde (Norvegija), Henrik Liublinas (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).

PADĖKOS

Norėtume nuoširdžiai padėkoti poniai Berenikėi Oppermann, PBPDF biuras Vienoje, už bendrą ir redagavimo pagalbą.

HG ir EV taip pat išreiškia padėką dr. Konstantinos Fountoulakis, nes daug įrodymų, panaudotų šiame straipsnyje, buvo surinkta iš dviejų naujų apžvalgiųjų straipsnių, kur dr. Fountoulakis buvo kuratorius.

PAGRINDINIŲ AUTORIŲ FINANSAVIMAS

Heinz Grunze gavo dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų 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 tyrimams, konsultacijų mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „Almirall“, „AstraZeneca“, „Bial“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eli Lilly“, „Forest Tyrimų Instituto“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen-Cilag“, „Jazz“, „Lundbeck“, „Merck-Sharp“ ir „Dohme“, „Novartis“, „Organon“, „Otsuka“, „Pfizer Inc“, „Sanofi-Aventis“, „Servier“, „Shering-Plough“, „UBC“ ir „Wyeth“.

Guy Goodwin gavo dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eisai“, „Eli Lilly“, „Janssen Cilag“, „Lundbeck“, „P1 Vital Sanofi-Aventis“, „Servier“ ir „Wyeth“.

Charles Bowden dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „Abbott Laboratories“, „Astra Zeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen“, „Lilly Research“, Nacionalinio Psichinės sveikatos instituto, „Pfizer“, „R.W. Johnson Farmacijos instituto“, „Sanofi-Aventis“, „Repligen“ ir „Stanley“ Medicinos Mokslinių Tyrimų Fondo.

Rasmus W. Licht gavo dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų 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 tyrimams, konsultacijų mokesčius ir honorarus per pastaruosius

trejus metus iš „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eisai“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen Cilag“, „Lundbeck“, „Merck“, „Novartis Organon“, „Pfizer“, „Sanofi-Aventis“, „Sepracor“, „Servier“, „Wyeth“.

Siegfried Kasper gavo dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų 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“.

Rekomendacijas vertė LSMU Psichiatrijos klinikos gydytojas-rezidentas Artiom Charkavliuk

REFERENCES:

- Adli M, Bschor T, Canata B, Döpfner S, Bauer M. 1998. Lithium in der Behandlung der akuten Depression. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66:435–441.
- Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. 2005. Agitated "uni-polar" depression reconceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 85:245–258.
- Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. 1983. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 5:115–128.
- Altshuler LL, Keck PE, McElroy SL, Suppes T, Brown ES, Denicoff K, et al. 1999. Gabapentin in the acute treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1:61–65.
- Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE, Frye MA, et al. 2003a. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 160:1252–1262.
- Altshuler LL, Frye MA, Gitlin MJ. 2003b. Acceleration and augmentation strategies for treating bipolar depression. *Biol Psychiatry* 53:691–700.
- Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE, Nolen WA, Frye MA, et al. 2006. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 67:1551–1560.
- Altshuler, LL, Post, RM, Helleman G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA, et al. 2009. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. *J Clin Psychiatry*, 70:450–457.
- American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th revised ed. Washington DC: American Psychiatric Press.
- Amsterdam J. 1998. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 18:414–417.
- Amsterdam JD, Brunswick DJ. 2003. Antidepressant monotherapy for bipolar type II major depression. *Bipolar Disord* 5:388–395.
- Amsterdam JD, Garcia-Espana F. 2000. Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. *J Affect Disord* 59:225–229.
- Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, et al. 1998. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 18:435–440.
- Anderson J. 2000. On variability of effects for a metaanalysis of rheumatoid arthritis radiographic progression. *J Rheumatol* 27:540–542.
- Andrade C. 2004. Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry* 65:987–993.
- Angst J. 1985. Switch from depression to mania – a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 18:140–154.
- Angst J. 2006. Do many patients with depression suffer from bipolar disorder? *Can J Psychiatry* 51:3–5.
- Angst J, Gamma A. 2002. A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar disorders* 4 (Suppl 1):11–14.
- Ayuso-Gutierrez JL. 2005. Depressive subtypes and efficacy of antidepressive pharmacotherapy. *World J Biol Psychiatry* 6(Suppl 2):31–37.
- Baldassano CF, Ghaemi SN, Chang A, Lyman A, Lipari M. 2004. Acute treatment of bipolar depression with adjunctive zonisamide: a retrospective chart review. *Bipolar Disord* 6:432–434.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. 2003. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 64(Suppl 5):44–52.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. 2006. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: A meta-analytic review. *Bipolar Disord* 8:625–639.
- Ball JR, Mitchell PB, Corry JC, Skillecorn A, Smith M, Malhi GS. 2006. A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *J Clin Psychiatry* 67:277–286.
- Ballenger JC. 1988. The clinical use of carbamazepine in affective disorder. *J Clin Psychiatry* 49(Suppl 4):13–19.
- Ballenger JC, Post RM. 1980. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 137:782–790.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ, Zohar J, et al. 2008. 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* 9:248–312.
- Barbey JT, Roose SP. 1998. SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 15):42–48.
- Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, et al. 2000. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparison of drug adherence. *Cochrane Database Syst Rev* CD002791.
- Baron M, Gershon ES, Rudy V, Jonas WZ, Buchsbaum M. 1975. Lithium carbonate response in depression. Prediction by unipolar/bipolar illness, average-evoked response, catechol-O-methyl transferase, and family history. *Arch Gen Psychiatry* 32:1107–1111.
- Bauer M, Hellweg R, Graf KJ, Baumgartner A. 1998. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology* 18:444–455.
- Bauer M, London ED, Rasgon N, Berman SM, Frye MA, Altshuler LL, et al. 2005. Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. *Mol Psychiatry* 10:456–469.
- Bech P. 2002. The Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES) in clinical trials of therapies in depressive disorders: a 20-year review of its use as outcome measure. *Acta Psychiatr Scand* 106:252–264.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561–571.
- Benazzi F. 2004a. Agitated depression: a valid depression subtype? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:1279–1285.
- Benazzi F. 2004b. Mixed states in bipolar II disorder: should full hypomania always be required? *Psychiatry Res* 127:247–257.
- Benazzi F, Akiskal HS. 2006. Psychometric delineation of the most discriminant symptoms of depressive mixed states. *Psychiatry Res* 141:81–88.
- Benazzi F, Akiskal HS. 2008. How best to identify a bipolar-related subtype among major depressive patients without spontaneous hypomania: Superiority of age at onset criterion over recurrence and polarity? *J Affect Disord* 107:77–88.
- Berk M, Malhi GS, Cahill C, Carman AC, Hadzi-Pavlovic D, Hawkins MT, et al. 2007. The Bipolar Depression Rating Scale (BDRS): its development, validation and utility. *Bipolar Disord* 9:571–579.
- Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. 2008. N-Acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder – a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 64:468–475.
- Bhagwagar Z, Goodwin GM. 2002. The role of lithium in the treatment of bipolar depression. *Clin Neurosci Res* 2:222–227.
- Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, Hammen CL. 1998. Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 59:374–379.
- Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. 2008. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 69:1589–1601.
- Bottlender R, Rudolf D, Strauß A, Möller H-J. 1998. Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:296–300.
- Bowden CL, Singh V. 2005. Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 13–20.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. 2000. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 57:481–489.
- Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Bentley B, Leadbetter R, White R. 2004. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf* 27:173–184.
- Bridge JA, Birmaher B, Iyengar S, Barbe RP, Brent DA. 2009. Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 166:42–49.
- Brown E, Dunner DL, McElroy SL, Keck PE, Adams DH, Degenhardt E, et al. 2009. Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 12(6):773–782.
- Brown EB, McElroy SL, Keck PE, Deldar A, Adams DH, Tohen M, Williamson DJ. 2006. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 67:1025–1033.
- Bunney WE, Murphy DL, Goodwin FK, Borge GF. 1972. The "switch process" in manic-

- depressive illness. I. A systematic study of sequential behavioral changes. *Arch Gen Psychiatry* 27:295–302.
51. Calabrese JR, Rappaport DJ, Shelton MD, Kimmel SE. 1998. Clinical studies on the use of lamotrigine in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 38:185–191.
 52. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd G, for the Lamictal 602 Study Group. 1999a. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 60:79–88.
 53. Calabrese JR, Rappaport DJ, Kimmel SE, Shelton MD. 1999b. Controlled trials in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 9(Suppl 4):109–112.
 54. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. 2005. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of quetiapine in the treatment of Bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162:1351–1360.
 55. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. 2008. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 10:323–333.
 56. Carlson GA, Finch SJ, Fochtmann LJ, Ye Q, Wang Q, Naz B, Bromet EJ. 2007. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord* 9:851–859.
 57. Carta MG, Hardoy MC, Hardoy MJ, Grunze H, Carpiello B. 2003. The clinical use of gabapentin in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord* 75:83–91.
 58. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. 2009. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373:746–758.
 59. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. 1989. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 4:313–322.
 60. Colom F, Vieta E. 2004. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disord* 6:480–486.
 61. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. 2000. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 61:549–555.
 62. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. 2006. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 93:13–17.
 63. Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. 1999. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 86:267–270.
 64. Corya SA, Perlis RH, Keck PE, Lin DY, Case MG, Williamson DJ, Tohen MF. 2006. A 24-week open-label extension study of olanzapine-fluoxetine combination and olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 67:798–806.
 65. Crossley NA, Bauer M. 2007. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 68:935–940.
 66. Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. 2008. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 110:1–15.
 67. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. 2005. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 85:259–266.
 68. Dilaver SC, Swann SC, Chen YW, Shoab A, Joe B, Krajewski KJ, et al. 1996. Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study. *Biol Psychiatry* 40:935–937.
 69. Dunner DL, Dumbar GC. 1992. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry* 53(Suppl):21–26.
 70. Evins EA, Demopoulos C, Yovel I, Culhane M, Ogutha J, Grandin LD, et al. 2006. Inositol augmentation of lithium or valproate for bipolar depression. *Bipolar Disord* 8:168–174.
 71. FDA Public Health Advisory. 2004. Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications. Electronic Citation US Food and Drug Administration.
 72. Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Kapczinski F. 2009. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: A potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatr Res* 43:1200–1204.
 73. Fetter JC, Askland KD. 2005. Antidepressants for bipolar depression. *Am J Psychiatry* 162:1546–1548.
 74. Fountoulakis KN, Grunze H, Panagiotidis P, Kaprinis G. 2008. Treatment of bipolar depression: An update. *J Affect Disord* 109:21–34.
 75. Frangou S, Lewis M, McCrone P. 2006. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 188:46–50.
 76. Frank E. 2007. Interpersonal and social rhythm therapy: a means of improving depression and preventing relapse in bipolar disorder. *J Clin Psychol* 63:463–473.
 77. Frey R, Schreiner D, Stimpfl T, Vycudilik W, Berzlanovich A, Kasper S. 2000. Suicide by antidepressant intoxication at autopsy in Vienna between 1991–1997: the favourable consequences of the increasing use of SSRIs. *Eur Neuropsychopharmacol* 10:133–142.
 78. Frye M, Ketter T, Kimbrell TA, Dunn R, Speer A, Osuch E, et al. 2000. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 20:607–614.
 79. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Walden J, et al. 2007. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 164:1242–1249.
 80. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE, et al. 2009. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 166:164–172.
 81. Gajwani P, Forsthoft A, Muzina D, Amann B, Gao K, Elhaj O, et al. 2005. Antiepileptic drugs in mood-disordered patients. *Epilepsia* 46(Suppl 4):38–44.
 82. Gao K, Ganocy SJ, Gajwani P, Mühlbauer HD, Kemp DE, Calabrese JR. 2008a. A review of sensitivity and tolerability of antipsychotics in patients with bipolar disorder or schizophrenia: focus on somnolence. *J Clin Psychiatry* 69:302–309.
 83. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. 2008b. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 28:203–209.
 84. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. 2009. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 194:4–9.
 85. Ghaemi SN, Goodwin FK. 2005. Antidepressants for bipolar depression. *Am J Psychiatry* 162:1545–1546.
 86. Ghaemi SN, Ko JK, Goodwin FK. 2002. "Cade's Disease" and beyond: Misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 47:125–134.
 87. Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Miyahara S, Sachs G. 2006a. Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD participants. *Psychiatr Serv* 57:660–665.
 88. Ghaemi SN, Zablotsky B, Filkowski MM, Dunn RT, Pardo TB, Isenstein E, Baldassano CF. 2006b. An open prospective study of zonisamide in acute bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 26:385–388.
 89. Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, et al. 2007. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 68:1840–1844.
 90. Ghaemi SN, Shirzadi AA, Filkowski M. 2008a. Publication bias and the pharmaceutical industry: the case of lamotrigine in bipolar disorder. *Medscape J Med* 10:211.
 91. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ. 2008b. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: metaanalyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand* 118:347–356.
 92. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, Herings RM, Mann JJ. 2007. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 164:1356–1363.
 93. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. 2004. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 161:1537–1547.
 94. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. 2004. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 161:564–566.
 95. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, et al. 2007. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 164:1348–1355.
 96. Goldberg JF, Brooks JO III, Kurita K, Hoblyn JC, Ghaemi SN, Perlis RH, et al. 2009a. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 70:155–162.
 97. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, Calabrese JR, et al. 2009b. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 166:173–181.
 98. Gonzalez-Pinto A, Gonzalez C, Enjuto S, Fernandez dC, Lopez P, Palomo J, et al. 2004. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: an update. *Acta Psychiatr Scand* 109:83–90.
 99. Goodnick PJ, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Sackeim HA. 2001. Vagus nerve stimulation in depression. *Expert Opin Pharmacother* 2:1061–1063.
 100. Goodwin FK, Jamison KR. 2007. Manic-depressive illness. 2nd ed. New York: Oxford University Press.
 101. Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE. 1972. Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *Am J Psychiatry* 129:44–47.
 102. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, et al. 2004. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 65:432–441.
 103. Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, et al. 2008. ECNP consensus meeting. Bipolar Depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:535–549.
 104. Grunze H. 2003. Lithium in the acute treatment of bipolar disorders—a stocktaking. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253:115–119.
 105. Grunze H. 2006. Carbamazepine, other anticonvulsants and augmenting agents. In: Akiskal HS, Tohen M, editors. *Bipolar psychopharmacotherapy: Caring for the patient*. London: John Wiley & Sons. p 63–84.
 106. Grunze H, Walden J. 2002. Relevance of new and newly rediscovered anticonvulsants for atypical forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 72(Suppl 1):15–21.
 107. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden CL, Baldwin D, Licht RW, Vieta E, Möller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. 2002b. 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* 3:115–124.
 108. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. 2009. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. *World J Biol Psychiatry* 10:85–116.
 109. Grunze HC. 2008a. Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or overinterpretation? *CNS Spectr* 13:790–795.
 110. Grunze HC. 2008b. Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or overinterpretation? *CNS Spectr* 13:790–795.
 111. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, et al. 2003. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 28:1374–1382.
 112. Hallam KT, Smith DI, Berk M. 2009. Differences between subjective and objective assessments of the utility of Electroconvulsive therapy in patients with bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 112:212–218.
 113. Hamilton M. 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6:278–296.
 114. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. 2006. 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* 163:185–194.
 115. Himmelhoch JM, Fuchs CZ, Symons BJ. 1982. A double-blind study of tricyclicpromine treatment of major anergic depression. *J Nerv Ment Dis* 170:628–634.
 116. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. 1991. Tricyclicpromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 148:910–916.

117. Hirschfeld RM, Fochtmann LJ, McIntyre JS. 2005. Antidepressants for bipolar depression. *Am J Psychiatry* 162:1546–1547.
118. Hurley SC. 2002. Lamotrigine update and its use in mood disorders. *Ann Pharmacother* 36:860–873.
119. Jensen NH, Rodriguez RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. 2008. N-Desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology* 33:2303–2312.
120. Jon DI, Bahk WM, Yoon BH, Shin YC, Cho HS, Lee E, et al. 2008. Revised Korean medication algorithm for bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 10:1–10.
121. Jones S. 2004. Psychotherapy of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 80:101–114.
122. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. 2002. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 59:530–537.
123. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, Solomon DA. 2008. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 65:386–394.
124. Kantowitz JT, Citrome L. 2008. Olanzapine: review of safety 2008. *Expert Opin Drug Saf* 7:761–769.
125. Kasper S, Calabrese JR, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Viguera AC, et al. 2008. International Consensus Group on the evidence-based pharmacologic treatment of bipolar I and II depression. *J Clin Psychiatry* 69:1632–1646.
126. Keck PE, Corya SA, Altshuler LL, Ketter TA, McElroy SL, Case M, et al. 2005. Analyses of treatment-emergent mania with olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66:611–616.
127. Keck PE, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA, et al. 2006. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 60:1020–1022.
128. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. 2008. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 5:e45.
129. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Luther JF, Houck PR, Swartz HA, Mallinger AG. 2000. Stabilization in the treatment of mania, depression and mixed states. *Acta Neuropsychiatr* 12:3–114.
130. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, et al. 2007. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 9:531–535.
131. Lader MH. 1996. Tolerability and safety: essentials in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 57(Suppl 2):39–44.
132. Lambert PA. 1984. Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). In: Emrich HM, Okuma T, Müller AA, editors. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam, Oxford, Princeton: Elsevier Science Publishers. p 33–44.
133. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, J, et al. 2006. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 163:232–239.
134. Leverich GS, Post RM, Keck PE, Altshuler LL, Frye MA, Kupka RW, et al. 2007. The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. *J Pediatr* 150:485–490.
135. Lewis JL, Winokur G. 1982. The induction of mania. A natural history study with controls. *Arch Gen Psychiatry* 39:303–306.
136. Lexchin J, Light DW. 2006. Commercial influence and the content of medical journals. *Br Med J* 332:1444–1447.
137. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. 2003. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Br Med J* 326:1167–1170.
138. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. 2003. 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* 111:1–22.
139. Licht RW, Qvitzau S, Allerup P, Bech P. 2005. Validation of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression; is the total score a valid measure of illness severity? *Acta Psychiatr Scand* 111:144–149.
140. Licht RW, Gijssman H, Nolen WA, Angst J. 2008. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 118:337–346.
141. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med* 353:1209–1223.
142. Macedo-Souares MB, Moreno RA, Rigonatti SP, Lafer B. 2005. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *J ECT* 21:31–34.
143. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. 2003. Agitated depression in bipolar I disorder: prevalence, phenomenology, and outcome. *Am J Psychiatry* 160:2134–2140.
144. Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, Wisniewski SR, Bauer MS, Rapaport MH, et al. 2009. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: Data from STEP-BD. *J Affect Disord* 114:58–67.
145. Masan PS. 2004. Atypical antipsychotics in the treatment of affective symptoms: a review. *Ann Clin Psychiatry* 16:3–13.
146. Matkowski K, Rybakowski J. 1992. Karbamazepina w leczeniu chorob depresyjnych. *Psychiatr Pol* 26:251–258.
147. McAllister-Williams RH. 2008. Do antidepressants work? A commentary on "Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration" by Kirsch et al. *Evid Based Ment Health* 11:66–68.
148. McCormack PL, Wiseman LR. 2004. Olanzapine: a review of its use in the management of bipolar I disorder. *Drugs* 64:2709–2726.
149. McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Black D, Frye MA, Altshuler LL, et al. 2005. Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders: a prospective trial. *J Clin Psychiatry* 66:617–624.
150. McElroy SL, Young AH, Carlsson A, Olausson B, Nordenhem A, Paulsson B, Brecher M. 2008. A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine and paroxetine in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *Bipolar Disord* 10(Suppl 1):59.
151. McIntyre RS, Mancini DA, Parikh S, Kennedy SH. 2001. Lithium revisited. *Can J Psychiatry* 46:322–327.
152. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Sagman D, Kennedy SH. 2002. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. *Bipolar Disord* 4:207–213.
153. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs Cantrell DT, Cohen M, et al. 2009. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *New Engl J Med* 360:1597–1605.
154. Mendlewicz J, Youdim MB. 1980. Antidepressant potentiation of 5-hydroxytryptophan by L-doprenil in affective illness. *J Affect Disord* 2:137–146.
155. Miklowitz DJ, Otto MW. 2007. Psychosocial interventions for bipolar disorder: a review of literature and introduction of the systematic treatment enhancement program. *Psychopharmacol Bull* 40:116–131.
156. Miklowitz DJ, Frank E, George EL. 1996. New psychosocial treatments for the outpatient management of bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 32:613–621.
157. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Kogan JN, Sachs GS, Thase ME, Calabrese JR, Marangell LB, Ostacher MJ, Patel J, Thomas MR, Araga M, Gonzalez JM, Wisniewski SR. 2007. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 164:1340–1347.
158. Mitchell PB, Malhi GS. 2004. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord* 6:530–539.
159. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. 2008. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 10:144–152.
160. Möller HJ. 2008. Isn't the efficacy of antidepressants clinically relevant? A critical comment on the results of the metaanalysis by Kirsch et al. 2008. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258:451–455.
161. Möller HJ. 2009. Standardised rating scales in Psychiatry: Methodological basis, their possibilities and limitations and descriptions of important rating scales. *World J Biol Psychiatry* 10:6–26.
162. Möller HJ, Berzowski H, Eckmann F, Gonzalves N, Kissling W, Knorr W, et al. 1993. Double-blind multicenter study of paroxetine and amitriptyline in depressed inpatients. *Pharmacopsychiatry* 26:75–78.
163. Möller HJ, Bottlender R, Grunze H, Strauss A, Wittmann J. 2001. Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? *J Affect Disord* 67:141–146.
164. Möller HJ, Grunze H, Broich K. 2006. Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256:1–16.
165. Moller HJ, Baldwin DS, Goodwin G, Kasper S, Okasha A, Stein DJ, Tandon R, Versiani M. 2008. Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 Suppl 3:3–23.
166. Montgomery SA, Asberg M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382–389.
167. Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, Lam RW, Lepine JP, Moller HJ, Nutt DJ, Rouillon F, Schatzberg AF, Thase ME. 2007. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 22:323–329.
168. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. 2006. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:193–198.
169. Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Felber W. 2006. The suicidepreventive and mortality reducing effect of lithium. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (eds) *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide*. Informa Healthcare, Oxfordshire, UK: pp 179–192.
170. Muzina DJ, Ganocy SJ, Khalife S, and Gao K. A double-blind, placebo-controlled study of divalproex extended-release in newly-diagnosed mood stabilizer naive patients with acute bipolar depression. Presented at the 48th Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting (NCDEU), May 2008, Phoenix, AZ. 2008. Ref Type: Conference Proceeding.
171. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. 2003. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 5:40–47.
172. National Collaborating Centre for Mental Health(2006) 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.
173. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. 2001. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 158:906–912.
174. Neumann J, Seidel K, Wunderlich H-P. 1984. Comparative studies of the effect of carbamazepine and trimipramine in depression. In: Emrich HM, Okuma T, Müller AA (eds) *Anticonvulsants in affective disorders*. Elsevier Science, Amsterdam: pp 160–166.
175. Ng F, Dodd S, Berk M. 2007. The effects of physical activity in the acute treatment of bipolar disorder: a pilot study. *J Affect Disord* 101:259–262.
176. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, Miyahara S, Bauer MS, Thase ME, Wisniewski SR, Sachs GS. 2006. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipose randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 163:210–216.
177. Nolen WA, Kupka RW, Helleman G, Frye MA, Altshuler LL, Leverich GS, Suppes T, Keck PE, Jr., McElroy S, Grunze H, Mintz J, Post RM. 2007. Tranylcypromine vs. lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. *Acta Psychiatr Scand* 115:360–365.
178. Nolen WA, Kupka RW, Schulte PFJ, Knoppert-van der Klein EAM, Honig A, Reichart CG, Goossens PJJ, Daemen P, Ravelli DP. 2008. Richtlijn bipolaire stoornissen. 2 ed. De Tijdstrom uitgeverij BV, Utrecht.
179. O'Donovan C, Gamham JC, Hajek T, Alda M. 2008. Antidepressant monotherapy in pre-bipolar depression: Predictive value and inherent risk. *J Affect Disord* 107:293–298.

180. Parker G, Tully L, Olley A, Hadzi-Pavlovic D. 2006. SSRIs as mood stabilizers for Bipolar II Disorder? A proof of concept study. *J Affect Disord* 92:205–214.
181. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. 2000. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 403:17–25.
182. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA. 2005. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 162:1957–1960.
183. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. 2006. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 163:225–231.
184. Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, Akiskal HS. 2002. Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin Psychopharmacol* 22:584–591.
185. Pichot P. 1995. The birth of the bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 10–11.
186. Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Keck PE, et al. 2003. An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Disord* 5:310–319.
187. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, et al. 2006. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 189:124–131.
188. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. 1981. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 38:902–907.
189. Riemann D, Voderholzer U, Berger M. 2002. Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression. *Neuropsychobiology* 45(Suppl 1):13–19.
190. Rihmer Z. 2005. Prediction and prevention of suicide in bipolar disorders. *Clin Neuropsychiatry* 2:48–54.
191. Rihmer Z, Akiskal H. 2006. Do antidepressants (t)hreat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 94:3–13.
192. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder. 2004. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust NZ J Psychiatry* 38:280–305.
193. Rush AJ, Giles DE, Schlesler MA, Fulton CL, Weissenburger J, Burns C. 1986. The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. *Psychiatry Res* 18:65–87.
194. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. 2000. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 47:276–286.
195. Sachs G, Collins MA, Altshuler L, Ketter T, Suppes T, Rasgon N, et al. 2002. Divalproex sodium versus placebo for the treatment of bipolar depression. *APA 2002 Syllabus & Proceedings Summary*.
196. Sachs G, Lombardo I, Yang R, Kremer C, Pappadopoulos E. 2009. Learnings from the ziprasidone bipolar depression program. *ISCTM 5th Annual Meeting, Arlington VA* 3–5 March.
197. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, Rosenbaum JF. 1994. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 55:391–393.
198. Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR, et al. 2003. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 53:1028–1042.
199. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. 2007. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *New Engl J Med* 356:1711–1722.
200. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, Greenberg RM, et al. 2001. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 285:1299–1307.
201. Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, Barrett B, Brand U, Fleischhacker W, et al. 2007. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 10(Suppl 1):1–207.
202. Schaffer A, Zuker P, Levitt A. 2006. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 96:95–99.
203. Severus WE, Kleindienst N, Evonuk G, Bowden C, Moller HJ, Bohus M, et al. 2009. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. *J Affect Disord* 115:466–470.
204. Silverstone T. 2001. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 104:104–109.
205. Silverstone PH, Silverstone T. 2004. A review of acute treatments for bipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol* 19:113–124.
206. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. 2006. Suicide risk during antidepressant treatment. *American Journal of Psychiatry* 163:41–47.
207. Simon NM, Otto MW, Weiss RD, Bauer MS, Miyahara S, Wisniewski SR, et al. 2004. Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *J Clin Psychopharmacol* 24:512–520.
208. Small JG. 1990. Anticonvulsants in affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 26:25–36.
209. Sokolski KN, Denson TF. 2003. Adjunctive quetiapine in bipolar patients partially responsive to lithium or valproate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:863–866.
210. Spina E, Pisani F, Perucca E. 1996. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 31:198–214.
211. Suppes T. 2008. Effectiveness of the new extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression (trial D144CC00002). Presented at the Eighth International Review of Bipolar Disorder Conference, Copenhagen, Denmark, 14–16 April, 2008.
212. Suppes T, Kelly DI, Keck PE, McElroy SL, Altshuler LL, Mintz J, et al. 2007. Quetiapine for the continuation treatment of bipolar depression: naturalistic prospective case series from the Stanley Bipolar Treatment Network. *Int Clin Psychopharmacol* 22:376–381.
213. Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S, Paulsson B. 2008. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: Analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *World J Biol Psychiatry* 9:198–211.
214. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR. 2006. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 26:600–609.
215. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. 2008. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 28:13–20.
216. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. 2003. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60:1079–1088.
217. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. 2009. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 11:453–473.
218. Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, Baldassano CF, Wisniewski SR, Dennehy EB, et al. 2007. Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 68:1472–1479.
219. Valenti M, Benabarre A, Bernardo M, Garcia-Amador M, Amann B, Vieta E. 2007. La terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la depresión bipolar. *Actas Esp Psiquiatr* 35:199–207.
220. van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyser HJ, et al. 2009. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 70:223–231.
221. Vieta E. 2005. The package of care for patients with bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66(Suppl 5):34–39.
222. Vieta E. 2008. Antidepressants in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 118:335–336.
223. Vieta E, Suppes T. 2008. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 10:163–178.
224. Vieta E, Martínez-Aran A, Nieto E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. 2000. Adjunctive gabapentin treatment of bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 15:433–437.
225. Vieta E, Martínez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M. 2002. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 63:508–512.
226. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W. 2007. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 9:413–425.
227. Visser HM, Van der Mast RC. 2005. Bipolar disorder, antidepressants and induction of hypomania or mania. A systematic review. *World J Biol Psychiatry* 6:231–241.
228. Wehr TA, Goodwin FK. 1987. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 144:1403–1411.
229. Weissman MM. 1997. Interpersonal psychotherapy: current status. *Keio J Med* 46:105–110.
230. Wilson MS, Findling RL. 2007. Zonisamide for bipolar depression. *Expert Opin Pharmacother* 8:111–113.
231. Winokur G, Coryell W, Endicott J, Akiskal H. 1993. Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *Am J Psychiatry* 150:1176–1181.
232. Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. 2001. Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression. *J Affect Disord* 67:207–212.
233. Woo YS, Chae JH, Jun TY, Kim KS, Bahk WM. 2008. The bipolar diathesis of treatment-resistant major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Practice* 12:142–146.
234. World Health Organization. 1992. The ICD-10 Classification of Mental and behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: WHO.
235. Wu JC, Kelson JR, Schacht C, Bunney BG, Demodena A, Golshan S, et al. 2009. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 66:298–301.
236. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Calabrese JR. 2008. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 11:119–130.
237. Yasmin S, Carpenter LL, Leon Z, Siniscalchi JM, Price LH. 2001. Adjunctive gabapentin in treatment-resistant depression: a retrospective chart review. *J Affect Disord* 63:243–247.
238. Yatham LN, Srisurapanont M, Zis AP, Kusumakar V. 1997. Comparative studies of the biological distinction between unipolar and bipolar depressions. *Life Sci* 61:1445–1455.
239. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, et al. 2006. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 8:721–739.
240. Young AH, Newham JL. 2006. Lithium in maintenance therapy for bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 20:17–22.
241. Young LT, Robb JC, Patelis S, I, MacDonald C, Joffe RT. 1997. Acute treatment of bipolar depression with gabapentin. *Biol Psychiatry* 42:851–853.
242. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. 2000. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 157:124–126.
243. Young AH, Carlsson A, Olausson B, Paulsson B, Brecher M. 2008. A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine and lithium in adults with bipolar depression (Embolden). *Bipolar Disord* 10(Suppl 1):451.
244. Zarate CA, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, et al. 2004. Prampixole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 56:54–60.
245. Zaretsky AE, Segal ZV, Gemar M. 1999. Cognitive therapy for bipolar depression: a pilot study. *Can J Psychiatry* 44:491–494.
246. Zarin D, Pincus HA, McIntyre JS. 2002. APA Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Bipolar Disorder. Electronic Citation http://www.psych.org/clin_res/pg_bipolar.cfm
247. Zhang ZJ, Kang WH, Tan QR, Li Q, Gao CG, Zhang FG, et al. 2007. Adjunctive herbal medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 41:360–369.
248. Zornberg GL, Pope HG. 1993. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 13:397–408.

Varviko – Edinburgo psichikos sveikatos skalė

Simona KARPAVIČIŪTĖ

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Socialinių ir humanitarinių mokslų katedra, Kaunas, Lietuva

ĮVADAS

Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) 1948 m. sveikatos apibrėžimą sveikata – tai visiška fizinė, psichinė ir socialinė gerovė, o ne tik ligos arba negalės nebuvimas [1]. Sąvoka „gerovė“ apima pozityvų afektą, psichologinę gerovę, socialinę gerovę, subjektyvią fizinę sveikatą, pasitenkinimą darbu, depresijos, nerimo ir streso nebuvimą [2]. Gerovė apibūdinama hedoniniu ir eudaimoniniu aspektais. Hedoninis gerovės aspektas apima asmens jausmus ir emocijas (pvz., nerimas) [3]; subjektyvų laimės patyrimą (afektas) ir pasitenkinimą gyvenimu [4]; eudaimoninis – pozityvų psichologinį funkcionavimą, gerus tarpusavio santykius, savęs realizaciją, autonomiją, savęs pripažinimą ir kompetenciją [4]; asmens sąveiką su pasauliu, gyvenimo prasmės ir tikslo turėjimo jausmus [3]. Taip pat išskiriamas ir vertinamasis gerovės aspektas – tai kaip asmuo įvertina savo gyvenimą, jo eigą, ar tam tikrus gyvenimo aspektus (pvz., pasitenkinimą darbu) [3]. Mokslinėje literatūroje gerovės samprata dažnai siejama su gyvenimo kokybės ir laimės sąvokomis [5]. Psichikos sveikata, gerovė yra vienas pagrindinių veiksnių, turinčių įtakos asmens gyvenimo kokybei [6]. Pagal PSO 1993 m. apibrėžimą gyvenimo kokybė – tai individualus savo vietos gyvenime įvertinimas kultūros ir vertybių sistemos, kurioje individas gyvena, kontekste, susijęs su individo tikslais, viltimis, standartais bei interesais. Tai plati koncepcija, kuri kompleksiskai veikiama asmens fizinės sveikatos, psichologinės būklės, nepriklausomybės lygio, socialinių ryšių su aplinka [7]. Gera psichikos sveikata apibūdinama dažnai patiriamomis teigiamomis emocijomis (pvz., laimė, pasitenkinimas, domėjimasis ir meilės jausmas), pozityviu požiūriu į save patį, į kitus asmenis ir įvykius (optimizmas, savęs realizacija, empatija, atvirumas naujoms patirtims) ir pozityviu elgesiu (užsibrėžtų tikslų siekimas, sveika gyvensena, socialinis elgesys) [8]. Psichikos sveikata – tai geros savijautos pojūtis, emocinė ir dvasinė būseną, kuri leidžia žmogui džiaugtis gyvenimo pilnatve, išgyventi skausmą ir liūdesį [9]. PSO psichikos sveikatą apibrėžia kaip gerovės būseną, kurioje asmuo gali realizuoti savo gebėjimus, įveikti įprastus gyvenimo stresus, produktyviai dirbti ir būti naudingas savo bendruomenei [10]. Psichikos sveikata – tai žmogaus teisė.

Ji suteikia piliečiams galimybę mėgautis gerove, gyvenimo kokybe ir sveikata. Ji skatina mokymąsi, darbą ir dalyvavimą visuomenės gyvenime [11]. Psichikos sveikata, gerovė susijusi su asmens psichologiniu funkcionavimu, pasitenkinimu gyvenimu ir gebėjimu vystyti ir palaikyti abipusiai naudingus tarpusavio santykius. Psichologinė gerovė apima gebėjimą palaikyti autonomijos jausmą, savęs priėmimą, asmeninį augimą, gyvenimo tikslą ir savivertę. Išlikti psichiškai sveikam yra daugiau nei psichikos sveikatos ligos gydymas arba prevencija [4].

APIE INSTRUMENTUOTE

Varviko – Edinburgo psichikos sveikatos skalės (angl. *Warwick – Edinburgh Mental Well – Being Scale, WEMWBS*) sukūrimą užsakė Nacionalinė sveikatos tarnyba Škotijoje (finansuota pagal Škotijos Vyriausybės nacionalinę programą Psichikos sveikatos ir gerovės stiprinimas). WEMWBS sukurta Varviko universiteto ir Edinburgo universiteto mokslininkų, visos teisės į skalę priklauso Nacionalinei sveikatos tarnybai Škotijoje, Varviko universitetui ir Edinburgo Universitetui, 2006. WEMWBS buvo sukurta siekiant įvertinti psichikos sveikatą, gerovę suaugusiųjų populiacijoje Jungtinėje Karalystėje ir validuota Jungtinėje Karalystėje (studentų ir bendrojoje populiacijoje) ir skirta tirti asmenis nuo 16 metų ir vyresnius. WEMWBS yra dviejų tipų: 14 teiginių WEMWBS, kuri pristatoma šiame straipsnyje, ir trumpesnė skalės versija sudaryta iš 7 teiginių. WEMWBS 14 teiginių instrumentas validuotas Jungtinėje Karalystėje (NEF, 2008b cit. [8, 12], vertinant pozityvią psichikos sveikatą suaugusiųjų populiacijoje Škotijoje [13], 16–74 metų žmonių populiacijos apklausoje Škotijoje [14], moksleivių nuo 13 iki 16 metų populiacijoje Škotijoje ir Anglijoje [15]). Pastaruoju metu WEMWBS plačiai naudojama įvairiose apklausoje ne tik Jungtinėje Karalystėje (pvz., Škotijos sveikatos apklausa, nuo 2008 m.), poveikio studijose, vietinės reikšmės tyrimuose (pvz., tiriant meninių veiklų, meno poveikį asmenims), stebėsenos tyrimuose (pvz., asmenų, turinčių psichikos sveikatos sutrikimų, psichikos sveikatos stebėseną), taip pat WEMWBS naudojamas kaip nacionalinis indikatorius [4], bet ir kitose šalyse (pvz., Ispanijoje, Italijoje, Olandijoje) ir ne tik įprastos raidos populiacijoje, bet ir sergančiųjų psichikos

Adresas susirašinėti: Simona Karpavičiūtė, LSMU Socialinių ir humanitarinių mokslų katedra, Šiaurės pr. 57, LT-50161 Kaunas, el. p.: simonalkka@gmail.com

sveikatos ligomis grupėse, pvz., Prancūzijoje (sergantieji šizofrenija), Kinijoje (sergantieji psichikos sveikatos ligomis), Italijoje (postnatalinės depresijos atveju) [16]. 2012 m., gavus leidimą iš autorių, WEMWBS 14 teiginių skalė buvo išversta į lietuvių kalbą ir adaptuota Lietuvoje, įgyvendinant bandomąjį socialinį meno projektą „Menas žmogaus gerovei“ (vertinant dalyvavimo meninėje veikloje poveikį asmens gerovei: ligoninės personalo, globos namų gyventojų, psichikos sveikatos centro lankytojų) [17].

INSTRUMENTUOTĖS STRUKTŪRA

WEMWBS sudaryta iš 14 teiginių apie psichikos sveikatą, apimant subjektyvią gerovę ir psichologinį funkcionavimą: į ateitį žvelgiu optimistiškai; jaučiuosi naudingas(–a); jaučiuosi atsipalaidavęs(–usi); domiuosi kitais žmonėmis; jaučiuosi energingas(–a); man puikiai sekasi spręsti problemas; mėštau aiškiai; esu savimi patenkintas(–a); jaučiuosi artimas(–a) kitiems žmonėms; pasitikiu savimi; gebu pats(–i) apsispręsti; jaučiuosi mylimas(–a); domiuosi naujais dalykais; esu linksmai nusiteikęs(–usi) (1 lentelė). Visi teiginiai yra pozityvūs ir atliepia pozityvios psichikos sveikatos aspektus ir kartu apima daugumą, bet ne visus psichikos sveikatos aspektus įtraukiant hedoninę ir eudaimoninę perspektyvas. Sritis,

kurios neįtrauktos į WEMWBS – tai dvasingumas ir gyvenimo prasmė, tikslas. WEMWBS siekiama įvertinti psichikos sveikatą (pozityvią), o ne psichikos sveikatos determinantus, kurie apima gebėjimą greitai atkurti, atgauti fizines ir dvasines jėgas, tarpusavio santykių gebėjimus, konfliktų valdymą ir problemų sprendimą, taip pat socialinius ir ekonominius veiksnius, tokius kaip, skurdas, smurtas, prievarta, nedarbas, stigmatizacija, rasizmas ir kitos socialinės atskirties formos [4].

Respondentas turi pasirinkti atsakymus į WEMWBS teiginius. Kiekvienam teiginiui galima pasirinkti tik vieną atsakymo variantą pagal tai, kaip dažnai asmuo taip jautėsi per pastarąjį dviejų savaitių laikotarpį. Atsakymai į WEMWBS teiginius pateikiami skalėje nuo 1 iki 5 (kai atsakymo variantas 1 – niekada, 2 – retai, 3 – kartais, 4 – dažnai, 5 – nuolat) (1 lentelė).

VERTINIMAS

Analizuojant WEMWBS teiginių bendrąjį įvertį, pasirinkti atsakymų variantai į visus skalės teiginius (skalėje nuo 1 iki 5) yra sudedami ir analizėje naudojama jų suma (kai minimali galima taškų suma yra 14 balų – prasčiausias įvertis, o maksimali 70 balų – geriausias įvertis) [4].

1 lentelė. Varviko-Edinburgo psichikos sveikatos skalė (angl. *Warwick-Edinburgh Mental Well – Being Scale, WEMWBS*)

Pagal lentelėje išvardytus teiginius apie jausmus, mintis įvertinkite, kaip dažnai Jūs taip jautėtės per pastarąjį dviejų savaitių laikotarpį (kiekvienam teiginiui pažymėkite vieną Jums tinkamiausią atsakymo variantą)

Teiginys	Niekada	Retai	Kartais	Dažnai	Nuolat
Į ateitį žvelgiu optimistiškai	1	2	3	4	5
Jaučiuosi naudingas(–a)	1	2	3	4	5
Jaučiuosi atsipalaidavęs(–usi)	1	2	3	4	5
Domiuosi kitais žmonėmis	1	2	3	4	5
Jaučiuosi energingas(–a)	1	2	3	4	5
Man puikiai sekasi spręsti problemas	1	2	3	4	5
Mėštau aiškiai	1	2	3	4	5
Esu savimi patenkintas(–a)	1	2	3	4	5
Jaučiuosi artimas(–a) kitiems žmonėms	1	2	3	4	5
Pasitikiu savimi	1	2	3	4	5
Gebu pats(–i) apsispręsti	1	2	3	4	5
Jaučiuosi mylimas(–a)	1	2	3	4	5
Domiuosi naujais dalykais	1	2	3	4	5
Esu linksmai nusiteikęs(–usi)	1	2	3	4	5

©Nacionalinė sveikatos tarnyba Škotijoje, Varviko universitetas ir Edinburgo universitetas, 2006, visos teisės saugomos (©NHS Health Scotland, University of Warwick and University of Edinburgh, 2006, all rights reserved). Skalė lietuvių k. ©Simona Karpavičiūtė ir Ieva Petkutė, 2012, visos teisės saugomos (Developed by ©Simona Karpavičiūtė & Ieva Petkutė, 2012, all rights reserved).

Dėl WEMWBS naudojimo galite kreiptis į Frances Taggart el. p.: Frances.Taggart@warwick.ac.uk, WEMWBS naudoti ne anglų kalbą ir versti į kitas kalbas, galite kreiptis į prof. Sarah Stewart–Brown el. p.: Sarah.Stewart-Brown@warwick.ac.uk. Skalės kūrėjai registruoja skalės naudotojus, todėl būsimi skalės naudotojai kviečiami užpildyti elektroninę registracijos formą el. priedo adresu: <http://www2.warwick.ac.uk/fac/med/research/platform/wemwbs/researchers/register/>. WEMWBS skalės naudojimas yra nemokamas.

Plačiau su WEMWBS 14 ir 7 teiginių versijomis galite susipažinti el. prieduose adresu: <http://www2.warwick.ac.uk/fac/med/research/platform/wemwbs/researchers/languages/> ir <http://www.healthscotland.com/scotlands-health/population/Measuring-positive-mental-health.aspx>.

LITERATŪRA:

1. WHO. Definition of health. Geneva; 1948 [interaktyvus]. Prieiga per internetą: <http://www.who.int/about/definition/en/print.html> [žiūrėta 2014 06 21].
2. Bhullar, N., Schutte, N. S., Malouff, J. M. The Nature of Well-Being: The Roles of Hedonic and Eudaimonic Processes and Trait Emotional Intelligence. *The Journal of Psychology: Interdisciplinary and Applied* 2013; 147, 1, 1-16.
3. NEF. Well-being at work. A review of the literature, UK; 2014.
4. Stewart-Brown, S., Tennant, A., Tennant, R., Platt, S., Parkinson, J., Weich, S. Internal construct validity of the Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale (WEMWBS): a Rasch analysis using data from the Scottish Health Education Population Survey. *Health and Quality of Life Outcomes* 2009, 7:15.
5. WHO. The European health report 2012: charting the way to well-being; 2013 [interaktyvus]. Prieiga per internetą: <http://www.drugsandalcohol.ie/19496/1/The-European-Health-Report-2012%2C-FULL-REPORT-w-cover.pdf> [žiūrėta 2014 04 12].
6. PSO. Mental Health Declaration for Europe. Facing the Challenges, Building Solutions. WHO European Ministerial Conference on Mental Health. Facing the Challenges, Building Solutions, Finland; 2005 [interaktyvus]. Prieiga per internetą: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/99720/edoc06.pdf [žiūrėta 2014 06 18].
7. Rėklaitienė, D., Karpavičiūtė, S., Požėrienė, J. Fiziškai neįgalių asmenų gyvenimo kokybė darbinės veiklos ir šeiminių padėties aspektais. *Filosofija. Sociologija* 2011; T. 22, nr. 2, 187-197. Lietuvos mokslų akademija.
8. Foresight Mental Capital and Wellbeing Project. Mental Capital and Wellbeing: Making the most of ourselves in the 21st century. Final Project report. The Government Office for Science, London; 2008.
9. Psichikos sveikatos strategija. Patvirtinta Lietuvos Respublikos Seimo 2007 m. balandžio 3 d. nutarimu Nr. X-1070; 2007.
10. PSO. Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice: summary report. A report from the World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse in collaboration with the Victorian Health Promotion Foundation (VicHealth) and the University of Melbourne. Geneva, World Health Organization; 2004.
11. European pact for mental health and well-being. EU high-level conference Together for Mental Health and Well-being, Brussels, 12-13 June; 2008.
12. Tennant, R., Hiller, L., Fishwick, R., Platt, S., Joseph, S., Weich, S. ir kt. The Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale (WEMWBS): development and UK validation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007, 5:63.
13. Tennant, R., Fishwick, R., Platt, S., Joseph, S., Stewart-Brown, S. Monitoring positive mental health in Scotland: validating the Affectometer 2 scale and developing the Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale for the UK. *NHS Health Scotland*; 2006.
14. Stewart-Brown, S., Janmohamed, K. Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale (WEMWBS) User Guide Version 1. Warwick Medical School, University of Warwick, Edited by Parkinson, J., NHS Health Scotland; 2008.
15. Clarke, A., Friede, T., Putz, R., Ashdown, J., Martin, S., Blake, A. ir kt. Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale (WEMWBS): Validated for teenage school students in England and Scotland. A mixed methods assessment. *BMC Public Health* 2011; 11:487.
16. WEMWBS. Development of WEMWBS. Published Papers. Warwick Medical School, The University of Warwick, Coventry; 2014 [interaktyvus]. Prieiga per internetą: <http://www2.warwick.ac.uk/fac/med/research/platform/wemwbs/development/papers/> [žiūrėta 2014 04 20].
17. Menas žmogaus gerovei. Brazauskaitė, A., Karpavičiūtė, S., Petkutė, I., Survilienė, R., Žilinskaitė-Vytienė, V. eds.; Bouteloup, P., Gay, E. L., Isotalo, M., Parkinson, C. Vilnius; 2012.

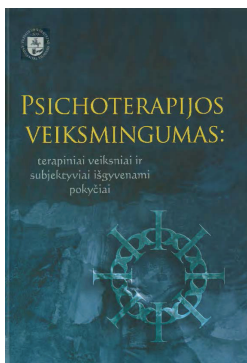
Psichoterapijos veiksmingumas: terapiniai veiksniai ir subjektyviai išgyvenami pokyčiai (sudarytoja G. Gudaitė).

Vilniaus universiteto leidykla, Vilnius, 2014.

ISBN 978-609-459-294-2

Julius BURKAUSKAS, Alicija JUŠKIENĖ, Laima SAPEŽINSKIENĖ, Julius NEVERAUSKAS

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Elgesio medicinos institutas, Palanga, Lietuva



Ši monografija parengta pagal projektą „Psichoterapijos veiksmingumas: asmenybės pokyčių ir juos lemiančių veiksmų analizė“, kurį finansavo Lietuvos mokslo taryba (projekto Nr. MIP-12165). Tai pirmasis sistemingas psichoterapijos veiksmingumo tyrimų rinkinys Lietuvoje, kuriame pateikiamas naujas požiūris į psichoterapijos tyrimus, neabejojant psichoterapijos nauda, tačiau ieškant konkrečių

mechanizmų, kurie padėtų paaiškinti jos veiksmingumą. Monografijos autoriai tikisi, jog ši knyga bus naudinga psichologams ir psichoterapeutams planuojant tolesnius psichoterapijos mokslinius tyrinėjimus, taip pat knyga svarbi tiems, kurie ieško pagalbos.

Siekiant paaiškinti psichoterapijoje dalyvaujančio asmens sveikimo procesą ir išanalizuoti, kokie veiksniai lėmė ilgalaikį psichoterapijos poveikį, mokslininkai taikė tiek kiekybinius, tiek kokybinius tyrimo metodus. Tyrimų rezultatai parodė, kad psichoterapijos proceso vertinimas, pacientų ir psichoterapijos specialistų nuomonės apie tą patį procesą nesutampa. Monografijos autoriai pabrėžia kiekybinių tyrimų silpnąsias puses: per didelį paciento refleksijų apribojimą struktūrizuotais klausimais bei psichoterapijos tyrimo pjūvio vienalaikiškumą, neapimančių sisteminių ir giluminių psichoterapijos aspektų. Psichoterapijos rezultatas daugeliu atveju yra ne stabilus, konkretus rezultatas, bet dinamiškas reiškinys. Todėl suprantama, kodėl monografijoje vystoma daugiau kokybinių tyrimų analizė, kai ypatingas dėmesys skiriamas subjektyvių išgyvenimų psichoterapijos procese giluminiui atskleidimui: individo išgyvenimus neapibrėžtumo ir užsimiršimo fone, netinkamai valdomos agresijos, gilaus destruktivumo, regresyvaus elgesio patirtis.

Monografiją sudaro trys skyriai, nagrinėjantys metodologinius psichoterapijos veiksmingumo klausimus, psichoterapinius pokyčius ir jų prielaidas bei subjektyvų psichoterapinio proceso patyrimą. Monografiją sudaro trys apžvalginiai straipsniai, aptariantys psichoterapijos proceso

tyrimų planavimo užduotis bei jų įgyvendinimo strategijas, subjektyviai reikšmingus psichoterapinius pokyčius ir veiksniai, lyties veiksnio psichoterapijoje tyrimo kryptis; septyni kokybiniai tyrimai, vienas kiekybinis tyrimas ir vienas tyrimas derinantis kokybinius ir kiekybinius tyrimų metodus. Pristatomi moksliniai tyrimai, kuriuose nagrinėjamas psichoterapijos veiksmingumas, taikant įvairias psichoterapijos kryptis (analitinę, psichodinaminę, geštalo, egzistencinę-humanistinę) ir formas (individualią konsultaciją, šokio judesio terapiją, grupinę psichoterapiją, mokomąją psichologinę grupę). Monografija apima daug temų – nuo terapeuto ir paciento santykių iki istorinio kultūrinio palikimo atspindžių individo gyvenime.

Terapeuto ir paciento dinamikos vertinimas yra svarbi psichoterapijos veiksmingumo tyrimų užduotis. Straipsnyje „Kompleksų dinamika ir psichoterapijos veiksmingumo vertinimas“ pateikiama ilgalaikės analitinės psichoterapijos šešių atvejų analizė atskleidžia, kad kompleksų dinamikos vertinimas gali būti vienas iš būdų, kurį galima pasitelkti nagrinėjant šią sudėtingą sritį.

Psichologinės pagalbos prieinamumas ir augančių globos namų vaikų subjektyvios patirties pažinimas analizuojamas straipsnyje „Paauglių, augančių globos namuose, psichologinės grupės veiksmingumo sąsajos su ankstyvąja patirtimi ir kompleksais“. 55 paauglių grupinės terapijos kokybinė analizė rodo, jog patyrimas grupėje paaugliams padeda įveikti trauminį patyrimą ir geriau adaptuotis gyvenime, tapti savarankiškesniais.

Vidinės asmenybės struktūros, įvardijamos kaip asmeniniai kompleksai, jų sąsajos su terapiniais pokyčiais analizuojami straipsnyje „Gelminės psichoterapijos lūkesčių prielaidos ir terapiniai santykiai“. Taikyta kokybinė atvejo analizė ir tirti šeši ilgalaikės (nemažiau trejų metų trukmės) jungstinės psichoterapijos atvejai. Šio tyrimo rezultatai atskleidžia vidinio asmenybinio virsmo sąsajas su naujomis kūrybiškesnėmis, spontaniškesnėmis, laisvesnėmis tapatumo formomis.

Terapinės sąjungos vaidmens tema nagrinėjama straipsnyje „Klientų ir psichologų subjektyvaus terapinės sąjungos vertinimo sąsajos su ilgalaikės psichoterapijos

veiksmingumu“, kur analizuojamos 50 klientų ir jų psichologų porų subjektyvios patirtys terapijoje. Autoriai pabrėžia subjektyvaus kliento vidinio pasaulio supratimo svarbą, siekiant didesnių psichoterapinių pokyčių.

Straipsnyje „Vyrų ir moterų terapinių veiksnių refleksijos: psichoterapijos veiksmingumo kokybinė analizė“ nagrinėjamos keturių vyrų ir keturių moterų analitinės psichoterapijos patirtys. Šis straipsnis papildo anksčiau aprašytą tyrimą, išplėsdamas jo padarytas išvadas: vyrams naudingiausi atrodo su analitine santykio funkcija susiję veiksniai, pavyzdžiui, racionalumas, o moterims – empatinė santykio funkcija. Šis suvokimas yra veikiamas moteriškumo ir vyriškumo kompleksų.

Pykčio pokyčiai retai yra tyrinėjami psichoterapijos kontekste, todėl šioje monografijoje straipsnis „Psichoterapijos istorijos: pykčio raiškos ir dinamikos refleksijos“ papildo šią sritį. Rezultatai gauti, taikant kokybinę teminę analizę septynių moterų psichoterapinę patirtį analitinėje, egzistencinėje – humanistinėje ir geštaltinėje psichoterapijose, trukusiose nuo 1,5 iki 4,5 metų. Tyrimo autoriai teigia, kad sėkmingas darbas su pykčiu gali būti veiksmingos psichoterapijos kriterijus.

Šioje monografijoje pateikiamas vienas tyrimas, analizuojantis dviejų skirtingų psichoterapijos kryptų veiksmingumą („Subjektyvūs psichoterapijos veiksmingumo veiksniai šokio ir judesio bei geštaltinėje terapijoje“). Straipsnio autoriai, apibendrinami gautus tyrimo rezultatus, kelia prielaidą, kad metodas arba teorinė paradigma patys savaime nelemia psichoterapijos veiksmingumo, tačiau turi įtakos tam, kaip klientas subjektyviai jį apibūdina.

Tyrimas, aprašomas straipsnyje „Vilties sužadimas: psichoterapinio proceso vaizdiniai ir subjektyvių išgyvenimų analizė“, apima 172 asmenų psichoterapines patirtis ir atskleidžia gana platų psichoterapijos patirčių spektrą:

ateities perspektyvos svarbą, vilties motyvą, pasireiškiantį per emocinius pokyčius, pripažįstant savo asmeninį emocinį pasaulį, savojo subjektyvumo reabilitaciją, vidinio pasaulio sklaidos įprasminimą. Tyrimo autoriai, apibendrinami rezultatus, kelia prielaidą, jog psichoterapijos veiksmingumo tyrimuose vilties veiksnys gali būti vienas iš bendrųjų sėkmingos psichoterapijos požymių.

Apie istorinio kultūrinio konteksto poveikį psichoterapijos veiksmingumui kalbama straipsnyje „Sovietinio palikimo atspindžiai individo gyvenime: refleksijos ir psichoterapijos procesas“. 64 ilgalaiškės psichoterapijos atvejų analizė rodo, kad išgijimas psichoterapijos metu yra susijęs su prarastų šeimos ryšių ir kultūrinio konteksto atkūrimu.

Apibendrinus galima teigti, kad monografija gana išsamiai pateikia kai kurių psichoterapijos kryptų veiksmingumo tyrimus. Deja, knygoje pasigendama įrodymais pagrįstoje medicinoje ir psichologijoje šiuo metu vyraujančios psichoterapijos krypties – kognityvinės ir elgesio terapijos (KET) psichoterapinių veiksnių veiksmingumo analizės. Būtent kognityvinė ir elgesio terapija jau prieš kelis dešimtmečius praskynė kelią moksliniams tyrimams psichoterapijoje ir jos mokslinis pagrįstumas bei efektyvumas įrodytas daugeliu sistematinių ir gera praktika paremtų tyrimų bei metaanalizėmis šiuo metu nekelia abejonių. KET kontekstas praplėstų analizę ir leistų išsamiau, šiuolaikiškiau apžvelgti psichoterapijos veiksmingumo veiksnius.

Tikimasi, kad monografija paskatins kolegas išsamiau (vadovaujantis psichoterapijos efektyvumo ir veiksmingumo tyrimus apibrėžiančiais standartais) [1, 2] ir plačiau (apimant ir kitas psichoterapijos kryptis, formas ir temas) analizuoti psichoterapijos veiksnių sąsajas su jų teikiama nauda.

LITERATŪRA:

1. Malterud K. Qualitative research: standards, challenges, and guidelines. *The Lancet* 2001;358:483–8.
2. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaut P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008;148:295–309.

Dalios Stroputės daktaro disertacija „Sergančiųjų išemine širdies liga savijautos priklausomybė nuo orų“



Dalia Stroputė baigė Klaipėdos universiteto Sveikatos mokslų fakulteto rekreacijos ir turizmo magistrantūros studijas ir 2006 m. įgijo rekreacijos ir turizmo magistro laipsnį. Nuo 2007 m. iki dabar dirba jaunesniąja mokslo darbuotoja LSMU Elgesio medicinos institute mokslinių tyrimų programoje „Meteorologinių, heliofizinių ir kurortinių veiksnių įtaka žmonių sveikata“. 2009 m. įstojo į LSMU doktorantūros studijas ir 2014 m. liepos mėnesį apgynė daktaro disertaciją tema „Sergančiųjų išemine širdies liga savijautos priklausomybė nuo orų“. Mokslinio darbo rezultatai buvo pristatyti ne tik Lietuvoje bet ir tarptautinėse konferencijose Prahoje (Čekija), Lodzėje (Lenkija), Redinge (Anglija), išspausdinti recenzuojamuose žurnaluose. Biometeorologija ir kurortologija ir toliau išlieka jos mokslinio domėjimosi sritimi.

ĮVADAS

Moksliniai tyrimai rodo, kad egzistuoja sąveika tarp orų pokyčių ir žmonių sveikatos ir ši sąveika sudaro labai platų spektrą – nuo subjektyvios savijautos pablogėjimo iki mirties. Dėl reakcijų į orų pokyčius, žmonės gali būti suskirstyti į dvi grupes – jautresius orų pokyčiams ir atsparius. „Jautrumas orams“ dažniausiai apibrėžiamas kaip geros savijautos pablogėjimas ir (ar) simptomų ar ligų paūmėjimas, susijęs su orų pokyčiais. Tačiau standartizuotų instrumentų, kurie leistų įvertinti jautrumą orams ir atskirti jautresius orų pokyčiams asmenis, ypač skirtingų susirgimų grupėse, trūksta.

Sergantieji širdies ligomis priskiriami prie vienu iš jautriausių orų pokyčiams. Tyrimai rodo, kad meteorologinių veiksnių pasikeitimai gali neigiamai paveikti hemodinamiką ir kitus veiksnius, tuo būdu sukeldami ūmius koronarinius sindromus. Taip pat yra žinoma, jog psichologiniai veiksniai veikia biologinius procesus, apimančius išeminės širdies ligos progresavimą. Įrodyta, kad depresija, pyktis ir nerimas yra išeminės širdies ligos rizikos veiksniai ir kad emocinis distresas apskritai gali būti susijęs su didesne širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Be to, pastaraisiais metais, asmenybės D tipas pristatomas kaip bendrą emocinį distresą sukeliantis veiksnys sergantiems išemine širdies liga. Psichologiškai pažeidžiami asmenys ar žmonės su jautria nervų sistema yra kita gerai žinoma jautrių orams asmenų grupė. Pastaraisiais metais keliamos hipotezės, kad individualūs skirtumai, tokie kaip asmenybės bruožai taip pat gali įtakoti jautrumą orų pokyčiams.

Kadangi tiek psichologinis distresas, tiek asmenybės D tipas yra susiję su išeminės širdies ligos išsivystymu ir progresavimu, o, remiantis moksline literatūra, asmenys su emociniu distresu yra laikomi jautresniais orų pokyčiams nei kiti, buvo iškelta hipotezė, jog abu šie veiksniai gali sietis su orais susijusių simptomų pasireiškimu.

Mūsų žiniomis, šis tyrimas yra pirmasis bandymas sukurti savikontrolės dienyną jautrumui orams įvertinti ir atlikti jo psichometrinę analizę bei įvertinti sergančiųjų išemine širdies liga nerimo, depresijos ir asmenybės bruožų sąsajas su subjektyvia orų sąlygota savijauta. Hipotezės, kurias siekėme patvirtinti šiame darbe yra: (1) savikontrolės dienynas yra pagrįstas ir patikimas instrumentas sergančiųjų išemine širdies liga jautrumui orams vertinti; (2) labiau išreikšti depresijos ir nerimo simptomai sąlygoja didesnį sergančiųjų išemine širdies liga jautrumą orams; (3) asmenybės D tipas ir įvairūs asmenybės bruožai yra susiję su subjektyvia orų sąlygota savijauta.

DARBO TIKSLAS

Išnagrinėti ir įvertinti sergančiųjų išemine širdies liga subjektyvios savijautos sąsajas su orais ir jos ryšį su asmenybės bruožais, nerimo ir depresijos simptomais.

DARBO UŽDAVINIAI

1. Validizuoti tyrime naudojamą instrumentą asmenybės D tipui vertinti.
2. Sukurti savikontrolės dienyną jautrumui orams įvertinti ir atlikti jo psichometrinę analizę.
3. Nustatyti sąsajas tarp sergančiųjų išemine širdies liga subjektyvios savijautos ir orų.
4. Įvertinti sergančiųjų išemine širdies liga subjektyvios orų sąlygotos savijautos sąsajas su nerimu, depresija ir asmenybės bruožais.

IŠVADOS

1. Asmenybės D tipo klausimynas DS14 pasižymėjo geromis psichometrinėmis savybėmis ir konstrukcijos pagrįstumu. Asmenybės D tipas yra paplitęs tarp sergančiųjų išemine širdies liga ir susijęs su didesniu pažeidžiamumu depresijos ir nerimo simptomams. DS14 gali būti naudojamas sergantiesiems išemine širdies liga vertinti tiek asmenybės D tipą, tiek atskirai neigiamo afekto ir socialinio varžymosi komponentes.

2. Palangos savikontrolės dienynas yra pagrįstas ir patikimas sergančiųjų išemine širdies liga jautrumui orams įvertinti instrumentas sudarytas iš trijų gero vidinio suderinamumo faktorių: psichologinių, kardiologinių ir fizinių savijautos simptomų. Palangos savikontrolės dienyno išskirtų faktorių įverčiai atskyrė jautresius ir nejautresius orams asmenis, pacientus su nerimo ar depresijos simptomais ir be jų, su asmenybės D tipu ir be jo bei su skirtingomis NYHA funkcinėmis klasėmis.

3. Sergančiųjų išemine širdies liga savijauta susijusi su orų parametrais. Blogesnė savijauta buvo susijusi su žemesne ir aukštesne temperatūra, nei temperatūra 9–15°C intervale, didesne santykine drėgme ir žemesniu atmosferos slėgiu. Sergančiųjų išemine širdies liga pacientų savijautos pablogėjimas gali būti paaiškinamas orų parametrais nuo 3 iki 8 proc.

4. Blogesnė su orais susijusi sergančiųjų išemine širdies liga subjektyvi savijauta buvo susijusi su labiau išreikštais nerimo ir depresijos simptomais, asmenybės D tipu ir tokiais asmenybės bruožais, kaip ekstraversija, susitarimo galimybė bei mažiau išreikštu emociniu stabilumu.

OpenScienceLink

Atviros prieigos mokslinių tyrimų duomenų bazės
<https://www.gpubmed.org/web/oslplatform/>



„...siekama skatinti atviros prieigos prie mokslinių tyrimų kultūrą, paremtą laisvo duomenų dalijimosi, mokslinio bendradarbiavimo ir naujos kartos mokslo tyrimų vertinimo principais”.

(OpenScienceLink)

OpenScienceLink (OSL) – tai Europos Sąjungos FP7 programos finansuojamas projektas, kuriuo siekiama sukurti atviros prieigos prie mokslinių duomenų sistemą (OSL platformą), atliepančią šiandieninius mokslininkų poreikius tyrimų duomenų sklaidai, dalijimuisi, viešinimui, recenzavimui ir vertinimui.

Projekto įgyvendinančios institucijos siekia taikyti holistinį požiūrį į mokslinių duomenų sklaidą jų pritaikymą ar finansavimą, todėl sistema jos vartotojams siūlo daugybę funkcijų, skirtų palaikyti mokslinį bendradarbiavimą; jungtis į bendras diskusijas recenzuojant, komentuojant ar vertinant laisvai prieinamus mokslinius duomenis.

Svarbiausi OSL platformos privalumai mokslininkams ir akademinėms bendruomenėms:

- Tikima, kad ateityje mokslininkai gaus realų įvertinimą už skelbiamas mokslinių tyrimų duomenų bazes: OSL projekto rėmuose pradėtas leisti atviros prieigos biomedicininė duomenų bazių žurnalas *Biomedical Data Journal* (<http://biomed-data.eu/>), kurio tikslas skelbti straipsnius aprašančius duomenų bazes ir taip suteikti autoriams galimybę gauti įvertinimą (pvz., straipsnių citavimas) už duomenų bazes, kurioms suteikiama atvira prieiga;

Recenzuojamas atviros prieigos biomedicinos duomenų žurnalas “*Biomedical Data Journal*” kviečia publikuoti. Daugiau informacijos internete: <http://biomed-data.eu/>



- laisvai naršyti po atviros prieigos duomenų bazes tam kad būtų galima generuoti naujas tyrimų hipotezes ir atlikti matematinę modeliavimą arba antrines duomenų bazių analizes;
- interaktyviai dalyvauti mokslinių publikacijų recenzavimo procese ir taip demokratizuoti mokslo vertinimo procesą;
- rasti būsimų projektų partnerius bei kurti ir plėsti socialinius mokslinio bendradarbiavimo tinklus;
- identifikuoti mokslinių tyrimų tendencijas ir perspektyvias mokslo šakas – tai yra svarbu planuojant žmogiškuosius ir finansinius išteklius;
- įvertinti mokslinių tyrimų praktinę reikšmę visuomenėms nepriklausomai nuo mokslinio citavimo rodiklių.

OSL mokslininkų grupė tiki, kad ši platforma taps svarbiu mokslininkų ir akademinės visuomenės įrankiu jų kasdieniniame darbe. **Mokslininkai kviečiami registruotis** ir tapti aktyviais platformos vartotojais. Registracija platformoje yra nemokama. Platforma yra nuolat tobulinama ir OSL komanda tikisi jūsų vertingų patarimų padėsiančių dar geriau pritaikyti platformą jūsų poreikiams. Jei tapote platformos vartotoju ir turite klausimų, patarimų, idėjų, kreipkitės į projekto partnerius Lietuvoje.

- Prisijungimas ir registracija prie **OSL platformos**: <https://www.gpubmed.org/web/oslplatform/>
- Internetinė prieiga prie biomedicininė duomenų bazių žurnalo *Biomedical Data Journal*: <http://biomed-data.eu/>
- Daugiau **informacijos lietuvių kalba** apie OSL projektą: <http://biological-psychiatry.eu>.
- **Oficialus projekto puslapis** – <http://opensciencelink.eu>.
- Projekto partneriai Lietuvoje – LSMU Elgesio medicinos institutas ir Neuromokslų institutas. Projekto koordinatorių Adomas Bunevičius, el. p.: a.bunevicius@yahoo.com, projekto administratortė Inesa Birbilaitė, el. p.: i.birbilait@pmdf.vdu.lt

KVIETIMAS

KONFERENCIJA

„Psichiatrija bendrojoje medicinoje: praeitis, dabartis, ateities perspektyvos“

2015 m. sausio 23 d., penktadienis

„Žalgirio“ arenos konferencijų salė / amfiteatras (Karaliaus Mindaugo pr. 50, Kaunas)

Kviečiame dalyvauti konferencijoje „Psichiatrija bendrojoje medicinoje: praeitis, dabartis, ateities perspektyvos“. Konferencija skirta Lietuvos Sveikatos Mokslų universiteto Psichiatrijos klinikos 90-ties metų jubiliejui paminėti.

Į konferenciją kviečiami gydytojai psichiatrai, gydytojai vaikų ir paauglių psichiatrai, kitų specialybių ir šeimos gydytojai, psichoterapeutai, psichologai, medicinos slaugytojai, socialiniai darbuotojai, užimtumo ir meno terapeutai.

Dalyviams bus išduodami 5 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto kvalifikacijos kėlimo pažymėjimai.

Registracijos mokestis gydytojams: **15 Eur / 51,79 Lt.**

Į konferenciją būtina užsiregistruoti (išankstinė registracija baigiasi 2015 sausio 16 d.):

- Elektroniniu būdu, užpildant registracijos į konferenciją formą tinklapyje www.em.lt/PBM2015.html

Iki susitikimo!

Organizacinio komiteto pirmininkas

Doc. Dr. Darius Leskauskas

KONFERENCIJOS ORGANIZATORIAI:

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Psichiatrijos klinika



Konferencijos sekretoriatas: EVENT MANAGEMENT LT | Karolina Vilkevičiūtė | Mob.: +370 644 00344

El. paštas: sekretoriatas@EMLT.lt | www.EMLT.lt

KONFERENCIJOS PROGRAMA

„Psichiatrija bendrojoje medicinoje: praeitis, dabartis, ateities perspektyvos“

2015 m. sausio 23 d., penktadienis

„Žalgirio“ arenos konferencijų salė / amfiteatras (Karaliaus Mindaugo pr. 50, Kaunas)

11:30 – 12:00 Dalyvių registracija

12:00 – 12:15 Konferencijos atidarymas

I dalis. LSMU PSICHIATRIJOS KLINIKOS RAIDA

12:15 – 12:45 LSMU Psichiatrijos klinika: kur link einame - *Prof. dr. V. Adomaitienė*

12:45 – 13:15 Akademinės psichiatrijos raida Kaune - *Prof. dr. B. Burba*

13:15 – 13:45 Centrinė nervų sistema ir psichika - abipusis ryšys - *Doc. dr. D. Leskauskas*

13:45 – 14:15 Svečių pasisakymai

14:15 – 14:30 Kavos pertrauka

II dalis. PSICHIATRIJOS INTEGRACIJA MEDICINOJE

14:30 – 14:50 Skydliaukės ašies funkcija pacientams, sergantiems psichoziniais sutrikimais - *Dr. V. Steiblienė*

14:50 – 15:10 Psichikos sutrikimai sergant prostatos onkologiniais susirgimais - *Doktorantė S. Nikulina*

15:10 – 15:30 Suicidologiniai tyrimai LSMU Psichiatrijos klinikoje - *Doktorantė A. Griškienė*

15:30 – 15:50 Vaikystės autizmas suaugusių amžiuje - *Gyd. D. Klimavičius*

15:50 – 16:10 Paauglių merginų, sergančių psichosomatiniiais sutrikimais, psichosocialinės charakteristikos ir korekcijos galimybės - *Psichologė V. Dereškevičienė*

16:10 – 16:30 Pacientų, sergančių šizofreniniais sutrikimais, regimojo suvokimo ypatumai - *Gyd.-rez. E. Diržius*

16:30 – 17:00 Diskusijos

17:30 ŠVENTINĖ VAKARIENĖ, DISKUSIJOS, PALINKĖJIMAI – Restoranas „1410“, „Žalgirio“ arena

You are invited to enhance your knowledge in neuropsychopharmacology at medieval capital of Lithuania, Kernave

ECNP SEMINAR

24-26 of April, 2015 Lithuania

For young psychiatrists/researchers.

Young scientist:

- resident (MD's in training within first 5 years after becoming MD);
- pre-doctoral or doctoral student;
- post-doc (within first 4 years after receiving PhD).

Selection of participants:

- a short CV;
- a short abstract (50 - 150 words): presentation of research project, the idea about future research project, a case report or number of clinical cases.

50 persons will be selected.

All seminar expenses (accommodation and catering) covered by ECNP

Deadline for an abstract - 1st of March 2015

@mail: vstelblene@gmail.com

Organisers: Psychiatry Clinic of LUHS



LPA
Kauno krašto
filialas