

ISSN 1648-293X

BIOLOGICAL PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOLOGY

BIOLOGINĖ PSICHIATRIJA IR PSICHOFARMAKOLOGIJA

Vol. 17, No 2, 2015, December

T. 17, Nr. 2, 2015 m. gruodis



A list of reviewers that contributed to the Journal in 2015

prof. Laima Bulotaite, Department of General Psychology at Faculty of Philosophy, Vilnius university

dr. Adomas Bunevicius, Neuroscience Institute of Lithuanian University of Health Sciences

Julius Burkauskas, Behavioral Medicine Institute of Lithuanian University of Health Sciences

prof. Arunas Germanavicius, Psychiatry Clinic at Medical Faculty, Vilnius University

prof. Antanas Gostautas, Department of Psychology at Faculty of Social Sciences, Vytautas Magnus University

assoc. prof. Neringa Grigutyte, Department of Clinical and Organizational Psychology at Faculty of Philosophy, Vilnius University

dr. Vaida Kalpokiene, Vilnius Center of Family Psychology; Psychology Institute at Faculty of Social technology, Mykolas Riomeris University

dr. Juozas Kupcinkas, Institute for Digestive Research of Lithuanian University of Health Sciences

dr. Narseta Mickuviene, Behavioral Medicine Institute of Lithuanian University of Health Sciences

dr. Julius Neverauskas, Behavioral Medicine Institute of Lithuanian University of Health Sciences

dr. Aiste Pranckeviciene, Neuroscience Institute of Lithuanian University of Health Sciences

prof. Leo Sher, James J. Peters Veterans Administration Medical Center; Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York

dr. Vesta Steibliene, Psychiatry Clinic at Lithuanian University of Health Sciences

assoc. prof. Emilis Subata, Vilnius Centre for Addictive Disorders; Psychiatry Clinic at Vilnius University

dr. Kristina Zardeckaite-Matulaitiene, Department of General Psychology at Faculty of Social Sciences, Vytautas Magnus University

We want to thank medical students of Lithuanian University of Health Sciences **Tamara Savliukevic** and Aiste **Lengvenyte**, the members of Psychiatry section at Students' Research Association of Lithuanian University of Health Sciences for the translation of WFSBP guidelines.



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

Aarunas GERMANAVIČIUS, Vilnius, Lietuva

Priklausomybių psichiatrijos

Emilis SUBATA, Vilnius, Lietuva

REGIONAL EDITORS

For Latvia

Elmars RANCANS, Riga, Latvia

For Lithuania

Arūnas GERMANAVIČIUS, Vilnius, Lithuania

For Poland

Wieslaw J. CUBALA, Gdansk, Poland

REGIONINIAI REDAKTORIAI

Latvijai

Elmars RANCANS, Ryga, Latvija

Lietuvai

Arūnas GERMANAVIČIUS, Vilnius, Lietuva

Lenkijai

Wieslaw 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

Alvydas 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

Alvydas 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

EDITORIAL40

RESEARCH REPORTS

Karolina Petraityte, Rasa Verkauskiene, Evalda Danyte, Dovile Razanskaite-Virbickiene, Vesta Steibliene
The association of diabetes-related emotional distress with blood glycemic control in young adults with type 1 diabetes41

Aringas Vagonis, Agne Geciene, Vesta Steibliene
Perceptions of sexual harassment experience during residency training: relations with gender, marital status, anxiety and depressive symptoms and quality of life.....47

REVIEW

Roberta Bikuliciene
Benefits of traditional Chinese exercise system Tai Chi for physical and mental health: a literature review.....53

CASE REPORTS

Aiste Leleikiene, Darius Jokubonis, Kristijonas Juцыs, Edita Ivinkina, Leonas Kacinskas
Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) Withdrawal Syndrome: First Case Report in Lithuania (Kaunas Addiction Treatment Center)58

Elena Meskauskaite, Lilija Simkute, Dalia Velaviciene
Acute psychotic disorder manifested with somatic symptoms: a case report.....61

GYDYMO REKOMENDACIJOS

Alkomiet Hasan, Peter Falkai, Thomas Wobrock, Jeffrey Lieberman, Birte Glenthøj, Wagner F. Gattaz, Florence Thibaut, Hans-Jürgen Moller ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos schizofrenijos gydymo rekomendacijų rengimo darbo grupė
Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. WFSBP) biologinio šizofrenijos gydymo rekomendacijos. 3 dalis: 2015 m. atnaujintas specifinių aplinkybių valdymas: depresija, polinkis į savižudybę, psichoaktyviųjų medžiagų vartojimas, nėštumas ir maitinimas krūtimi64

INSTRUMENTUOTĖ

Giedrė Jonušienė, Virginija Adomaitienė, Rosita Aniulienė, Birutė Žilaitienė
Moteryų lytinės funkcijos indeksas – metodika moterų lytinei funkcijai vertinti.....85

Dear colleagues,

I am delighted to introduce to you our last issue of 2015 featuring original research reports, case studies, review articles and treatment recommendations on various topics of behavioral medicine and related disciplines.

Petraityte with colleagues studied an association of diabetes-related emotional distress with blood glycemic control in 300 young adults with type 1 diabetes and found that diabetes related emotional distress was highly common complication that was associated with inferior diabetes control, indicating the importance of evaluation and management of psychological aspects of the disease in patients with diabetes.

Vagonis with colleagues investigated perceptions of sexual harassment experience during residency training and their associations with demographic factors, mental distress symptoms and quality of life. Importantly, more than three-fourths of residents reported sexual harassment experience during residency training, which was associated with greater anxiety/depressive symptom severity and worse quality of life, suggesting that there is an urgent need to study and properly address sexual harassment in medical community.

Bikuliciene summarized benefits of Tai chi traditional Chinese exercise system for psychological well-being and physical health, and carried out review of randomized clinical trials investigating the effects of Tai Chi exercises.

Leleikiene with colleagues present clinical case illustrating challenges diagnosing and managing a patient presenting with gamma-hydroxybutyrate withdrawal.

In another case report, Meskauskaite with colleagues describe a patient who presented with the first episode of psychosis that manifested itself through the refusal to eat or drink.

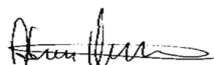
We also present Lithuanian translation of the updated World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia with a special focus on depression, suicidality, substance use disorders, and pregnancy and lactation.

Finally, Jonusiene with colleagues present Lithuanian translation of the Female Sexual Function Index that is a self-rating scale considered a golden-standard for assessment of sexual dysfunction in women.

On behalf of Editorial board I would like to thank authors for their valuable contributions and reviewers whose timely and insightful comments were indispensable for successful publication of the Journal.

I wish to extend our wishes for happy 2016!

Sincerely,



Adomas Bunevicius, MD, PhD

The association of diabetes-related emotional distress with blood glycaemic control in young adults with type 1 diabetes

Jauno amžiaus asmenų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, dėl ligos patiriamo distreso ryšys su glikemijos kontrole

Karolina PETRAITYTĖ¹, Rasa VERKAUSKIENE², Evalda DANYTĖ²,
Dovile RAZANSKAITE-VIRBICKIENE³, Vesta STEIBLIENE⁴

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Kaunas, Lithuania

²Lithuanian University of Health Sciences, Institute of Endocrinology, Kaunas, Lithuania

³Lithuanian University of Health Sciences, Department of Endocrinology, Kaunas, Lithuania

⁴Lithuanian University of Health Sciences, Department of Psychiatry, Kaunas, Lithuania

SUMMARY

Background. Type 1 diabetes usually occurs during childhood or adolescence. The constant stress of maintaining diet, physical activities and glycaemic control can be result of emotional distress. It could contribute to the failing to achieve diabetes control and to the evaluation of psychiatric disorders.

The aim of the study was to evaluate the association of diabetes-related emotional distress with blood glycaemic control in young adults with type 1 diabetes mellitus.

Methods. 300 young adults (18–25 years old) with type 1 diabetes were recruited into the study. The sociodemographic data and clinical characteristics of diabetes were evaluated. Problem Areas in Diabetes (PAID) questionnaire was used as a self-reported instrument for measuring diabetes-related emotional distress. Blood glycaated haemoglobin (HbA1c) concentration helped to identify well controlled diabetes (HbA1c<7.0%) and uncontrolled diabetes (HbA1c≥7.0%).

Results. The mean age of participants was 21.7±2.2 years; 53.7% were females. In 74% – diabetes was evaluated as uncontrolled (p<0.001) and 65% (p<0.001) had diabetes complications. More than 63% experienced moderate severity and 13.7% – high severity level of diabetes-related emotional distress (PAID questioner). Uncontrolled diabetes was related to the earlier mean age of diabetes onset (12.4±5.4 vs. 15.5±5.2, p<0.001, respectively), longer disease duration (9.1±5.4 vs. 6.8±5.6, p<0.001, respectively), smoking (30.2% vs. 11.5%, p=0.001, respectively) and higher level of distress on two PAID axis scores: “not having clear goals for the diabetes care” (p=0.025) and more severe “feelings of guilty or anxiety when you get off track with diabetes management” (p=0.015). Glycaemic control associated with older age (r=–0.162, p=0.005), later age at diabetes onset (r=–0.261, p<0.001), shorter diabetes duration (r=0.201, p<0.001) and no smoking (r= 0.183, p<0.001).

Conclusions. More than three-fourth of young adults with type 1 diabetes experienced significant severity level of diabetes-related emotional distress and the three-fourth of study participants had poor glycaemic control. Uncontrolled diabetes related to more severe feeling not having clear goals for diabetes care and more severe feelings of guilty or anxiety in diabetes management. Better glycaemic control related to older age, later onset of diabetes and with lower severity level in feelings of diabetes-related emotional distress.

SANTRAUKA

Įvadas. Pirmo tipo cukriniu diabetu įprastai susergama vaikystėje ar paauglystėje. Reikalavimai laikytis dietos, fizinio aktyvumo taisyklių bei griežtos glikemijos kontrolės jaunam žmogui gali sukelti emocinį distresą. Tokia neigiamų emocijų raiška gali pabloginti gebėjimą kontroliuoti glikemiją ar provokuoti psichikos sutrikimus.

Tyrimo tikslas. Įvertinti jauno amžiaus asmenų sergančių 1 tipo cukriniu diabetu dėl ligos patiriamo distreso sąsajas su glikemijos kontrole.

Metodika. Tyrimo dalyvavo 300 jauno amžiaus (18–25 metų) asmenų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, vertintos pacientų sociodemografinės ir diabeto klinikinės charakteristikos. Pacientai pildė Diabeto sukeltų problemų savivertės klausimyną (PAID), kuriuo vertintas diabeto sukeltas emocinis distresas. Nustatyta gliukuoto hemoglobino (HbA1c) kiekio kraujuje procentinė išraiška leido suskirstyti pacientus į geros diabeto kontrolės (HbA1c<7,0%) ir blogos diabeto kontrolės (HbA1c≥7,0%) grupes.

Rezultatai. Tiriamųjų amžiaus vidurkis 21,7±2,2 metai, 53,7 proc. tiriamųjų buvo moterys. Į blogos diabeto kontrolės grupę pateko 74 proc. tiriamųjų (p<0,001), o 65 proc. visų tiriamųjų nustatytos diabeto komplikacijos (p<0,001). Vertinant PAID klausimyną nustatyta, kad daugiau nei 63 proc. tiriamųjų patyrė vidutinio sunkumo, o 13,7 proc. – sunkaus laipsnio su diabetu susijusį emocinį distresą. Blogos diabeto kontrolės grupės tiriamųjų diabeto pradžia jaunesniame amžiuje (12,4±5,4 vs. 15,5±5,2; p<0,001, atitinkamai), ilgesnė ligos trukmė (9,2±5,4 vs. 6,8±5,6; p<0,001, atitinkamai), rūkymas (30,2 proc. vs. 11,5 proc.; p=0,001, atitinkamai) ir aukštesni emocinio distreso sunkumo rodikliai dviejose PAID klausimyno ašyse: „neturiu aiškių diabeto priežiūros tikslų“ (p=0,025) ir stipresniu „kaltės ir nerimo jausmu, kai nebegebu suvaldyti savo diabeto“ (p=0,015). Glikemijos kontrolė siejosi su vyresniu tiriamųjų amžiumi (r=–0,162, p=0,005), diabeto pradžia vyresniame amžiuje (r=–0,261; p<0,001), trumpesne diabeto trukme (r=0,201, p<0,001) ir nerūkymu (r=0,274; p<0,001).

Išvados. Daugiau nei trys ketvirtadaliai jauno amžiaus pacientų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu patiria ženklų sunkumo dėl ligos patiriamą distresą ir trys ketvirtadaliai vertinti kaip blogos glikemijos kontrolės. Blogos glikemijos kontrolės tiriamieji patyrė stipresnį pojūtį neturintys aiškių diabeto priežiūros tikslų, bei nurodė jaučiantys stipresnį nerimą ir kaltę, prarasdami diabeto kontrolę. Geresnė glikemijos kontrolė siejosi su vyresniu tiriamųjų amžiumi, diabeto pradžia vyresniame amžiuje, nerūkymu bei lengvesnio laipsnio dėl ligos patiriamu emocinio distreso pojūčiais.

Address for correspondence: Karolina Petraitytė, Mickeviciaus 9, Kaunas 44307, Lithuania, e-mail: karolina.petraitytee@gmail.com

INTRODUCTION

It is estimated that around 387 million people worldwide have diabetes and it predicted to become the 7th leading cause for death in 2030 [1, 2]. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is life-long autoimmune disease, characterized by the body's inability to produce insulin and usually occurs during childhood or adolescence. Uncontrolled T1DM is associated not only with short-term and serious long-term complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy), but also with poor quality of life [3]. Emerging adulthood is developmental stage for the period from the late teens through the twenties, with a focus on ages 18–25 [4]. During this period of time young adult faces new educational, financial, employment, and other challenges. People with T1DM often have to adjust lifestyle, diet, physical activities and employment, and not only diabetes care is time consuming, but also raises uncertainty about the future [5]. To acquire well-control diabetes, patients must master challenging daily self-care tasks, with little or no place for mistakes. Many patients become frustrated after failing to achieve good diabetes control while facing fear of complications and hypoglycemic episodes. The constant stress of maintaining strict diet, physical activities and tight glycemic control can result in two types of psychological distress: subclinical emotional distress and diagnosable psychiatric disorder [6, 7]. It is reported 42.1% prevalence of at least moderate diabetes distress among patients with T1DM [8]. The emotional distress is higher in the patients with T1DM in comparison to Type 2 Diabetes [9]. The depression may be attributed to the emotional distress associated with managing the diabetes and other life stressors [8]. The prevalence rate of depression is more than three-times higher in people with T1DM in comparison to those without (range 5.8–43.3% vs. range 2.7–11.4%) [10]. It is reported the increased prevalence of depression among young adults with T1DM [11]. It is clear that psychiatric disorders and diabetes have bidirectional association in many ways. They can contribute in pathogenesis of one another, might overlap in clinical representation, and medication used for the treatment of those conditions might interact [12]. Co-morbid depression and T1DM is the result of the interactions of biological mechanisms (activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, inflammation) and environmental risk factors (inactive lifestyle, poor dietary habits); the outcomes of both disorders worsened by the other. Co-morbid depression in patients with diabetes correlates to poor glycemic control, raises the vulnerability of cardiovascular diseases, has adverse effects on social, physical functioning and quality of life and all leads to mortality [13, 14]. The treatment of depression with antidepressants and psychosocial interventions for distress care has positive effect on glycemic control [15].

The aim of this study was to evaluate the association of diabetes-related emotional distress with blood glycemic control in young adults with type 1 diabetes mellitus.

MATERIAL AND METHODS

Study population

This study is a part of the project “Genetic diabetes in Lithuania” (Lithuanian-Swiss cooperation programme

“Research and Development”). The principal aim of this project is to identify monogenic diabetes in young patients (<25 years of age) cohort with presumed T1DM in Lithuanian population. The data of 500 young adults (18–25 years old) with T1DM was obtained from database of Institute of Endocrinology of Lithuanian University of Health Sciences (LUHS). All of them were invited via mail to participate in the project “Genetic diabetes in Lithuania”. The permit of the Lithuanian Bioethics Committee has been obtained on 2013-01-04, No. BE-2-5. The study was started at April 2013.

All participants were examined at the Department of Endocrinology at LUHS after they gave and signed informed consent. During one year period 361 adult participants were screened. 35 patients refused to participate in the study. The data of 26 participants was excluded due to incomplete data of questionnaires. So, the data of 300 subjects were included into the final analysis.

The questionnaire on patient's sociodemographic data, clinical characteristics of diabetes, short-term and long-term complications was filled. Patients were invited to fill Problem Areas in Diabetes (PAID) questionnaire.

METHODS

Laboratory assays

Study patient's venous blood samples were drawn for the evaluation of glycated haemoglobin (HbA1c). HbA1c concentration is the objective measure for diabetes control. According to the recommendations of The American Diabetes Association (ADA), the concentration of HbA1c <7.0% indicated well controlled diabetes and HbA1c \geq 7.0% – as uncontrolled diabetes [16, 17].

Study instrument

PAID questionnaire is a 20-item representative self-reported instrument for measuring diabetes-related emotional distress and covers a range of negative emotional problems of patients with diabetes [18]. The PAID measure of diabetes related emotional distress correlates with measures of related concepts such as depression, social support, health beliefs, and coping style, as well as predicts future blood glycemic control of the patient [19]. PAID questionnaire was used and approved in DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) study [16], initiated by Novo Nordisk in partnership with the International Diabetes Federation (IDF) and an international advisory panel of leading diabetes experts and patient advocates [17, 18]. Each item of the PAID was scored on a 5-point Likert scale ranging from “not a problem” (score of 0) to “serious problem” (score of 4) [20]. The sum of the all 20 items produced a final possible score of 0–100, with higher scores indicating greater severity of diabetes-related emotional distress. Total score between 0 and 10 revealed low, between 11 and 39 – moderate and scores \geq 40 – high severity level of diabetes-related emotional distress.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using „SPSS for Windows 18.0“. For descriptive statistics, scale variables were described as means and standard deviation (SD); all categorical variables were described by distribution – in

numbers (n) and percent (%). The frequency rates were compared using chi-square test; for comparison the means the independent samples t-test was used. Significantly related variables were assessed using the Spearman's correlation. Statistical significance was set at the 5% level ($p < 0.05$).

RESULTS

Three hundred participants included into the study with mean age 21.8 ± 2.2 (range 18–25) years. As shown in Table 1, there were no significant differences in the age according gender. The mean age at onset of T1DM was 13.9 ± 5.5 years and mean duration of the disease – 8.6 ± 5.5 years. Diabetes was evaluated as uncontrolled (HbA1c $\geq 7.0\%$) in 74% of study participants ($p < 0.001$) and 65% had diabetes complications ($p < 0.001$). Even 25.3% of participants reported smoking ($p < 0.001$), with mean duration of smoking 4.4 ± 3.0 years. PAID questionnaire score revealed that 63% of participants experienced diabetes-related emotional distress of moderate severity and 13.7% – high severity level ($p < 0.001$).

The evaluation of sociodemographic, clinical characteristics and PAID scale scores of study participants according diabetes control (Table 2) showed the earlier mean age at onset of T1DM (12.4 ± 5.4 vs. 15.5 ± 5.2 , $p < 0.001$, respectively) and longer disease duration (9.1 ± 5.4 vs. 6.8 ± 5.6 , $p < 0.001$, respectively) in participants with uncontrolled disease. Significant higher frequency of participants with uncontrolled diabetes reported smoking in comparison to well-controlled (30.2% vs. 11.5%, $p = 0.001$, respectively).

Table 1. Sociodemographic/clinical characteristics of study participants with type 1 diabetes mellitus (n=300)

Characteristics	Results	p Value
Gender, n (%)		
Male	139 (46.3)	0.204
Female	161 (53.7)	
Age, mean±SD (range), years	21.8 ± 2.2 (18–25)	0.638
Male	21.7 ± 2.1	
Female	21.8 ± 2.3	
Duration of T1DM, mean±SD, (range), year	8.5 ± 5.5 (1–23)	
Age of onset of T1DM, mean±SD, (range), year	13.9 ± 5.5 (1–24)	
HbA1c, mean ±SD, (range), %	8.8 ± 2.2 (5.2–15.2)	
Well-controlled T1DM (HbA1c < 7,0%)	78 (26)	<0.001
Uncontrolled T1DM (HbA1c $\geq 7,0\%$)	222 (74)	
T1DM complications, n (%)		
Yes	195 (65)	<0.001
Smoking, n (%)		
Yes	76 (25.3)	<0.001
Duration of smoking, mean ±SD, (range), years	4.4 ± 3.0 (0–12)	
PAID total score, mean ± SD	22.5 ± 14.7	
Level of diabetes-related emotional distress (PAID scores), n (%)		
Low severity, 0–10 points	70 (23.3)	<0.001
Moderate severity, 11–39 points	189 (63)	
High severity, ≥ 40 points	41 (13.7)	

T1DM, Type 1 diabetes mellitus; HbA1c, Glycated Haemoglobin; PAID, Problem Areas in Diabetes Scale; SD, Standard deviation. In bold p values <0.05.

Table 2. Comparison of sociodemographic/clinical characteristics and Problem Areas in Diabetes Scale scores of study participants with well-controlled and uncontrolled type 1 diabetes mellitus

Characteristics	Well-controlled T1DM, n=78	Uncontrolled T1DM, n 222	p Value
Gender, n (%)			
Male	40 (13.3)	99 (33.0)	0.308
Female	38 (12.7)	123 (41.0)	
Age, mean±SD, years	22.3 ± 2.3	21.5 ± 2.2	0.070
Age of onset of T1DM, mean±SD, years	15.5 ± 5.2	12.4 ± 5.4	< 0.001
Duration of T1DM, mean±SD, years	6.8 ± 5.6	9.1 ± 5.4	< 0.001
Complications of T1DM, n (%)	46 (15.3)	149 (49.7)	0.195
Smoking, n (%)	9 (11.5)	67 (30.2)	0.001
PAID score, mean SD, points	21.5 ± 15.9	22.8 ± 14.3	0.513
Level of diabetes-related emotional distress (PAID scores), n (%)			
Low severity, 0–10 points	25 (32.1)	45 (20.3)	0.104
Moderate severity, 11–39 points	43 (55.1)	146 (65.7)	
High severity, ≥ 40 points	10 (12.8)	31 (14.0)	
PAID axis scores, mean±SD, points			
1. Not having clear goals for your diabetes care	0.7 ± 0.8	1.0 ± 1.1	0.025
2. Feeling discouraged with your diabetes treatment plan	1.2 ± 1.2	1.2 ± 1.1	0.593
3. Feeling scared when you think about living with diabetes	1.6 ± 1.3	1.6 ± 1.3	0.954
4. Uncomfortable social situations related to your diabetes care (e.g., people telling you what to eat)	1.4 ± 1.2	1.5 ± 1.3	0.497
5. Feelings of deprivation regarding food and meals	0.7 ± 0.9	0.9 ± 1.1	0.125
6. Feeling depressed when you think about living with diabetes	1.1 ± 1.3	1.0 ± 1.2	0.902
7. Not knowing if your mood or feelings are related to your diabetes	1.1 ± 1.2	1.2 ± 1.2	0.386
8. Feeling overwhelmed by your diabetes	0.8 ± 1.2	0.9 ± 1.0	0.823
9. Worrying about low blood sugar reactions	1.4 ± 1.2	1.5 ± 1.2	0.840
10. Feeling angry when you think about living with diabetes	1.0 ± 1.2	1.0 ± 1.2	0.936
11. Feeling constantly concerned about food and eating	1.3 ± 1.2	1.2 ± 1.2	0.717
12. Worrying about the future and the possibility of serious complications	2.1 ± 1.3	2.4 ± 1.2	0.121
13. Feelings of guilty or anxiety when you get off track with diabetes management	1.5 ± 1.3	1.9 ± 1.3	0.015
14. Not “accepting” your diabetes	0.9 ± 1.1	0.9 ± 1.2	0.691
15. Feeling unsatisfied with your diabetes physician	0.5 ± 1.0	0.4 ± 0.8	0.321
16. Feeling that diabetes is taking up too much of your mental and physical energy every day	1.0 ± 1.1	1.0 ± 1.0	0.569
17. Feeling alone with your diabetes	0.6 ± 1.0	0.6 ± 0.9	0.524
18. Feeling that your friends and family are not supportive of your diabetes management efforts	0.4 ± 0.9	0.4 ± 0.8	0.734
19. Coping with complications of diabetes	1.2 ± 1.2	1.4 ± 1.2	0.486
20. Feeling “burned out” by the constant effort needed to manage diabetes	0.9 ± 1.1	1.0 ± 1.1	0.582

T1DM, Type 1 diabetes mellitus; PAID, Problem Areas in Diabetes Scale; SD, Standard deviation. In bold p values < 0.05.

Table 3. Significant correlations of type 1 diabetes mellitus demographic/clinical characteristics and diabetes related emotional distress among study participants (n=300)

	Spearman correlation coefficient (p value)							
	Age, year	Age of onset of T1DM, year	Duration of T1DM, year	Smoking, (0, no; 1, yes)	Not having clear goals for diabetes care	Feelings of guilt or anxiety when you get off track with diabetes management	PAID scale, total score	Level of diabetes-related emotional distress, (1, low; 3, high)
HbA1c, %	-0.190 (0.001)	-0.172 (0.003)	-	0.274 (<0.001)	-	-	0.119 (0.039)	0.157 (0.006)
Glycemic control, (0, well-controlled T1DM; 1, uncontrolled T1DM)	-0.162 (0.005)	-0.261 (<0.001)	0.201 (<0.001)	0.183 (<0.001)	0.140 (0.015)	0.130 (0.025)	-	-

T1DM, Type 1 diabetes mellitus; HbA1c, Glycated Haemoglobin; PAID, Problem Areas in Diabetes Scale

The participants with uncontrolled diabetes reported significant higher level of distress on two PAID axis scores: “not having clear goals for the diabetes care” ($p=0.025$) and more severe “feelings of guilty or anxiety when you get off track with diabetes management” ($p=0.015$), but there were no significant differences in total PAID score or severity levels of diabetes-related emotional distress in two study groups. Despite the fact of the poor glycemic control, 20.3% of participants in this group reported low severity level of diabetes-related emotional distress (suggesting the the denial of problems or the diabetes control).

The significant association has been found between poor glycemic control and younger age ($r= -0.162$, $p=0.005$), earlier age at onset of T1DM ($r= -0.261$, $p<0.001$), longer T1DM duration ($r=0.201$, $p<0.001$), smoking ($r=0.183$, $p<0.001$), more severe feeling about not having clear goals for diabetes care ($r=0.140$, $p=0.015$) and feelings of guilty and anxiety ($r=0.130$, $p=0.025$) (Table 3).

DISCUSSION

We have analysed the relationship of diabetes-related emotional distress and glycemic control in a group of young adults (18–25 years old) with T1DM. The main finding of our study suggested that one of four young adults with T1DM (more than 76%) reported experiencing significant level (moderate or high) of diabetes-related emotional distress. At the same time the three-quarters of study participants had poor glycemic control. Study participants with uncontrolled diabetes significant more frequently reported not having clear goals for their own diabetes care and feelings of guilty or anxiety when they get off track with diabetes management. It is important to mention that 14% of participants with uncontrolled diabetes scoring their severity of diabetes-related emotional distress as high: they may be at the level of “emotional burnout”, possibly even experienced the affective symptoms and warrant special attention. Despite the poor glycemic control, about 20% of participants with uncontrolled diabetes reported extremely low severity level of emotional distress, which may indicate the denial of problems or disease control. The smoking as the risky behavior pattern for young adults with T1DM also was significant more frequent in the patient with uncontrolled diabetes.

The studies, evaluated patients with T1DM, reported that emotional distress is common among young adults.

The assuming of increasing responsibility for their diabetes care and overall health was reported as the main reason for emotional distress [21], the same as self-consciousness/stigma, day-to-day diabetes management difficulties, having to fight the healthcare system and concerns about the future [22]. The study of Hislop et al. evaluated a sample of ninety-two young adults (mean age 21.6 ± 2.8 years and mean duration of disease 9.3 ± 5.4 years) with T1DM. They have found that approximately one-third (35%) of study participants experienced psychological distress, associated with poorer glycemic control. Authors reported that psychological distress was related to frequency of hypoglycemic episodes and method of insulin administration [23]. Another cross-sectional study of Kibbey et al. targeted 357 young adults with T1DM (aged 18–30 years, diabetes duration 12 ± 7 years) and concluded that 40% of participants reported severe diabetes-related distress, 19% reported moderate-to-severe depressive symptoms and 50% reported moderate-to-severe anxiety [24]. Despite the fact that glycemic control among the participants of this study was suboptimal, the emotional distress was common. The authors suggested the health providers need to improve their interactions with young adults and encourage the young adults in their diabetes care and symptoms control.

Despite the fact that in our study the total severity score of diabetes-related emotional distress did not differ among participants with well-controlled and uncontrolled diabetes, the emotional feelings of anxiety symptoms were significant higher in uncontrolled diabetes patients’ group. Similar findings were reported in the study of Delahanty et al., 2007. Authors evaluated diabetes-related emotional distress, using PAID questionnaire among primary care patients with diabetes and have found that the patients reported “Feelings of guilty or anxiety...” as one of the top two serious problems [25]. Fisher et al. suggested that emotional distress is a link between diabetes-related distress, subclinical depression, elevated depression symptoms and major depressive disorder [26].

The positive correlation between the level of HbA1c and level of diabetes related emotional distress in our study correspond with the results of the study done by Reddy et al. Authors have investigated a link between diabetes related distress and glycemic control and found that PAID scores correlated significantly with impaired glycemic control [27]. But the prospective study of Nakahara et al. with 256 outpatients showed opposite results. They concluded that

diabetes related distress not affecting HbA1c directly, only had a negative impact on dietary and glucose self-monitoring aspects of diabetes care [28]. Study of Ciechanowski et al. suggested that depressive symptom severity is associated with poorer diet and medication regimen adherence and functional impairment but not associated with significantly with HbA1c [29]. In our study we evaluated only emotional distress and glycemic control, but we did not evaluate severity of affective symptoms among young adults. It would be interesting to investigate severity of depression and anxiety symptoms in this target population, because the direct linkage among diabetes-related distress, affective symptoms and glycemic control still remained contradictory. Gonzales et al., suggested that even depressive symptoms in patients with diabetes does not necessarily mean depression, because it might just be result of poor self-care. Cross-sectional data from Tsujii et al. study of 3305 Japanese patients with diabetes showed that diabetes distress, but not depressive symptoms, was significantly associated with higher HbA1c levels [30].

Our study reported that smoking was significant more frequent among the young adults with uncontrolled diabetes. Similar results were presented in the US panel data from the National Longitudinal Study of Adolescent Health (Add Health Study). This study also indicated that diabetics are more likely to smoke cigarettes frequently and heavily, compared to healthy subjects [31]. It is known that the cigarette smoking can decrease insulin sensitivity and the study of Pilacinski et al. showed that the patients who were smokers at diagnosis of T1DM, experienced a shorter duration of partial remission [32].

The results of our study confirms that better glycemic control related to older age, later onset of diabetes and at the same time with lower level of diabetes-related emotional distress. We could suggest that older age young adults could better possibilities to understand the role of diabetes care on their future quality life perspectives and they are more likely to take care of your health general. On the other hand for the more mature personality easier to survive feelings of the anxiety, emotional distress and to cope with everyday life's

challenges. Balfe et al. have suggested that the clinicians should encourage young adults to attend the diabetes education programmes, to discuss with them about their diabetes-related difficulties and even to assist in the development of diabetes-care networks for young adults [22].

In comparison to other studies our sample size of young adults with T1DM is quite small, which limited our results. However this sample is more homogenic, with smaller variability in age and it could let us better understand the problems of emotional distress in relation to diabetes characteristics of young adults with T1DM. On the other hand, we were limited within the frame of research to have only PAID questionnaire, without rating severity of mental symptoms and we could not compare anxiety and depression symptoms severity in relations to diabetes-related distress. Further investigation is needed on diabetes, diabetes related distress, mental symptoms and glycemic control to uncover poorly understood mechanisms which may improve our knowledge of the interplay among glycemic control, emotional distress, mental symptoms illness and the effects of different intervention, which could help to improve clinical outcomes.

CONCLUSION

Our study confirmed moderate and high severity level of diabetes-related emotional distress and poor glycemic control in three-fourth of young adults with T1DM. Uncontrolled diabetes related to the more severe feeling not having clear goals for their own diabetes care and more severe feelings of guilty or anxiety in getting off in diabetes management; every fifth in this group showed the denial of problems or disease control. Better glycemic control in young people with T1DM related to older age, later onset of diabetes and with lower severity of diabetes-related emotional distress.

Conflicts of interest

Authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES:

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):137-49. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(1):56-64. doi:10.1016/S2213-8587(13)70112-8.
- Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*. 2008;88(11):1254-64. doi:10.2522/ptj.20080020.
- Arnett JJ. Emerging adulthood. A theory of development from the late teens through the twenties. *The American psychologist*. 2000;55(5):469-80.
- Ducat L, Rubenstein A, Philipson LH, Anderson BJ. A review of the mental health issues of diabetes conference. *Diabetes care*. 2015;38(2):333-8. doi:10.2337/dc14-1383.
- Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. *Journal of clinical psychology*. 2001;57(4):457-78.
- Sturt J, Dennick K, Due-Christensen M, McCarthy K. The Detection and Management of Diabetes Distress in People With Type 1 Diabetes. *Current diabetes reports*. 2015;15(11):101. doi:10.1007/s11892-015-0660-z.
- Fisher L, Hessler DM, Polonsky WH, Masharani U, Peters AL, Blumer I et al. Prevalence of depression in Type 1 diabetes and the problem of over-diagnosis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015. doi:10.1111/dme.12973.
- Miyawaki Y, Iwahashi H, Okauchi Y, Sudo Y, Fujiwara Y, Omote Y et al. Differences in Emotional Distress among Inpatients with Type 1, Obese Type 2, and Non-Obese Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med*. 2015;54(20):2561-7. doi:10.2169/internalmedicine.54.3498.
- Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2012;142 Suppl:S8-21. doi:10.1016/S0165-0327(12)70004-6.
- Johnson B, Eiser C, Young V, Brierley S, Heller S. Prevalence of depression among young people with Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(2):199-208. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03721.x.
- Balhara YP. Diabetes and psychiatric disorders. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2011;15(4):274-83. doi:10.4103/2230-8210.85579.
- Gemeay EM, Moawed SA, Mansour EA, Ebrahiem NE, Moussa IM, Nadrah WO. The association between diabetes and depression. *Saudi medical journal*. 2015;36(10):1210-5. doi:10.15537/smj.2015.10.11944.
- Ducat L, Philipson LH, Anderson BJ. The mental health comorbidities of diabetes. *Jama*. 2014;312(7):691-2. doi:10.1001/jama.2014.8040.
- Holt RI, de Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Current diabetes reports*. 2014;14(6):491. doi:10.1007/s11892-014-0491-3.
- Silva RO, dos Santos GM, Nicolau LA, Lucetti LT, Santana AP, Chaves Lde S et al. Sulfated-polysaccharide fraction from red algae *Gracilaria caudata* protects mice gut against ethanol-induced damage. *Marine drugs*. 2011;9(11):2188-200. doi:10.3390/md9112188.
- Colagiuri S. Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus—practical implications. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;93(3):312-3. doi:10.1016/j.diabres.2011.06.025.
- Welch G, Weinger K, Anderson B, Polonsky WH. Responsiveness of the Problem Areas In Diabetes (PAID) questionnaire. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2003;20(1):69-72.
- Peyrot M, Burns KK, Davies M, Forbes A, Hermanns N, Holt R et al. Diabetes Attitudes

- Wishes and Needs 2 (DAWN2): a multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centred diabetes care. *Diabetes research and clinical practice*. 2013;99(2):174-84. doi:10.1016/j.diabres.2012.11.016.
20. Polonsky WH, Fisher L, Earles J, Dudl RJ, Lees J, Mullan J et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes care*. 2005;28(3):626-31.
21. Monaghan M, Helgeson V, Wiebe D. Type 1 diabetes in young adulthood. *Current diabetes reviews*. 2015;11(4):239-50.
22. Balfe M, Doyle F, Smith D, Sreenan S, Brugha R, Hevey D et al. What's distressing about having type 1 diabetes? A qualitative study of young adults' perspectives. *BMC endocrine disorders*. 2013;13:25. doi:10.1186/1472-6823-13-25.
23. Hislop AL, Fegan PG, Schlaeppli MJ, Duck M, Yeap BB. Prevalence and associations of psychological distress in young adults with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008;25(1):91-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02310.x.
24. Kibbey KJ, Speight J, Wong JL, Smith LA, Teede HJ. Diabetes care provision: barriers, enablers and service needs of young adults with Type 1 diabetes from a region of social disadvantage. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(7):878-84. doi:10.1111/dme.12227.
25. Delahanty LM, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Wexler DJ, Cagliero E et al. Association of diabetes-related emotional distress with diabetes treatment in primary care patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(1):48-54. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02028.x.
26. Fisher L, Gonzalez JS, Polonsky WH. The confusing tale of depression and distress in patients with diabetes: a call for greater clarity and precision. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2014;31(7):764-72. doi:10.1111/dme.12428.
27. Reddy J, Wilhelm K, Campbell L. Putting PAID to diabetes-related distress: the potential utility of the problem areas in diabetes (PAID) scale in patients with diabetes. *Psychosomatics*. 2013;54(1):44-51. doi:10.1016/j.psych.2012.08.004.
28. Nakahara R, Yoshiuchi K, Kumano H, Hara Y, Suematsu H, Kuboki T. Prospective study on influence of psychosocial factors on glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *Psychosomatics*. 2006;47(3):240-6. doi:10.1176/appi.psy.47.3.240.
29. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Archives of internal medicine*. 2000;160(21):3278-85.
30. Tsujii S, Hayashino Y, Ishii H. Diabetes distress, but not depressive symptoms, is associated with glycaemic control among Japanese patients with type 2 diabetes: Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 1). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(11):1451-5. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03647.x.
31. Bae J. Differences in cigarette use behaviors by age at the time of diagnosis with diabetes from young adulthood to adulthood: results from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*. 2013;46(5):249-60. doi:10.3961/jpmph.2013.46.5.249.
32. Pilacinski S, Adler AI, Zozulinska-Ziolkiewicz DA, Gawrecki A, Wierusz-Wysocka B. Smoking and other factors associated with short-term partial remission of Type 1 diabetes in adults. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(4):464-9. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03467.x.

*Received 18 October 2015, accepted 22 December 2015
Straipsnis gautas 2015-10-18, priimtas 2015-12-22*

Perceptions of sexual harassment experience during residency training: relations with gender, marital status, anxiety and depressive symptoms and quality of life

Gydytojų rezidentų patirto seksualinio priekabiavimo suvokimas: sąsajos su lytimi, šeimine padėtimi, nerimastingumu, depresiškumu ir gyvenimo kokybe

Aringas VAGONIS^{1,2}, Agne GECIENE^{1,3}, Vesta STEIBLIENE¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Department of Psychiatry, Kaunas, Lithuania

²Klaipeda Center for Addictive Disorders, Klaipeda, Lithuania

³Republican Kaunas Hospital branch, Psychiatry Hospital, Kaunas, Lithuania

SUMMARY

Background. Sexual harassment (SH) – discrimination based on gender, has become increasingly recognized in the field of medicine and reported as common in the residency training.

The aim of this study was to evaluate the prevalence of experienced SH during residency training among the residents in Lithuanian University of Health Sciences and the relations with self-reported anxiety and depressive symptoms and quality of life.

Methods. The study included 193 residents (response rate – 47%). A self-report anonymous survey was used to evaluate socio-demographic characteristics. The Sexual Experiences Questionnaire (SEQ) was used to identify the experience of gender harassment, unwanted sexual attention and sexual coercion; The WHO Quality of Life-HIV BREF scale – to evaluate the quality of life; the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – for self-reported depressive and anxiety symptoms.

Results. One hundred fifty one (78.2% of study participants) resident, according the responses to the Questionnaire, were evaluated as experienced SH at least once during residency training: 119 females (83.8%) and 32 males (62.7%), $p=0.002$. According the answers to the questioner, 74.6% of respondents had experience of Gender Harassment; followed by 53.4% – Unwanted Sexual Attention and 20.7% – Sexual Coercion. All three types of SH were evaluated significant more prevalent among females than males (Gender Harassment – 81% vs. 56.9%, $p=0.001$, respectively; Unwanted Sexual Attention – 58.5% vs. 39.2%, $p=0.014$, respectively and Sexual Coercion – 23.9% vs. 11.8%, $p=0.046$, respectively). The residents who experienced Gender Harassment and Unwanted Sexual Attention had reported significant lower Quality of Life (QOL) psychological health score on in comparison to subjects without such experience of SH (64.27±11.08 vs. 67.88±8.80, $p=0.04$, respectively; 63.23±10.81 vs. 67.42±10.02, $p=0.006$, respectively). The subjects with experience of Sexual Coercion reported significant lower QOL social relationship score in comparison to subjects who did not experience Sexual Coercion (66.70±17.54 vs. 72.74±15.24, $p=0.032$, respectively). Significant more severe symptoms of anxiety were reported among subjects with subjectively evaluated occurrence of SH ($p=0.004$), experienced Gender Harassment ($p=0.014$) and Unwanted Sexual Attention ($p=0.002$). Significant more severe depressive

SANTRAUKA

Įvadas. Seksualinis priekabiavimas (SP) – diskriminacijos dėl lyties forma, vis dažniau nustatoma tarp medicinos darbuotojų ir tampa įprastu reiškiniu rezidentūros studijų metu.

Tyrimo tikslas. Ištirti ir įvertinti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto gydytojų rezidentų patiriamo SP dažnius, sąsajas su nerimastingumu, depresiškumu bei gyvenimo kokybe.

Metodai. Anoniminės anketinės apklausos būdu vertinti 193 rezidentų duomenys (atsakymus pateikė 47 proc. pakviestųjų). Naudota sociodemografinių duomenų anketa; su lytimi susijusio priešiško, nepageidaujamo seksualinio dėmesio ir seksualinės prievartos patyrimui nustatyti - seksualinės patirties klausimynas (angl. Sexual Experience Questionnaire); gyvenimo kokybė vertinta Pasaulio Sveikatos Organizacijos Gyvenimo kokybės klausimyno trumpąja forma (angl. *WHO Quality of Life-HIV BREF*). Hospitaline nerimo ir depresijos skale (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) vertintas subjektyvaus nerimastingumo ir depresiškumo išreikštumas.

Rezultatai. Šimtas penkiasdešimt vienas rezidentas (78,2 proc. pateikusių duomenis) pagal atsakymus į klausimyno teiginius vertintas kaip bent kartą patyręs SP rezidentūros studijų metu: 119 moterų (83,8 proc.) ir 32 vyrai (62,7 proc.); $p=0,002$. Iš tiriamųjų 74,6 proc. nurodė patyrę su lytimi susijusį priešišumą, 53,4 proc. – nepageidaujamą seksualinį dėmesį ir 20,7 proc. – seksualinę prievartą. Visas tris SP formas dažniau patyrė moterys, nei vyrai (su lytimi susijusį priešišumą – 81 proc. vs. 56,9 proc., $p=0,001$, atitinkamai; nepageidaujamą seksualinį dėmesį – 58,5 proc. vs. 39,2 proc., $p=0,014$, atitinkamai; ir seksualinę prievartą – 23,9 proc. vs. 11,8 proc., $p=0,046$, atitinkamai). Rezidentai patyrę su lytimi susijusį priešišumą ir nepageidaujamą seksualinį dėmesį nurodė reikšmingai žemesnius Gyvenimo kokybės (GK) psichologinės sveikatos rodiklius, lyginant su nepatyrusiais SP (64,27±11,08 vs. 67,88±8,80, $p=0,04$, atitinkamai; 63,23±10,81 vs. 67,42±10,02, $p=0,006$, atitinkamai). Asmenys patyrę seksualinę prievartą nurodė reikšmingai žemesnį GK socialinių santykių rodiklį, lyginant su nepatyrusiais seksualinės prievartos (66,70±17,54 vs. 72,74±15,24, $p=0,032$, atitinkamai). Reikšmingai sunkesnę nerimastingumą sau priskyrė tiriamieji, subjektyviai nurodę SP ($p=0,004$), patyrę su lytimi susijusį priešišumą ($p=0,014$) ir nepageidaujamą seksualinį dėmesį ($p=0,002$). Reikšmingai sunkesnę depresiškumą sau priskyrė

Address for correspondence: Vesta Steibliene, Mickeviciaus 9, Kaunas, Lithuania, phone no.: +37037326363, e-mail: vsteibliene@gmail.com

symptoms was reported among subjects with experience of Gender Harassment ($p=0.028$) and Unwanted Sexual Attention ($p=0.008$).

Conclusions. Over three-fourth of the residents-study participants were evaluated as having experience of SH during residency training; with significantly higher prevalence of this experience among female. Residents who experienced SH reported greater severity of anxiety and depressive symptoms and worse QOL in comparison to residents without experience of SH.

Keywords: residents, sexual harassment, anxiety symptoms, depressive symptoms, quality of life.

tiriamieji patyrę seksualinę prievartą ($p=0,028$) ir nepageidaujamą seksualinį dėmesį ($p=0,008$).

Išvados. Trys ketvirtadaliai tyrimo dalyvių – rezidentų pagal klausimyno duomenimis buvo vertinti kaip patyrę SP; moterys reikšmingai dažniau nei vyrai. Patyrę SP sau priskyrė reikšmingai sunkesnę nerimastingumą ir depresiškumą bei blogesnę gyvenimo kokybę, lyginant su neturėjusiais SP patirties.

Raktažodžiai: rezidentai, seksualinis priekabiavimas, nerimastingumas, depresiškumas, gyvenimo kokybė.

INTRODUCTION

Sexual harassment (SH) is known as one of the most sensitive problems of discrimination based on gender and it is considered as the violation of human rights. SH in the workplace has been defined as “unwelcome conduct of a sexual nature that detrimentally affects the work environment or leads to adverse job-related consequences for the victims of the harassment” [1]. SH has negative impact on victims’ physical and mental health and quality of life, it effects economic and social situation [2]. SH has become increasingly recognized in the field of medicine [3]. Physiological abuse, discrimination on the basis of gender and SH has reported as common in the residency training [4-6]. Although there are reports of the SH of medical trainees, a little information about the prevalence of this problem and whether it is adequately addressed by training institutions.

The study in the University of California, USA reported that 73% of female and 22% of male in residency program of internal medicine had been sexually harassed at least once during their training [6]. Perceived abuse or harassment during the residency training has a negative impact on residents’ health, well-being, but even study results [7, 5]. Most of the respondents experienced SH, especially in the form of sexist jokes, flirtation and unwanted compliments on their dress or figure. On average, 40% of respondents, especially women, reported experiencing offensive body language and receiving sexist teaching material and unwanted compliments on their dress. Significantly more female respondents than male indicated that they have been sexually harassed of someone. The most frequent emotional reactions on SH were embarrassment, anger and frustration [4, 8].

Despite the reports of the social scientists about the negative effect of SH on mental health, only few longitudinal studies have investigated the association between SH and depressive symptoms [9, 10]. SH experienced has a negative effect on poor self-esteem, depression, psychological consequences requiring therapy, and in some cases, transferring training programs [11]. In the later life periods SH predicts a fear of the recurrence in a workplace, which in turn, predicts negative mood (anxiety and anger) and perceptions of injustice [12].

The aim of this study was to evaluate the prevalence of experienced SH during residency training among the residents in Lithuanian University of Health Sciences (LUHS) and evaluate the relations with gender, marital state, feelings of anxiety and depressive symptoms and quality of life.

MATERIAL AND METHODS

Study population

This cross-sectional study took place in the Psychiatry Clinic at LUHS in a period from November 2014 till January 2015. The study and its consent procedures were approved by the Ethics Committee for Biomedical Research of the LUHS, Kaunas, Lithuania. We were planning to invite all 408 residents of LUHS hospital to participate in the study. The main inclusion criterion was the consent to participate. All heads of 30 Clinical departments were informed about the aim of the study. It is important to mention that two heads of departments did not allow to perform this study and to examine their residents, due to explanation that “sexual harassment in their departments did not exist” or etc. We distributed 408 anonymous questionnaires, but only 193 were returned. The study participants represented approximately 47.25% of residents at University hospital.

Methods

We used a self-report survey to evaluate socio-demographic characteristics (age, gender, marital status, residency program and year of residency).

The perception of the experienced SH from doctors, teaching staff or head of residency during their residency training were measured using The Sexual Experiences Questionnaire (SEQ). SEQ was designed to identify and evaluate the prevalence of gender harassment, unwanted sexual attention and sexual coercion [13], as a self-report questionnaire containing 20 items. In the first 19 items respondents were asked to indicate whether they had experienced a particular behavior. First 6 items pertain to gender harassment: “Have you ever been in a situation where a professor told suggestive stories/ offensive jokes, made crudely sexual remarks, used sexist or suggestive teaching materials, treated you “differently” because of your gender, made remarks about your appearance, body or sexual activities and etc.?”

Next 5 items pertain to unwanted sexual attention: “Have you ever been in a situation where a professor was staring, leering or ogling you, made unwanted attempts to draw you into a discussion of personal sexual matters, engaged in what you considered seductive behavior towards you, you received unwanted sexual attention and etc.?”

Next 8 items are questions about sexual coercion: “Have you ever been in a situation where a professor attempted to establish a romantic sexual relationship with you, “propositioned” you, made deliberate attempts to touch, fondle, kiss you, subtly bribed with some sort of “rewards” and etc.?”

The last 20th item was asking whether the respondents

had been sexually harassed (the subjective opinion of the respondents – have they ever experienced SH during residency training). All responses were divided into two groups (0 – “never” and 1 – “at least once during residency training”) to indicate prevalence of such experience.

To evaluate the quality of life (QOL) the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-HIV BREF) scale – a shorter version of the original instrument was used. The WHOQOL-HIV BREF is a 26-item self-report instrument, which measure the following broad domains: physical health (7 items), psychological health (6 items), social relationships (3 items), and environmental health (8 items); it also evaluates the scores of general health items. Participants’ responses were based on their experience over the past week. Each item is rated using a 5-point Likert scale (ranking from 1 – “not at all” to 5 – “extremely”). Domain scores are scaled in a positive direction (i.e., higher scores denote higher QOL). The mean score of items within each domain is used to calculate the domain score. After computed the scores, they transformed linearly to a 0–100 – scale [14, 15].

For self-rating of severity of current depressive and anxiety symptoms the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used [16, 17]. HADS is a 14-item self-rating scale, each with four response options valued from 0 to 3 points. Residents’ responses were based on their experience over the past week. The HADS is comprised of two 7-item subscales: 7 questions to evaluate depressive symptoms and 7 – anxiety symptoms. Scoring amount of depressive and anxiety symptoms group may range from 0 to 21. The score represents the estimate severity of depressive symptoms or severity of anxiety symptoms.

Statistical analysis

Statistical data analysis was performed using SPSS 17.0 software. All continuous data was represented as mean (SD, standard deviation), all categorical data – as number and

Table 1. The sociodemographic characteristics of study participants according gender, n=193

Characteristics	Total, n=193	Female n=142, (73.6 %)	Male n=51, (26.4 %)	p Value*
Age, mean±SD (range), years	27.4±2.7 (24–47)	27.2±2.3 (24–40)	27.8±3.7 (24–47)	0.199
Marital status, n (%)				0.966
Single	84 (43.5)	61 (43)	23 (45.1)	
Married	72 (37.3)	54 (38)	18 (35.3)	
Cohabited	31 (16.1)	23 (16.2)	8 (15.7)	
Divorced	6 (3.1)	4 (2.8)	2 (3.9)	
Years of residency, n (%)				0.915
1st	48 (24.9)	36 (25.4)	12 (23.5)	
2nd	54 (28)	37 (26.1)	17 (33.3)	
3rd	46 (23.8)	35 (24.6)	11 (21.6)	
4th	34 (17.6)	26 (18.3)	8 (15.7)	
5th	10 (5.2)	7 (4.9)	3 (5.9)	
6th	1 (0.5)	1 (0.7)	0 (0)	
Residency programs, n	22	20	14	

*female vs. male

percent. Comparison of frequency rates were assessed using chi squared test or Fisher exact test.

The Spearman correlation was calculated to evaluate the associations among age of study participants, frequency of SH, anxiety and depressive symptoms scores and QOL scores. To compare differences in anxiety/depressive symptoms scores and QOL scores among the subjects with and without experience of SH an independent sample t-test was used. Statistical significance level was set at 5% (P<0.05).

RESULTS

One hundred ninety three residents – 142 females (73.6%) and 51 males (26.4%) from 22 different residency programs and from all six years of residency were included into the study. Mean age of study participants was 27.4±2.7 years old, ranged from 24 to 47. More than half of participants (53.4%) were married or cohabited with partner, other – were single or divorced. As shown in Table 1, there were no significant differences between female and male study participants according age, marital state and years of residency.

The results of the SEQ showed that 78.2% of study participants (n=151) had experienced at least one type of SH: 83.8% of females (n=119) and 62.7% of males (n=32), p=0.002. Evaluating the frequency of exposure to sexual harassing behaviors, three domains of the SEQ were analyzed. As shown in Table 2, the biggest part of study participants (74.6%) had experienced Gender Harassment; followed by 53.4% experienced Unwanted Sexual Attention and 20.7% – Sexual Coercion. The answers to the subjective question “Have you been sexually harassed” showed that only 14.5% of study participants subjectively had perception about experienced SH. These results showed that the subjective perception of sexual harassment significant differs from the objective one (based on the answers of the questionnaire), (p=0.001). Gender differences were found in subjectively evaluation of SH, as well as in all three domains of SEQ. Significant more females than males subjectively reported SH (19% vs 2%, p=0.001, respectively); all three types of SH were evaluated significant more prevalent among females than males (Gender Harassment – 81% vs. 56.9%, p=0.001, respectively; Unwanted Sexual Attention – 58.5% vs. 39.2%, p=0.014, respectively and Sexual Coercion – 23.9% vs. 11.8%, p = 0.046, respectively). The evaluation of the SH in relation to residents’ marital status revealed significant greater prevalence of subjectively reported SH among single/divorced respondents in comparison to married/cohabited (64.3% vs 35.7%, p=0.034); and significant greater prevalence of Sexual Coercion (67.5% vs. 31.5%, p=0.03, respectively). This difference was statistically significant among single/divorced females, but not males in the same marital state. No statistically significant association was found between the age of study subjects, residency training years, residency programs and sexual harassment experience.

After transforming all QOL subscales into 100 scores, the comparison in four domains of QOL scale among residents with and without evaluated SH experience was done (Table 3). The subjects, who experienced Gender Harassment and Unwanted Sexual Attention had reported significant lower psychological health score in comparison to subjects without such experience of SH (64.27±11.08 vs. 67.88±8.80, p=0.04, respectively; 63.23±10.81 vs. 67.42±10.02, p=0.006, respectively).

Research Reports

Table 2. Prevalence of Sexual Harassment, Once or More times during residency training

Characteristics		Subjectively evaluated p Value* occurrence of SH, n (%)	Gender Harassment p Value* (6 items), n (%)	Unwanted Sexual Attention (5 items), n (%)	p Value*	Sexual Coercion (8 items), n (%)	p Value*
All participants, n = 193		28 (14.5)	144 (74.6)	103 (53.4)		40(20.7)	
Gender	Female, n=142	27 (19)	115 (81)	83 (58.5)	0.014	34 (23.9)	0.046
	Male, n=51	1 (2)	29 (56.9)	20 (39.2)		6 (11.8)	
Marital status	Married/Cohabited	10 (35.7)	75 (52.1)	50 (48.5)		13 (31.5)	
	Female	10 (37)	60 (52.2)	40 (48.2)		11 (32.4)	
	Male	0 (0)	15 (51.7)	10 (50)	0.328	2 (33.3)	0.030
	Single/Divorced	18 (64.3)	69 (47.9)	53 (51.5)	0.061 ^a 0.569 ^b	0.098 0.569 ^b	0.003^a 0.367 ^b
	Female	17 (63)	43 (51.8)	43 (51.1)		27 (67.5)	
	Male	1(100)	10 (50)	10 (50)		4 (66.7)	
Years of residency		0.241	0.770	0.221		0.261	
Residency programs		0.080	0.052	0.294		0.171	

SH, sexual harassment. * The comparison "Never" vs. "Once or More times"; a female; b male. In bold p values < 0.05.

The subjects with experience of Sexual Coercion reported significant lower QOL social relationship score in comparison to subjects who did not have Sexual Coercion experience (66.70±17.54 vs. 72.74±15.24, p=0.032, respectively).

The evaluation of the severity of subjectively reported affective symptoms and comparison among respondents with and without SH experience shown in Table 4. Significant higher severity of anxiety symptoms on HADSA scale mean score reported among subjects with subjectively evaluated occurrence of SH (p=0.004), experienced Gender Harassment (p=0.014) and Unwanted Sexual Attention (p=0.002). Significant higher severity of depressive symptoms on HADS mean score was reported among subjects with experience of Gender Harassment (p=0.028) and Unwanted Sexual Attention (p=0.008).

Our study did not aim to assess the legal aspects of sexual harassment.

DISCUSSION

This is the first study evaluated the SH experienced by medical residents' in Lithuania. The most important finding of the study that the experience of SH was evaluated as common among medical residents, participated in the study: over three-fourth (78.2%) of the respondents were evaluated as experienced at least one type of SH during their residency

training. The SH did not related to the respondents' age or residency program, but females experienced SH one and a half times more often than males; the most of the SH suffered by single/divorced females. It was reported significant negative emotional effect of SH experience, with subjectively reported higher severity of anxiety/depressive symptoms and lower QOL in psychological and social relations level. The rate of SH experience and gender differences among medical residents – study participants corresponds to the results in other studies from different countries, hospitals and universities.

To the best of our knowledge there are no similar studies about experience of SH among medical residents in three Baltic countries. Therefore we did not have the possibility to compare our results with the studies relevant to Lithuania. But a lot of similar studies were done in the Universities of other countries. So we tried to compare the data of SH experience from different countries, with different culture, types of social behavior and to present the importance of the problem, regardless of the cultural context.

Similar to our study results were reported from 186 residents (93 males and 93 females) of seven residency programs affiliated with McMaster University, Ontario, Canada: more than 73% of all residents participated in the study reported having experience discrimination on the basis

Table 3. The comparison of the four domains of Quality of Life among residents with and without evaluated Sexual Harassment

SH	Domain of QOL	Physical Health, score	t-test, p	Psychological Health, score	t-test, p	Social Relationship, score	t-test, p	Environmental, score	t-test, p
Subjectively evaluated occurrence of SH	Yes, n=28	52.82±11.00	0.730	65.54±11.11	0.854	68.96±17.29	0.365	72.46±15.66	0.407
	No, n=165	53.58±10.73		65.13±10.58		71.92±15.65		70.14±13.35	
Gender Harassment	Yes, n=144	53.21±10.58	0.561	64.27±11.08	0.040	70.28±15.94	0.071	69.59±13.97	0.123
	No, n=49	54.24±11.33		67.88±8.80		75.02±15.34		73.08±12.59	
Unwanted Sexual Attention	Yes, n=103	52.91±10.80	0.441	63.23±10.81	0.006	69.43±16.06	0.054	68.88±13.31	0.084
	No, n=90	54.11±10.72		67.42±10.02		73.84±15.44		72.30±13.95	
Sexual Coercion	Yes, n=40	53.08 ±10.89	0.794	63.88±11.67	0.382	66.70±17.54	0.032	69.80±14.95	0.726
	No, n=153	53.58±10.75		65.53±10.35		72.74±15.24		70.65±13.38	

SH, sexual harassment; QOL, Quality of life. In bold p values < 0.05.

Table 4. The Comparison of Anxiety and Depressive Symptoms Severity among Residents with Evaluated vs. Not-evaluated Experience of the Sexual Harassment

Self-reported severity of affective symptoms SH		Severity of anxiety symptoms, mean \pm SD, score	t-test, p	Severity of depressive symptoms, mean \pm SD, score	t-test, p
Subjectively evaluated occurrence of SH	Yes, n=28	7.18 \pm 3.97	0.004	3.39 \pm 3.24	0.105
	No, n=165	5.16 \pm 3.30		2.52 \pm 2.50	
Gender Harassment	Yes, n=144	5.18 \pm 3.55	0.014	2.89 \pm 2.69	0.028
	No, n=49	4.41 \pm 3.03		1.94 \pm 2.33	
Unwanted Sexual Attention	Yes, n=103	6.18 \pm 3.72	0.002	3.12 \pm 2.83	0.008
	No, n=90	4.62 \pm 2.97		2.11 \pm 2.27	
Sexual Coercion	Yes, n=40	6.10 \pm 3.99	0.184	3.20 \pm 3.13	0.241
	No, n=153	5.29 \pm 3.31		2.50 \pm 2.47	

SD, standart deviation; SH, Sexual Harassment. In bold p values < 0.05.

of gender; significant more were female than male (89.1% vs 61.1%). Most (92.9%) of the residents reported experiencing one or more types of SH during their residency training: sexist jokes were more commonly reported by female (79.4%) than by male (64.4%), but more male residents reported explicit sexual proposals (11.0%), with no relation between residency programs. The evaluation of the impact of SH on quality of life showed that 26.3% of residents, SH expressed negative effect on their work, for 3.3% SH impaired performance and for 2.6% – changed work routine. Every fourth of residents reported negative emotional reactions in relation of SH: embarrassment, anger and frustration were reported the most often (24%, 23.4% and 20.8% respectively) [4].

Japanese study which evaluated the abuse and harassment during residency, 355 participants (228 men and 127 women) from 55 hospitals across Japan (of which 17 were directly affiliated with a university) were recruited. The prevalence of SH was lower in comparison to our study – overall 42.5% of respondents reported having experienced some type of SH at least once during residency. But among female respondents the prevalence of sexual harassment was significantly higher (58.3%) and corresponds to our study results. In this study doctors were most frequently reported as the abusers (34.9%). The abuse was most likely to have occurred in the surgery department (27.6%) [5]. Our study sample was not representative to find some significant relations between SH and residency programs, eventually we can't leave behind the fact that some departments refused to participate in the study.

The results from two Canadian studies, similar to our results, showed that gender discrimination and sexual harassment are prevalent problems during residency training. Of 543 residents in 13 internal medicine programs in Canada participating in the discrimination and abuse in internal medicine residency study 70% of females and 23% males experienced gender discrimination by attending physicians; females reported being sexually harassed more often than males (35% vs. 4%, respectively) [18]. Other Canadian "Happy Docs study", which examined stress and well-being in residency, included 1999 residents and 54% of them reported intimidation and harassment most often from nursing staff (54%) and from the staff physicians (39%); in 18% gender was reported as perceived basis for the intimidation and harassment [19]. In the US study of 4501 physician women, overall 47.7% reported ever experiencing gender – based harassment, and

36.9% reported SH. Harassment was more common during internship, residency, or fellowship (29% for gender – based and 19% for SH) than in clinical practice (25% for gender – based and 11% for SH). Similar to our study, the divorced or separated marital state of study females correlated with reporting ever experiencing SH [20].

The results of presented studies showed that there no significant differences among prevalence of SH during residency, gender differences and correlations with marital status among different universities in different countries. Despite this fact, subjective perception of SH was even three times lower than objective evaluation, based on the answers from the questioner. We could suggest that most forms of SH among medical residents in Lithuania is considered as "normal" behavioral pattern or innocent flirtation; it is not considered as an unacceptable form of communication among medical staff. This is confirmed by our knowledge that any ethical or legal issue of SH has never been raised. There were some limitations in our study. Low reversibility of the questionnaires negatively effects and could distort data about the prevalence of SH; larger sample of medical residents from other hospital is needed to fully evaluation. Our study sample composition were uneven by gender in a different departments, e.g. some departments had only 5 residents women, other 6–7 residents were men only, moreover most of doctors and lectures in these departments' were the same gender as the residents. It unambiguously affect the understanding and evaluation of SH and real possibility to experience it. Unfortunately there was the possibility to reject the study by heads of departments what causes unequal access for all residents to participate our study.

CONCLUSIONS

Over three-fourth of the residents, participated in the study were evaluated as having experience of SH during residency training; significant higher prevalence of SH was evaluated among single/divorced female. Residents who experienced SH reported greater severity in feelings of anxiety and depressive symptoms and worse QOL in comparison to residents without such experience of SH.

Conflicts of interest

Authors declare no conflicts of interest

REFERENCES:

1. Gruber J, Smith M. Women's Responses to Sexual Harassment: A Multivariate Analysis. *Basic and Applied Social Psychology*. 1995;17(4):543–62. doi:10.1207/s15324834bas1704_7.
2. Zeng JY, An FR, Xiang YT, Qi YK, Ungvari GS, Newhouse R et al. Frequency and risk factors of workplace violence on psychiatric nurses and its impact on their quality of life in China. *Psychiatry research*. 2013;210(2):510–4. doi:10.1016/j.psychres.2013.06.013.
3. Wu JC, Tung TH, Chen PY, Chen YL, Lin YW, Chen FL. Determinants of workplace violence against clinical physicians in hospitals. *Journal of occupational health*. 2015. doi:10.1539/joh.15-0111-OA.
4. Cook DJ, Liutkus JF, Risdon CL, Griffith LE, Guyatt GH, Walter SD. Residents' experiences of abuse, discrimination and sexual harassment during residency training. *McMaster University Residency Training Programs. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1996;154(11):1657–65.
5. Nagata-Kobayashi S, Maeno T, Yoshizu M, Shimbo T. Universal problems during residency: abuse and harassment. *Medical education*. 2009;43(7):628–36. doi:10.1111/j.1365-2923.2009.03388.x.
6. Komaromy M, Bindman AB, Haber RJ, Sande MA. Sexual harassment in medical training. *The New England journal of medicine*. 1993;328(5):322–6. doi:10.1056/NEJM199302043280507.
7. Gruber J, Fineran S. Sexual Harassment, Bullying, and School Outcomes for High School Girls and Boys. *Violence against women*. 2015. doi:10.1177/1077801215599079.
8. Street AE, Gradus JL, Stafford J, Kelly K. Gender differences in experiences of sexual harassment: data from a male-dominated environment. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2007;75(3):464–74. doi:10.1037/0022-006X.75.3.464.
9. Houle JN, Staff J, Mortimer JT, Uggen C, Blackstone A. The Impact of Sexual Harassment on Depressive Symptoms during the Early Occupational Career. *Society and mental health*. 2011;1(2):89–105. doi:10.1177/2156869311416827.
10. Mushtaq M, Sultana S, Intiaz I. The Trauma of Sexual Harassment and its Mental Health Consequences Among Nurses. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2015;25(9):675–9. doi:10.2015/JCPSP.675679.
11. Vukovich MC. The prevalence of sexual harassment among female family practice residents in the United States. *Violence and victims*. 1996;11(2):175–80.
12. Barling J, Rogers AG, Kelloway EK. Behind closed doors: in-home workers' experience of sexual harassment and workplace violence. *Journal of occupational health psychology*. 2001;6(3):255–69.
13. Fitzgerald L, Gelfand M, Drasgow F. Measuring Sexual Harassment: Theoretical and Psychometric Advances. *Basic and Applied Social Psychology*. 1995;17(4):425–45. doi:10.1207/s15324834bas1704_2.
14. WHOQOL-BREF Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. 1996.
15. Skevington SM, Tucker C. Designing response scales for cross-cultural use in health care: data from the development of the UK WHOQOL. *The British journal of medical psychology*. 1999;72 (Pt 1):51–61.
16. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70.
17. Burkauskas J, Bunevicius R. HAD skalė: depresijos ir nerimo sutrikimų vertinimo instrumentas. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija*. 2013;15(2):59–61.
18. vanNevelde CH, Cook DJ, Kane SL, King D. Discrimination and abuse in internal medicine residency. *The Internal Medicine Program Directors of Canada. Journal of general internal medicine*. 1996;11(7):401–5.
19. Cohen JS, Leung Y, Fahey M, Hoyt L, Sinha R, Cailler L et al. The happy docs study: a Canadian Association of Internes and Residents well-being survey examining resident physician health and satisfaction within and outside of residency training in Canada. *BMC research notes*. 2008;1:105. doi:10.1186/1756-0500-1-105.
20. Frank E, Brogan D, Schiffman M. Prevalence and correlates of harassment among US women physicians. *Archives of internal medicine*. 1998;158(4):352–8.

*Received 11 October 2015, accepted 23 December 2015
Straipsnis gautas 2015-10-11, priimtas 2015-12-23*

Benefits of traditional Chinese exercise system Tai Chi for physical and mental health: a literature review

Tradicinės kinų pratimų sistemos Tai Či nauda fizinei bei psichinei sveikatai: literatūros apžvalga

Roberta Bikuliciene

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

SUMMARY

The objective of this paper is to review the scientific literature on Tai Chi benefits for improvement of physical and mental health.

A core concept of traditional Chinese medicine is to use the mind to affect physical and mental health.

Tai Chi, a system of traditional Chinese exercises, is widely practiced all over the world and it is becoming more popular in the Western world. Tai Chi has been described as a mind-body intervention, which involves sequences of flowing movements, breathing, mental focus, coordination and relaxation.

Tai Chi and other mind-body practices play an important role for people of all ages, especially for elderly. Physical function and capability to perform activity of daily living decreases with years and this leads to developing elderly anxiety disorder. Knowing the fact of aging society, the number of people suffered with anxiety disorder increases gradually. Moreover, anxiety is the most common reaction to stress, and stress itself is a huge problem affecting people of different ages all over the world.

Scientific studies provide evidence of beneficial effect of Tai Chi for mental and physical health, which includes reduced anxiety and depression symptoms, improved stress management and sleep quality. Furthermore, Tai Chi improves muscular strength, balance, flexibility and prevents from falls as well as has positive effect on cardiorespiratory fitness.

Conclusion. Tai Chi practice is low-impact, moderate-intensity aerobic exercises. It is safe, cost effective, easy to learn exercise program, which can be used widely in the community.

Key words: Tai Chi, depression, anxiety, stress management, sleep quality, postural control.

SANTRAUKA

Straipsnio tikslas yra apžvelgti mokslinę literatūrą, nagrinėjančią Tai Či naudą psichinei bei fizinei sveikatai.

Pagrindinė tradicinės kinų medicinos sąvoka yra panaudoti protą fizinei bei psichinei sveikatai išsaugoti.

Tai Či, tradicinė kinų pratimų sistema, praktikuojama visame pasaulyje, vis labiau populiarėja vakarų kultūroje. Tai chi apibrėžiama kaip proto-kūno mankšta, kuri apima lėtų judesių seką, kvėpavimą, dėmesio koncentraciją, koordinaciją ir atsipalaidavimą.

Tai Či bei kiti proto-kūno pratimai vaidina svarbią rolę visų amžiaus grupių žmonėms, ypač vyresnio amžiaus žmonių gerbūviui. Fizinė funkcija ir gebėjimas atlikti kasdieninės veiklos užduotis mažėja su amžiumi ir tai gali įtakoti nerimo sutrikimo išsivystymą. Senstant visuomenei, palaiapsniui didėja žmonių, kenčiančių dėl nerimo sutrikimo, skaičius. Taip pat nerimas yra dažniausiai pasitaikanti reakcija į stresą, ir stresas tampa didžiule problema visame pasaulyje tarp įvairaus amžiaus žmonių grupių

Moksliniai straipsniai pateikia įrodymų apie Tai Či pratimų naudą psichinei bei fizinei sveikatai, tai yra sumažina nerimo ir depresijos simptomus, pagerina streso valdymą bei miego kokybę. Taip pat yra įrodyta, kad Tai Či pratimai didina raumenų jėgą, gerina pusiausvyrą, lankstumą ir apsaugo nuo griuvimo, bei teigiamai veikia širdies-kraujagyslių bei kvėpavimo sistemos veiklą.

Išvada. Tai Či yra vidutinio intensyvumo aerobiniai pratimai, kurie yra saugūs, daug finansinių išteklių nereikalaujantys, lengvai išmokstami. Tai Či pratimus galima plačiai taikyti bendruomenėje.

Raktiniai žodžiai: Tai Či, depresija, nerimas, streso valdymas, miego kokybė, laikysenos kontrolė.

INTRODUCTION

A core concept of traditional Chinese medicine is to use the mind to affect physical and mental health.

Tai Chi (translates “Grand Ultimate”) is a system of traditional Chinese exercises that are widely practiced for their health benefits and as martial arts. The main difference between health-promoting applications and martial arts-oriented forms is the slower pace and absence of explosive movements in the forms practiced for health benefits [1]. Developed over hundreds and thousands of years, Tai Chi is practiced all over the world in modified and traditional forms. Tai Chi involves sequences of flowing movements, mental focus, breathing, coordination, and relaxation. Tai Chi practice by its characteristic is described as dance-like, slow, circular, fluid movement patterns. Tai Chi has been characterized as mind-body intervention and as “meditative movements.” The practice of Tai Chi as meditative movement is expected to elicit internal balance for healing, stress management, personal tranquility and longevity.

It is important to mention that many of the randomised control trials investigating Tai Chi as practice for health enhancement are actually not the traditional, complex forms of Tai Chi. Exercises are modified, and these modifications simplify the practice, making movements easier to learn [2].

Tai Chi practice is low-impact, moderate-intensity aerobic exercises that are suitable for a diverse patient population with regards to gender, age, and health status. It is safe, cost effective, nonpharmacologic practice, which can be used for treatment and prevention of psychosomatic disorders as well as physical conditions [3].

The objective of this paper is to review the scientific literature on Tai Chi benefits for improvement of physical and mental health.

PSYCHOLOGICAL WELL-BEING

Anxiety, Depression and Stress Management

Anxiety is related to physical and mental state of a person, his or her family, surrounding living environment, society. In addition, physical function and capability to perform activity of daily living decreases with years and this leads to developing elderly anxiety disorder. Knowing the fact of aging society, the number of people suffered from anxiety disorder increases gradually [4]. Moreover, anxiety is the most common reaction to stress, and stress itself is a huge problem affecting people of different ages all over the world. Intense or prolonged stress can cause mental and physical health problems such as depression, mood disturbances, fatigue, sleep disorders, hypertension, cardiovascular disease. Eventually, all these factors leads to poor quality of life [5].

In recent years more and more people have been using mind-body exercises, such as Tai Chi and Yoga, as complementary therapy (therapy in conjunction with traditional medicine) to manage psychological stress and anxiety [6].

Scientists also show an interest in mind-body interventions and increasing number of studies have documented the effectiveness of mind-body exercises in managing stress and anxiety, reducing depression symptoms as well as improving physical function.

Qing-Hua Song and colleagues [7] examined the effect of Tai Chi exercises on the rehabilitation of elder patients suffered

from the anxiety disorder. The results of the study revealed that in experimental group where elder patients suffered from the anxiety disorder were treated with Tai Chi exercises in addition to the drug therapy their effect was more significant than those who only were treated by the drug. Moreover, if the patients were treated only by the drug, their disease was easy to reoccur after curing. In contrast, patients in experimental group, if they continued to do Tai Chi exercises, the recurrence rate was low.

A randomized controlled neurophysiological study [8] provided evidence that a Chinese mind – body exercises can change brain activity and connectivity patterns that are associated with positive mood and attentiveness in patients with major depressive disorders. The results of the study showed that after 10 sessions of the Chinese based mind-body intervention, patients with depression exhibited significantly increased electroencefalography alpha asymmetry, which shows left-side anterior activation, and intra- and interhemispheric theta coherences in frontoposterior and posterior brain regions. The alpha asymmetry is an index associated with positive mood, while the theta coherence is an index associated with attention. Furthermore, the asymmetry and coherence indices were correlated with self-reported depression severity levels.

A Japanese trial [9], where 34 community-dwelling elderly participants with cerebral vascular disorder were randomized to receive either Tai Chi or standart rehabilitation in group sessions once weekly for 12 weeks, showed that participants in the Tai Chi group experienced improvements in anxiety and depression management, sleep quality.

Improvements to anxiety and depression were also found in a randomized control study with patients having rheumatoid arthritis. Participants received either Tai Chi or attention group sessions for 12 weeks two times per week. Tai Chi group experienced greater improvements in anxiety and depression than the control group [10].

Wang and colleagues [11] reviewed Tai Chi effect on psychological well-being. They conducted a review and meta-analysis of 40 studies with 3817 participants. Among participants there were healthy adults, individuals with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, fibromyalgia, depression disorders, cardiovascular disease risk factors, individuals with HIV and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. The most of the studies included Tai Chi intervention 2 to 3 times per week, for at least 20 minutes and for an average of 40 to 60 minutes per session. Twenty one of 33 randomized and nonrandomized trials provided data that Tai Chi has tendency to reduce depression, anxiety symptoms, positively effects mood and improves self-esteem.

Sleep

Older adults very often experience sleeping difficulties or insomnia. Latter term is diagnosed by difficulty in initiating sleep or frequent awakenings and inability to get back to sleep. All this leads to distress and affects activity of daily living due to fatigue and mood disturbances [12]. Moreover, older adults with insomnia symptoms are at risk to develop syndromal insomnia as well as depression, anxiety and pain problems [13]. Besides this, sleep disturbance can lead to chronic disease such as cardiovascular diseases, hypertension, type 2 diabetes, and mortality for older people. It is possibly related to the association between sleep disturbance and increases in

inflammation [14, 15, 16].

Behavioral interventions such as cognitive behavioral therapy are widely used for the treatment of insomnia and it is more effective than pharmacotherapy [17, 18]. The results of a comparative meta-analysis showed that various behavioral treatments were equally effective in older adults with chronic insomnia [19].

In addition to the behavioral interventions physical exercises also play a positive role to improve sleep quality and to reduce insomnia's symptoms. The researches and health organisations recommend daily exercises as nonpharmacological therapy for sleep disturbances. Regular physical activity may help to improve sleep quality and to reduce the risk for developing chronic diseases [20–23].

One of such physical activity can be Tai Chi exercises. The results of several studies showed that Tai Chi intervention is associated with improvements in self-rated sleep quality to compare to health education or low-impact exercise program.

The results of a randomised controlled trial, where older adults with moderate sleep complaints participated in 60-minute session, 3 times per week for 6 months Tai Chi programme, showed, that Tai Chi exercises can be effective as a nonpharmacological approach to sleep enhancement for management of sleep disorders [24].

The study was performed to evaluate the effects of Tai Chi exercises on sleep quality of elderly residents in elderly care home [25]. In this clinical trial 62 subjects older than 65 years were randomized in two experimental and control groups. Tai Chi sessions were held 3 times per week, 25 minutes per session for 12 weeks. The Pittsburgh Sleep Quality Index was used to evaluate sleep quality. Tai Chi group sleep quality was improved significantly.

Caldwell and colleagues [26] examined changes in mindfulness, well-being and sleep quality in college students through Tai Chi course. Students aged 18–48 years ($n=76$) participated in 15 week Tai Chi courses. The control group ($n=132$) had special recreation programme. Tai Chi or recreation sessions were offered 2 times per week for 50 minutes each time. The results of this cohort control study revealed that relative to a recreation group Tai Chi classes were associated with increased mindfulness.

PHYSICAL WELL-BEING

Balance, Muscular strength, Flexibility

It is well known fact with many scientific studies' proof that physical functioning limitations rises gradually with age. Increasing physical difficulties may reduce functional independence and cause state of disability. Many researches provide evidence that decline in physical functioning associated with aging is a risk factor for falling and decrease in quality of life. Each year, one in every three adults aged 65 and older, experience at least one fall annually [26–28].

Maintaining balance and preventing falls among older people is one of the most important public health issues worldwide with significant direct and indirect costs to society. Fall-related costs have been estimated as 0.85 to 1.5% of total healthcare expenditures [30,31].

Postural control is an important factor to maintain the balance and avoid falls. Balance control systems integrate inputs from the motor cortex, cerebellum, and basal ganglia,

as well as feedback from visual, vestibular, and proprioceptive systems to maintain upright posture. When properly functioning, this multi-level neural control system produces stable balance and gait [32].

Tai Chi integrates balance, flexibility, and neuromuscular coordination training with a number of

cognitive components including relaxation, focused body awareness, imagery. The results of recent systematic reviews provide evidence that Tai Chi directly reduces fall risk and positively impacts factors associated with falling including the fear of falling, clinical measures of balance, musculoskeletal strength and flexibility [33, 34, 35].

The data of a randomized controlled trial, where the effect of a 12-week Tai Chi intervention on physical function and quality of life of community-dwelling survivors of stroke ($N=145$) has been examined, suggested that Tai Chi intervention was more effective in reducing fall rates than strength and range of movement exercises or usual care [36].

Tai Chi exercises are performed in semisquat position. This position requires a good knee extensors' and flexors' muscle coordination as well as postural control. Lu and colleagues [37] reported that the Tai Chi group showed greater eccentric muscular strength in both knee extensors and flexors to compare it to the control group. In a study, where older adults performed a 16-week program, a muscular strength of the knee flexors was greater than the control group. There was a significant decrease in latency of semitendinosus muscle in the Tai Chi group, which is important for maintaining postural control and prevention of falls for older people [38].

Cardiorespiratory fitness

Cardiorespiratory fitness is a measure of the capacity of the cardiovascular system to transport oxygen and the ability of the muscles to use it. Cardiorespiratory fitness also indicates the ability of the circulatory, respiratory, and muscular systems to supply oxygen to skeletal muscles during sustained physical activity [39]. Capacity of the cardiorespiratory fitness reduces with age and this is an important risk factor for the development of cardiovascular disease [40, 41].

Regular physical activity has a positive impact for maintaining a good physical level, and promote successful aging. Physical activity is directly associated with cardiorespiratory fitness. Therefore, changes in physical activity levels result in changes in cardiorespiratory fitness [42, 43].

Tai Chi is low-impact, moderate-intensity aerobic exercise system and it is particularly well-suited for older people. Some studies reported that Tai Chi exercises associated with the improvement on outcomes of cardiorespiratory fitness such as oxygen uptake (Vo_2), O_2 pulse [44], aerobic endurance and exercise capacity [45, 46], blood pressure [47], ventilatory efficiency and lung function [48, 49].

Many older persons have several chronic conditions. The recent systematic review [50] demonstrated that Tai Chi was more effective compared with control groups towards improving functional exercise capacity in such conditions as cancer, osteoarthritis, heart failure and obstructive pulmonary disease. Tai chi also improved and disease-specific symptoms of stiffness and pain in osteoarthritis.

DISCUSSION

The training effect of an exercise program depends on its exercise mode, intensity, frequency and duration. From the summary of randomised control trials investigating the effects of Tai Chi exercises (Table 1) it can be seen that frequency and duration of Tai Chi program varies from once a week to seven days per week, from 45 days to 6 months, from 35 to 90 minutes per session. Despite of the fact, reported outcomes of

the randomised control trials show significant improvements in Tai Chi group versus control group.

The generalization of the findings may be limited by the relatively small sample size. Also it is unclear how long the effect of Tai Chi exercises lasts. Therefore future studies with a larger sample, including longitudinal follow-up would help extend current knowledge regarding impact of Tai Chi exercises to mental and physical health.

Table 1. Summary of randomised control trials investigating the effects of Tai Chi exercises

Source	No. of Subjects/ Mean age	Exercise duration, Frequency	Exercise group	Control group	Reported Outcomes
Song QH, Shen GQ, Xu RM, Zhang QH, Ma M, Guo YH, Zhao XP, Han YB, 2014	32 elderly patients suffered from the anxiety disorder	45 days, 35 minutes two times per day	Tai Chi (TC) exercise in addition to the drug therapy	Drug therapy	HAMA and GQOLI-74 scores improved significantly (P<0.05), recurrence rate after 2 months is 42.86% in the control group versus 9.09% in the experimental group
Agnes S. Chan, Yvonne M.Y.Han, Sophia L.Sze, Queenie Y.Wong, Mei-chun Cheung, 2013	75 age-, gender-, and education-matched participants with depression	10 weeks, once a week, 90 minutes per session	Dejian mind-body interventions (DMBI)	Cognitive behavioral therapy (CBT)	DMBI group demonstrated significantly enhanced frontal alpha asymmetry (an index of positive mood) and intra- and interhemispheric theta coherence in frontoposterior and posterior brain regions (an index of attention)
Wang W, Sawada M, Noriyama Y, et al., 2010	34 patients with Cerebral vascular disorder (CVD)	Once a week for 12 weeks, 50 min. per session	Tai Chi (n=17)	Rehabilitation (n= 17)	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (P=0.006), General Health Questionnaire (GHQ GHQ total score (P=0.005), anxiety/insomnia score (P=0.034), and severe depression score (P=0.020)
Wang C, 2008	20 patients with functional class I or II Rheumatoid arthritis	Twice-weekly sessions for 12 weeks	Tai Chi	Attention	Disability index (P=0.01), vitality subscale of the Medical Outcome Study Short Form 36 (P=0.01) and the depression index (P=0.003)
Li F, Fisher KJ, Harmer P, Irbe D, Tearse RG, Weimer C, 2004	118 women and men aged 60 to 92 of general community	60-minute session, three times per week, for 24 consecutive weeks	Tai Chi	Low-impact exercises	PSQI subscale scores (sleep quality, sleep-onset latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep disturbances) (P<0.01), PSQI global score (P=0.001), and ESS scores (P=0.002)
Hosseini H, Esfirizi MF, Marandi SM, Rezaei A, 2011	62 older subjects aged older than 65 years residents of elderly home	3 times per week for 12 weeks, 25 minutes per session	Tai Chi	Waiting list group	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (P=0.001)
Taylor-Piliae RE, Hoke TM, Hepworth JT, Latt LD, Najafi B, Coull BM, 2014	Community-dwelling survivors of stroke (N=145); (ischemic stroke: 66%; hemiparesis: 73%) who were aged ≥50 years and were ≥3 months poststroke	TC and SS groups attended a 1-hour class 3 times per week, UC group had weekly phone calls, for 12 weeks	Tai Chi (n=53)	Strength and range of movement exercises (SS) (n=44) or usual care (UC) (n=48)	TC participants had two thirds fewer falls (5 falls) than the SS (14 falls) and UC (15 falls) groups (χ(2)=5.6, P=0.06). There was a significant group by time interaction for the 2-minute step test (F2,142=4.69, P<0.01). TC (t53=2.45, P=0.02) and SS (t44=4.63, P<0.01) groups had significantly better aerobic endurance over time, though not in the UC group (t48=1.58, P=0.12)
Lu X, Hui-Chan CW, Tsang WW, 2012	31 elderly women	3 sessions per week for 16 weeks, 90 minutes per session	Tai Chi (n=15)	Education programme (n=16)	Significant improvements in arterial compliance (P= 0.039) and eccentric knee extensor strength (P=0.001)
Li JX, Xu DQ, Hong Y, 2009	40 elderly individuals aged 60 years	16 weeks, every day, 60 minutes per session	Tai Chi (n=22)	Education programme (n=19)	Significant increase in muscle strength of the knee flexors (P<0.001), significant decrease in semitendinosus muscle latency (P=0.014)
Niu R, He R, Luo BL, Hu C, 2014	40 patients with COPD	6 months, daily, 50 minutes per session	Tai Chi + routine care	Routine care	Lung function parameters, diaphragm strength parameters significantly increased (P<0.05), no significant differences in blood gas parameters (PaO2 and PaCO2) in both groups (P>0.05)
Lee A, Lee DT, Suen LK, Tam WW et al., 2013	158 COPD patients, mean age (standard deviation) of 72.9 (7.7)	3 months, twice a week, 60 minutes per session	Tai chi Qigong group (n=70)	Exercise group (n = 69), or control group (n = 67)	Improvement in exercise capacity (P<0.001), improvement in lung functions (P<0.001), significant decreased in the number of exacerbations (P<0.001), no changes in dyspnea and fatigue levels among the three groups

DMBI – Dejian mind-body interventions, HAMA – Hamilton Anxiety Scale, GQOLI-74 – Generic Quality of Life Inventory-74, GHQ – General Health Questionnaire, PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index, ESS – Epworth Sleepiness Scale, COPD – Chronic obstructive pulmonary disease, TC – Tai Chi, SS – Strength and range of movement exercises, UC – usual care

CONCLUSION

Tai Chi is a system of traditional Chinese exercises, a mind-body intervention. Tai Chi is effective in reducing anxiety, depression symptoms and improvement of stress management, sleep quality. Furthermore, Tai Chi exercise

program has positive effect on postural control, balance, muscle strength, flexibility and cardiopulmonary fitness.

It is concluded that Tai Chi has benefits in mental and physical health promotion, and is appropriate for implementation in the community.

REFERENCES:

- Klein PJ, Adams WD. Comprehensive Therapeutic Benefits of Taiji: A critical review. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:735–45.
- Jahnke R, Larkey L, Rogers C, Etnier J, Lin F. A Comprehensive Review of Health Benefits of Qigong and Tai Chi. *Am J Health Promot* 2010;24(6):el-e25.
- Larkey L, Jahnke R, Etnier J, et al. Meditative movement as a category of exercise: implications for research. *Journal of physical activity & health* 2009;6(2):230–38.
- Luo J, Zhu G, Zhao Q, Guo Q, Meng H, Hong Z, Ding D. Prevalence and Risk Factors of Poor Sleep Quality among Chinese Elderly in an Urban Community: Results from the Shanghai Aging Study. *PLoS One* 2013;8: e81261.
- Arnetz BB, Ekman R. *Stress in Health and Disease*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2006.
- Tsang HW, Cheung L, Lak DC. Qigong as a psychological intervention for depressed elderly with chronic physical illnesses. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(12):1146–54.
- Song QH, Shen GQ, Xu RM, Zhang QH, Ma M, Guo YH, Zhao XP, Han YB. Effect of Tai Chi exercise on the physical and mental health of the elder patients suffered from anxiety disorder. *Int J Pathophysiol Pharmacol* 2014;6(1):55–60.
- Agnes S, Chan, Yvonne M.Y.Han, Sophia L.Sze, Queenie Y.Wong, Mei-chun Cheung. A Randomized Controlled Neurophysiological Study of Chinese-Based Mind-Body Intervention in Patients with Major Depressive Disorder. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Volume 2013, ArticleID 812096, 12 pages.
- Wang W, Sawada M, Noriyama Y, et al. Tai Chi exercise versus rehabilitation for the elderly with cerebral vascular disorder: a single-blinded randomized controlled trial. *Psychogeriatrics*. 2010;10(2):160–66.
- Wang C. Tai Chi improves pain and functional status in adults with rheumatoid arthritis: results of a pilot single-blinded randomized controlled trial. *Medicine and sports/exercise* 2008;52:218–229.
- Wang C, Bannuru R, Ramel J, Kupelnick B, Scott T, Schmid H. Tai Chi on psychological well-being: systematic review and meta-analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2010;10:23.
- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6:97–111.
- Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep* 2007;30:274–80.
- Dew MA, Hoch CC, Buysse DJ, et al. Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. *Psychosom Med* 2003;65:63–73.
- Laugsand LE, Vatten LJ, Bjorngaard JH, Hveem K, Janszky I. Insomnia and high-sensitivity C-reactive protein: the HUNT study, Norway. *Psychosom Med* 2012;74:543–53.
- Zhang J, Lamers F, Hickie IB, He JP, Feig E, Merikangas KR. Differentiating nonrestorative sleep from nocturnal insomnia symptoms: demographic, clinical, inflammatory, and functional correlates. *Sleep* 2013;36:671–9.
- Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry* 1994;151:1172–80.
- Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arc Intern Med* 2004;164:1888–96.
- Irwin MR, Cole JC, Niccascio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-age adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychol* 2006;25:3–14.
- Kline CE, Sui X, Hall MH, et al. Dose-response effects of exercise training on the subjective sleep quality of postmenopausal women: exploratory analyses of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2012;2:e001044.
- Brand S, Gerber M, Beck J, Hatzinger M, Puhse U, Holsboer-Trachsler E. High exercise levels are related to favorable sleep patterns and psychological functioning in adolescents: a comparison of athletes and controls. *J Adolesc Health* 2010;46:133–41.
- Grandner MA, Patel NP, Perlis ML, et al. Obesity, diabetes, and exercise associated with sleep-related complaints in the American population. *Z Gesundh Wiss* 2011;19:463–74.
- Chasens ER, Yang K. Insomnia and physical activity in adults with prediabetes. *Clin Nurs Res*. 2012;21:294–308.
- Li F, Fisher KJ, Harmer P, Irbe D, Teare RG, Weimer C. Tai Chi and Self-Rated Quality of Sleep and Daytime Sleepiness in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:892–900.
- Hosseini H, Esfirizi MF, Marandi SM, Rezaei A. The effects of Tai Chi exercise on sleep quality of the elderly residents in Isfahan, Sadeghih elderly home. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2011;16(1):55–60.
- Caldwell, K., Emery, L., Harrison, M., Greeson, J. Changes in mindfulness, well-being, and sleep quality in college students through taijiquan courses: A cohort control study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2011;17(10):1–9.
- Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701–7.
- Alamgir H, Muazzam S, Nasrullah M. Unintentional falls mortality among elderly in the United States: time for action. *Injury* 2012;43:2065–71.
- Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med* 2012;8:141–58.
- Heinrich S, Rapp K, Rissmann U, Becker C, König HH. Cost of falls in old age: a systematic review. *Osteoporos Int* 2010;21:891–02.
- Schneider EC, Shubert TE, Harmon KJ. Addressing the escalating public health issue of falls among older adults. *N C Med J* 2010;1:547–552.
- Hausdorff JM. Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking. *Hum Mov Sci* 2007;26:555–89.
- Liu H, Frank A. Tai chi as a balance improvement exercise for older adults: a systematic review. *Journal of Geriatric Physical Therapy* 2010;33:103–9.
- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007146.
- Mat S, Tan MP, Kamaruzzamani SB, Chin TN. Physical therapies for improving balance and reducing falls risk in osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Age and Ageing* 2015;44:16–24.
- Taylor-Piliae RE, Hoke TM, Hepworth JT, Latt LD, Najafi B, Coull BM. Effect of Tai Chi on physical function, fall rates and quality of life among older stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(5):816–24.
- Lu X, Hui-Chan CW, Tsang WW. Tai Chi, arterial compliance, and muscle strength in older adults. *European Journal of Preventive Cardiology* 2012;20(4):613–19.
- Li JX, Xu DQ, Hong Y. Changes in muscle strength, endurance, and reaction of the lower extremities with Tai Chi intervention. *Journal of Biomechanics* 2009;42(8):967–71.
- Laukkanen JA, Kurl S, Salonen JT. Cardiorespiratory fitness and physical activity as risk predictors of future atherosclerotic cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:468–76.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2024–35.
- Snowden CP, Prentis J, Jacques B, Anderson H, Manas D et al. Cardiorespiratory fitness predicts mortality and hospital length of stay after major elective surgery in older people. *Ann Surg* 2013;257:999–4.
- Fujie S, Iemitsu M, Murakami H, Sanada K, Kawano H et al. Higher cardiorespiratory fitness attenuates arterial stiffening associated with the Ala54Thr polymorphism in FABP2. *Physiol Genomics* 2013;45:237–42.
- Yu R, Yau F, Ho SC, Woo J. Longitudinal changes in physical activity levels over 5 years and relationship to cardiorespiratory fitness in Chinese midlife women. *J Sports Med Phys Fitness* 2013;53:680–86.
- Lan C, Chen SY, Lai JS. Changes of aerobic capacity, fat ratio and flexibility in older TCC practitioners: a five-year follow-up. *Am J Chin Med* 2008;36:1041–50.
- Taylor-Piliae RE, Hoke TM, Hepworth JT, Latt LD, Najafi B et al. Effect of Tai Chi on Physical Function, Fall Rates and Quality of Life Among Older Stroke Survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95:816–24.
- Leung RW, McKeough ZJ, Alison JA. Tai Chi as a form of exercise training in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2013;7:587–52.
- Lo HM, Yeh CY, Chang SC, Sung HC, Smith GD. A Tai Chi exercise programme improved exercise behaviour and reduced blood pressure in outpatients with hypertension. *Int J Nurs Pract* 2012;18:545–51.
- Niu R, He R, Luo BL, Hu C. The Effect of Tai Chi on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Randomised Study of Lung Function, Exercise Capacity and Diaphragm Strength. *Heart Lung Circ* 2014;23:347–52.
- Chan AW, Lee A, Lee DT, Suen LK, Tam WW et al. The sustaining effects of Tai chi Qigong on physiological health for COPD patients: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2013;21:585–94.
- Chen YW, Hunt MA, Campbell KL, Peill K, Reid WD. The effect of Tai Chi on four chronic conditions—cancer, osteoarthritis, heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* bjsports-2014-094388 Published Online First: 17 September 2015 doi:10.1136/bjsports-2014-094388.

Received 13 April 2015, accepted 02 December 2015
Straipsnis gautas 2015-04-13, priimtas 2015-12-08

Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) Withdrawal Syndrome: First Case Report in Lithuania (Kaunas Addiction Treatment Center)

Gama-hidroksibutirato (GHB) vartojimo nutraukimo sindromas: pirmas klinikinis atvejis Kauno apskrities priklausomybės ligų centre

Aistė Leleikienė¹, Darius Jokubonis^{1,2}, Kristijonas Jucys¹, Edita Ivinkina², Leonas Kacinskas²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kaunas, Lietuva

²Kauno apskrities priklausomybės ligų centras, Kaunas, Lietuva

SUMMARY

Gamma-hydroxybutyrate (GHB) is a gamma-aminobutyric acid (GABA) precursor and metabolite that naturally occurs in the human body. Initially, GHB was used as an anesthetic agent but was later also found to have anabolic, hypnotic, antidepressant, anxiolytic as well as cholesterol lowering effects. Recently though, research into GHB has been carried out primarily in assessing its effectiveness in treating alcohol and opioid withdrawal syndrome. There are no epidemiological data about GHB consumption in Lithuania, however during last decade there were observed many fatal cases of GHB users due to GHB intoxication or withdrawal abroad. In this article we will present the clinical case and problems which face the patient of 2-years daily GHB consumption. There were observed mild to moderate abstinence state presented with its clinical course and peculiarities. Whereas using GHB is becoming more popular in Lithuania, it is very important to pay attention to this substance and problems related to its usage.

Key words: gamma-hydroxybutyrate, withdrawal syndrome, addiction disorders.

SANTRAUKA

Gamma hidroksibutiratas (GHB) yra gamma aminobutirato rūgšties (GASR) pirmtakas ir metabolitas, kuris yra natūraliai gaminamas žmogaus organizme. GHB pirmiausiai buvo tiriamas dėl anestezinio poveikio, vėliau buvo pastebėtas jo anabolinis, hipnotinis, antidepresinis, anksiolitinis ir cholesterolį mažinantis poveikis. Tačiau paskutiniu metu daugiausia tyrimų atlikta vertinant GHB efektyvumą gydant alkoholio ir opioidų vartojimo nutraukimo sindromą. Lietuvoje dar nėra epidemiologinių duomenų apie GHB vartojimą, tačiau per paskutinį dešimtmetį stebėta daugelis atvejų užsienio valstybėse, susijusių su mirtimis dėl GHB vartojimo, kurios buvo sąlygotos intoksikacijos arba vartojimo nutraukimo. Šiame straipsnyje bus pateikiamas klinikinis atvejis, kuomet pacientas kreipėsi dėl problemų, sukeltų po 2 metus trukusio kasdienio GHB vartojimo. Stebėta lengvo – vidutinio laipsnio abstinencijos būklė, pristatoma klinikinė eiga, jos ypatumai. Kadangi Lietuvoje GHB vartojimas tampa vis populiarsnis, todėl labai svarbu atkreipti dėmesį į šią medžiagą ir problemas, susijusias su jos vartojimu.

Reikšminiai žodžiai: Gamma hidroksibutiratas, nutraukimo sindromas, priklausomybės ligos.

Address for correspondence: Aistė Leleikienė, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Mickevičiaus g. 9, Kaunas, Lietuva, el. p.: digimaite@yahoo.com

ĮVADAS

Gama hidroksibutiratas (GHB) yra gama aminobutirato rūgšties (GASR) pirmtakas ir metabolitas, kuris natūraliai gaminamas žmogaus organizme [1]. Sintetinis GHB yra populiarus narkotinis medžiaga dėl euforinio, anabolinio, sedacinio poveikio. Vartojant šią medžiagą reguliariai, greitai vystosi fizinė priklausomybė. GHB pirmiausia buvo tiriamas dėl anestezinio poveikio, vėliau buvo pastebėtos jo anabolinės, hipnozinės, antidepresinės, anksiolitinės ir cholesterolį mažinančios savybės. GHB priskiriamas CNS depresantų grupei. Pastaraisiais metais daugiausia tyrimų atlikta siekiant įvertinti farmakologinio GHB veiksmingumą gydant alkoholio ir opioidų vartojimo nutraukimo sindromą. Nustatyta, kad GHB gali sumažinti alkoholio vartojimo nutraukimo simptomus [2]. Tačiau Europoje, Australijoje ir JAV GHB tapo populiarus narkotinis medžiaga [3]. GHB turi bifazį poveikį, nes mažesnė koncentracija skatina prisijungimą prie GHB receptorių, o tai sąlygoja dopamino išsiskyrimą žievėje ir dryžuotajame kūne, tačiau didesnės koncentracijos slopina dopamino išsiskyrimą, nes jungiamasi su GABAB – receptoriais [1]. GHB dažniausiai vartojamas skysčio pavidalo, tačiau gali būti gaminamas miltelių pavidalo ir kapsulėmis. Kadangi GHB yra tirpus vandenyje, jis gali būti maišomas su vandeniu arba kitais gėrimais siekiant sušvelninti sūrų skonį [4]. Kai kurie vartotojai šią medžiagą vartoja nuolat reguliariais intervalais, kiti vartoja laisvalaikio metu, šokdami, sportuodami arba prieš eidami miegoti [5]. Klinikinis poveikis priklauso nuo GHB dozės: 10 mg/kg sukelia anksiolitinį poveikį, 20–30 mg/kg – euforiją, mieguistumą, apsvaigimą, 30–40 mg/kg – staigų užmigimo epizodą, enurezę, haliucinacijas, miokloninius traukulius, 40–50 mg/kg – sukelia anesteziją, >60 mg/kg – komą [6]. Daugiausia problemų kelia diagnostiniai sunkumai, nes sudėtinga nustatyti GHB metabolitus žmogaus organizme, o klinikinė GHB nutraukimo išraiška gali imituoti alkoholio ir benzodiazepinų grupės medikamentų nutraukimo simptomus [7]. Lietuvoje dar nėra epidemiologinių duomenų apie GHB vartojimą, tačiau per pastarąjį dešimtmetį užsienio mokslinėje literatūroje aprašyta daugelis atvejų, susijusių mirtimis nuo GHB vartojimo, kurios buvo sąlygotos intoksikacijos arba vartojimo nutraukimo [8]. GHB vartojimo nutraukimo sindromas gali būti skubiosios medicinos pagalbos reikalaujanti būklė, nes jos metu gali pasireikšti psichomotorinis sujaudinimas, ūminė psichozė arba rhabdmiolizė [3]. Šiame straipsnyje pateikiamas pirmas Lietuvoje aprašytas atvejis, kai pacientas kreipėsi į Kauno apskrities priklausomybės ligų centrą (KA PLC) dėl problemų, sukeltų GHB vartojimo.

KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientė 29 metų. Priklausomybės ligų anamnezė: pirmą kartą būdama 14 metų išgėrė alkoholio ir ją pykino, todėl alkoholį vėliau vartodavo tik retkarčiais. Būdama 16 metų pirmą kartą pavartojo narkotinių medžiagų, nes draugai įkalbėjo pabandyti amfetaminą. Tuomet pacientė pajuto jėgų antplūdį, nejautė alkio, nesinorėjo miego, buvo žvali, todėl tęsė amfetamino vartojimą apie metus laiko kas antrą dieną. Amfetamino vartojimą nutraukė, nes „atsibodo poveikis“ bei pradėjo varginti medžiagos vartojimo nutraukimo požymiai („padidėjęs įtarumas ir baimės“). Vėliau retkarčiais rūkydavo kanapes, tačiau poveikis nebuvo itin malonus. Nuo 17 iki 19

metų vartojo tik alkoholį keletą kartų per savaitę, dažniausiai savaitgaliais, buvo amnezijos epizodų. Būdama 19 metų pirmą kartą pabandė Extasy, pacientė pajuto stimuliuojamąjį poveikį, kuris pacientei patiko, todėl šią medžiagą vartodavo po vieną tabletę tuomet, kai vartodavo alkoholį. Būdama 23 metų, pirmą kartą pavartojo kokaino, stimuliuojamasis poveikis patiko, tačiau šiai medžiagai priklausomybė nesusiformavo. Būdama 27 metų, pirmą kartą pabandė GHB. Pacientė pirmas kelias valandas jautė euforiją, drąsą, džiaugsmą, jautėsi kaip apgirtusi, tačiau neprarado savikontrolės, o šią būseną keitė padidėjęs apetitas ir mieguistumas. Užmigus miegas buvo gilus, atpalaiduojantis, pabudusi jautėsi pailsėjusi, pilna jėgų, nors miegas truko vos keletą valandų. Šis pirmas po 1,5 ml kas 3–4 valandas vartojimo epizodas truko 2–3 dienas. Pacientei atrodė lyg būtų praėjusi visa savaitė. Pacientės teigimu, padidinus vienkartinę dozę daugiau 2 ml, arba sumaišius su alkoholiu, labai greitai užmigdavo giliu miegu, po kurio pabudusi neprisimindavo įvykių, buvusių iki vartojimo. Pacientė teigia, kad miego metu daug prakaituodavo, kvėpavimas būdavo gilus, sumažėjęs kvėpavimo ir širdies susitraukimų dažnis (pacientė šiuos parametrus pati registruodavo „išmaniuoju laikrodžiu“). Antrą kartą pacientė GHB pradėjo vartoti po 5–6 mėn. pertraukos, iki tol buvusios fizinės abstinencijos neužfiksavo, tačiau teigia, kad pasilinksminimų metu pagalvodavo apie buvusį malonų GHB poveikį. Antro vartojimo epizodo metu pacientė vartojo GHB po 1,5–2 ml 3–4 kartus per dieną. Praėjus 3–4 val. po GHB pavartojimo, nuotaika grįždavo į buvusią iki tol, tačiau „mintys apie teigiamas emocijas“ versdavo vėl vartoti GHB. Pasibaigus GHB, gerdavo alų, „pasigerdavo“ nuo nedidelio kiekio (1–2 santykiniai alkoholio vienetai), nes jis geriausiai slopindavo liūdesio jausmą, kuris užplūsdavo pasibaigus GHB atsargoms. Pacientė pirmus fizinės abstinencijos požymius (labai stiprų viso kūno drebinimą, „purtyimą“) pajuto praėjus 6 mėn. po kasdienio GHB vartojimo. Abstinencijos simptomai redukuodavosi vėl pavartojus GHB. Praėjus 1,5 metų po kasdienio GHB vartojimo, pacientė kreipėsi į KA PLC pagalbos, nes „nusibodo būti priklausomai“, „norisi, kad galva būtų švari, noriu dirbti“ ir buvo hospitalizuota detoksikaciniam gydymui. Atvykusi pacientė skundėsi intensyviu nerimu, viso kūno „drebuliu, purtymu“, sutrikusiu naktiniu miegu, negalėjimu nutraukti GHB vartojimo. Ji buvo labai įsitempusi, nerimastinga, negalėjo nusėdėti vietoje, nuotaika buvo kintama nuo disforiškos iki euforiškos, mąstymas buvo pagreitėjęs, stokojantis nuoseklumo, emocijos neadekvačios, aiškiai matomas intensyvus rankų drebinimas. Siekiant diferencijuoti nuo gretutinių psichikos sutrikimų, pacientei buvo atliktas asmenybės, mąstymo ir emocijų psichologinis tyrimas, tačiau reikšmingų pokyčių nenustatyta. Užtikrinti funkcinę GASR sistemos pusiausvyrą, siekiant aktyvuoti GASR-A receptorius gydymo pradžioje pradėta skirti ilgo ir trumpo veikimo benzodiazepinų grupės vaistai, derinat injekcinį diazepamą iki 40 mg per parą su geriamuoju oksazepamu iki 300 mg per parą, tačiau, vertinant klinikinę būklę po 24 val. teigiamo poveikio nebuvo, todėl geriamasis oksazepamas keistas į klonazepamą iki 8 mg per parą. Išlikus intensyviu viso kūno drebuliu, siekiant didesnės GASR receptorių aktyvacijos, papildomai skirta GASR-B agonisto – geriamojo baklofeno iki 30 mg per parą. Praėjus 48 val. po gydymo korekcijos, pacientės būklė stabilizavosi. Tuomet kasdien 10 proc. mažinta

benzodiazepinų dozė iki visiško vaistų vartojimo nutraukimo. Gydomo metu redukovosi nerimas, įtampa, pagerėjo nakties miegas, tačiau nuotaika išliko kintama, vyraujant euforiškai nuotakai, stigo adekvatumo. Baigus 14 dienų nutraukimo sindromo gydymą, tolesnei atkryčių prevencijai rekomenduota tęsti geriamąjį baklofeną 30 mg per parą, siekiant palaikyti GASR receptorių būklę funkcinėje pusiausvyroje. Pacientė siūsta tolesniam gydymui į KA PLC polikliniką reguliarioms psichiatro, socialinio darbuotojo ir psichologo konsultacijoms.

DISKUSIJA

Pristatyti šį klinikinį atvejį paskatino tai, kad iki šiol Lietuvos medicinos literatūroje pateikta tik teorinė GHB vartojimo komplikacijų apžvalga [10]. Lietuvoje dar nėra epidemiologinių duomenų apie šios medžiagos vartojimo paplitimą, tačiau skaičius pacientų, besikreipiančių pagalbos į ligonines po GHB vartojimo nutraukimo, Vakarų Europos valstybėse nuolat auga, pvz., Nyderlanduose 2007 m. – 80 naujų atvejų, o 2010 m. – 659 nauji atvejai [9]. Šio klinikinio atvejo metu pirmiausia išryškėjusi problema – informacijos ir klinikinės patirties stygius Lietuvoje. Po to buvo GHB vartojimo sukeltos fizinės priklausomybės, vartojimo nutraukimo sindromo gydymo taktikos parinkimo sunkumai. Stabilizuoti šią būklę prireikė didelės dozės benzodiazepinų grupės vaistų derinio kartu su psichikos sutrikimų gydymui vartojamu neįprastu medikamentu – baklofenu. Planuojant tokių pacientų gydymą, labai svarbu žinoti medžiagos vartojimo trukmę ir kiekius, taip pat diagnozuoti gretutines (komorbidines) psichiatrines ir somatines būkles, kitų psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo anamnezę. Ypač svarbus tarpdisciplininis bendradarbiavimas, nes pacientus būtina hospitalizuoti į intensyviosios terapijos skyrių dėl galimų komplikacijų besivystant sunkiam šios medžiagos nutraukimo

sindromui [10]. Aprašyto klinikinio atvejo metu sudarant pacientės gydymo planą, stebėta nedidelio-vidutinio laipsnio GHB abstinencijos būklė, todėl pacientė pradėta gydyti KA PLC Priklausomybės ligų skyriuje. Remiantis mokslinė literatūra, GHB nutraukimo būklės gydyti rekomenduojama GASR-A receptorių agonistais – benzodiazepiniais, todėl pacientė buvo pradėta gydyti titruojant dozę šios grupės vaistais. Moksliniuose straipsniuose teigiama, kad benzodiazepinų grupės vaistai išlieka pirmojo pasirinkimo medikamentais gydant GHB nutraukimo sindromą, tačiau rašoma, kad gydant monoterapija, klinikinėse būklėse užfiksuoti traukulių epizodai, delyrinė simptomatika, drebulys [9]. Nors per pirmąsias dvi paras pacientės būklė stabilizavosi, tačiau išliko intensyvus drebulys. Aprašyti geros klinikinės praktikos atvejai, kai tokioje situacijoje skiriama papildomo vaisto – GASR-B receptorių agonisto baklofeno [11]. Moksliniuose straipsniuose taip pat aprašomos sunkaus laipsnio GHB vartojimo nutraukimo būklės, pasireiškiančios delyrine simptomatika, ažitacija, kurios yra atsparios benzodiazepinų grupės medikamentams, tuomet taikomas gydymas farmakologiniu GHB [3]. Šiuo klinikinio atveju siekiama atkreipti visų specialybių gydytojų dėmesį, nes GHB vartotojai gali kreiptis į bet kurią gydymo įstaigą pagalbos, būdami klinikinės būklės, primenančios alkoholio arba benzodiazepinų vartojimo nutraukimo simptomus.

Pagrindinė šios klinikinės būklės problema – diagnostika, nes dar nėra galimybės nustatyti šią medžiagą žmogaus organizme momentiniais imunofermentiniais psichoaktyviųjų medžiagų biologinėse terpėse metodais, todėl ir gydymo metu galima vertinti tik klinikinę būklę. Šiuo metu pasaulyje dar nėra pateiktų GHB vartojimo gydymo gairių, tačiau tikimės, kad ateityje galėsime pateikti apibendrintus duomenis apie problemas, susijusias su šios medžiagos vartojimu, nutraukimo sindromo ir palaikomojo gydymo savitumus.

REFERENCES:

1. Snead OC 3rd, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med.* 2006 Feb 2;354(5):537
2. Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Feb 17;(2):CD006266. doi:10.1002/14651858.CD006266.pub2
3. De Jong CA, Kamal R, Dijkstra BA, de Haan HA: Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering. *Eur Addict Res* 2012; 18:40–5
4. McDaniel CH, Miotto KA. Gamma hydroxybutyrate (GHB) and gamma butyrolactone (GBL) withdrawal: five case studies. *J Psychoactive Drugs.* 2001 Apr-Jun;33(2):143–9.
5. Gonzalez A, Nutt DJ. Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. *J Psychopharmacol* 2005; 19:195
6. Craig K, Gomez HF, McManus JL, Bania TC. Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *J Emerg Med* 2000; 18:65
7. van Noorden MS, Kamal RM, Dijkstra BAG, Mauritz R, de Jong CA. A Case Series of Pharmaceutical Gamma-Hydroxybutyrate in 3 Patients With Severe Benzodiazepine-Resistant Gamma-Hydroxybutyrate Withdrawal in the Hospital. *Psychosomatics*, 2015. 56(4), pp. 404–9.
8. Reingardienė D. Gama-hidroksibutiratas. *Psichostimuliantai ir haliucinogenai.* LSMU, 2010, pp 230–5.
9. Knudsen K, Greter J, Verdicchio M. High mortality rates among GHB abusers in Western Sweden. *Clin Toxicol (Phila).* 2008 Mar;46(3):187–92. doi:10.1080/15563650701263633.
10. van Laar M, Cruts AA, van Ooyen-Houben MM, Meyr RF, Croes E, Brunt T et al. Netherlands National Drug Monitor: NDM Annual Report 2010. Trimbos Institute, Utrecht, the Netherlands, 2011.
11. LeTourneau JL, Hagg DS, Smith SM. Baclofen and gamma-hydroxybutyrate withdrawal. *Neurocrit Care.* 2008;8:430–3.

*Received 10 October 2015, accepted 06 November 2015
Straipsnis gautas 2015-10-10, priimtas 2015-11-26*

Acute psychotic disorder manifested with somatic symptoms: a case report

Ūminis psichozinis sutrikimas, debiutavęs somatiniais simptomais: klinikinis atvejis

Elena Meskauskaite¹, Lilija Simkute¹, Dalia Velaviciene²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

²Psychiatry clinic at Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

SUMMARY

Introduction. There are cases when it is difficult to recognise the onset of psychosis in adolescents due to its atypical manifestation. There had been case reports that manifested with symptoms of eating disorders as the first symptoms of psychosis. Alternatively, there had been cases of psychosis and eating disorders in adolescents presented as separate disorders. During psychosis episodes patients may develop auditory hallucinations and delusional interpretations about food that may subsequently lead to food refusal. In the case of a 17 year old female patient presented below the psychotic symptoms were supplemented with significant electrolyte abnormalities. The patient had low electrolyte concentration that had continued for seven days, even after the treatment had been assigned. This was the main obstacle in a differential diagnostics of somatic disorders.

Case report. In a case of a 17 year old female, the first episode of psychosis manifested itself through the patient's refusal to eat or drink. She was admitted to the hospital with significant dehydration, hypokalemia, hyponatremia and hypocalcemia. According to the patient's parents, two weeks prior to her hospitalization she had refused to go to school, was sluggish, and spoke very little. Due to her inadequate behaviour (she was conscious but could not keep up the conversation and was not available for meaningful verbal contact) the patient was consulted by a children and adolescent psychiatrist and consequently the acute and transient psychotic disorder was diagnosed. Electrolyte abnormalities were corrected with a prescription of potassium chloride and calcium. Simultaneously she was treated with antipsychotic medications: risperidone 6 milligrams per day, later changed to olanzapine 10 milligrams per day. The positive dynamic was very slow: the persecutory delusions, the auditory hallucinations, a low volition and a pure meaningful verbal contact stay for a while. A lower concentration of electrolytes (K, Ca, Mg) had been reported for two weeks even after the treatment had been assigned. After the course of treatment the patient began to communicate, eat and drink water, use the shower regularly and without being reminded about it. However, such symptoms as low volition as well as monotonous emotions and the desire to be isolated persisted.

Conclusions. Acute and transient psychotic disorders in female's adulthood may be first triggered in children and adolescents by acute onset of delusional syndrome manifested with somatic symptoms. Throughout the analysis of this case it is important to consider both physical and mental disorders, particularly in young females with atypical somatic symptoms or eating disorders. A follow up on this patient is highly recommended due to the fact that children with psychotic symptoms have an increased risk for schizophrenia onset in adolescence or adulthood.

Key words: psychosis, adolescent, somatic symptoms, manifestation

SANTRAUKA

Įvadas. Pirmas psichozės epizodas dažniausiai pasireiškia paauglystėje arba jauname amžiuje. Neretai paauglių amžiuje psichozės pradžia būna netipinė, kas apsunkina ankstyvą diagnostiką. Aprašomi atvejai, kai psichozė debiutuoja valgymo sutrikimais – tiek kaip atskiru susirgimu, tiek kaip atsisakymu valgyti dėl imperatyvių klausos haliucinacijų ar kliesdinės simptomatikos. Mūsų aprašytame atvejyje psichozės debiuto metu pirminiame klinikiname vaizde stebėtas ryškus elektrolitų disbalansas, kuris ilgą laiką sunkiai koregavosi, kas apsunkino diagnostiką, kėlė įtarimus dėl psichozės, kaip galimo somatinio susirgimo ar sindromo.

Atvejo aprašymas. 17 metų pacientės sutrikimas debiutavo atsisakymu valgyti bei gerti. Į ligoninę atvyko su ryškios eksikozės požymiais, elektrolitų disbalansu (hipokalemija, hiponatremija, hipokalcemija). Iš pacientės tėvų sužinota, kad 2 savaites iki patekimo į stacionarą pacientė nebelankė mokyklos, labai mažai kalbėjo. Dėl įtariamo psichikos sutrikimo (pacientė sąmoninga, tačiau prasmingam verbaliniam kontaktui neprieinama, nes nekalba) konsultuota vaikų psichiatro ir perkelta į psichiatrijos kliniką: būklė vertinta kaip ūminis polimorfinis psichozinis sutrikimas. Taikytas tiek somatinės būklės (elektrolitų disbalanso korekcija), tiek psichinės būklės (antipsichozinis) gydymas – pradėtas risperidonu, titruojant iki 6 mg per parą. Nesant klinikinio efekto (išliekant psichozinei simptomatikai, apsunkintam prasmingam verbaliniam kontaktui), gydymas keistas į olanzapiną iki 10 mg per parą. Gydymo eigoje stebėta vangai teigiama dinamika: ilgą laiką išliko apatija, persekiojimo kliesdėsiai, klausos haliucinacijos, apsunkintas prasmingas verbalinis kontaktas dėl pacientės gynybiškumo. Nepaisant skiriamo gydymo, somatinė būklė kelias savaites taip pat išliko nestabili, stebėti elektrolitų (K, Ca, Mg) svyravimai. Palaipsniui normalizavosi somatinė būklė, redukavosi kliesdinė simptomatika, pacientė tapo kiek aktyvesnė bendravime ir kasdieninėje veikloje, tačiau išliko hipobulija, emocijų blankumas, polinkis atsiritoti.

Įšvados. Ūminis polimorfinis psichozinis sutrikimas dažniausiai pasireiškia jauno amžiaus moterims, bet šiuo atveju pradžia buvo staigi ir netipinė, manifestavo reikšmingais somatiniais simptomais. Todėl jauno amžiaus pacientėms nustačius netipinius somatinius simptomus ar valgymo sutrikimo simptomus, rekomenduotina detaliai vertinti psichinę būseną dėl galimos psichozinės simptomatikos. Gydant jauno amžiaus pacientės svarbu atkreipti dėmesį tiek į somatinių, tiek į psichikos simptomų dinamiką, bei sekti ligos eigą dėl šizofrenijos sutrikimo rizikos.

Raktiniai žodžiai: psichozė, paauglystė, somatiniai simptomai, pasireiškimas.

INTRODUCTION

An acute and transient psychotic disorder (ATPD) has a greater frequency of affecting females between early and middle adulthood. Females usually have a gender predicted favourable symptomatic and good longitudinal outcome. ATPD with schizophrenic symptoms is usually diagnosed at a younger age [1, 2]. The appearance of the first psychotic episode during adolescence may have different clinical and individual correlations in comparison to adult-onset cases and might be characterized by diagnostic stability limitation, hospitalization, further treatment necessity and a high percentage of unfavourable functional outcomes. [3, 4].

In order to make an accurate diagnosis of a psychotic disorder in children and adolescents, a complete history and physical examination as well as psychiatric evaluation, are required. A careful and systematic assessment of a child's current and previous psychiatric symptoms, psychosocial functioning and family psychiatric history is a vital source of information when making a diagnosis [5]. Psychiatric history should take into consideration the presenting symptomatology, the longitudinal timeline of symptom development, and associated features and/or confounding factors (e.g., mood disorders, developmental problems, and substance abuse). It is important to obtain a longitudinal understanding of a child's illness. Certain core aspects of psychotic disorders may be missed if a clinician conducts only a cross-sectional checklist of symptoms [6]. It is known that adolescents with psychotic symptoms have an increased risk for development of schizophrenia in early adulthood [7].

CASE PRESENTATION

A 17 year old female with a first episode of psychosis manifested through refusing to eat or drink. She was admitted to the hospital due to her dehydration and electrolyte abnormalities (hypokalemia, hyponatremia, hypocalcemia). According to the patient's parents, through the last two weeks prior to her hospitalisation she had refused to go to school, had been sluggish, and had spoken very little. Due to her inadequate behaviour (she had been conscious but could not keep up with the conversation and had not been available for a meaningful verbal contact) the patient was consulted by a children and adolescence psychiatrist and subsequently diagnosed with acute psychotic disorder.

It is known that in her last year at school, the patient had avoided any interaction with the other teenagers and became withdrawn and anxious if asked questions during the lessons. She had not shared her feelings with her parents either. In the last three months prior to her admission to the hospital the parents had noticed that the patient would forget to eat or drink. In the last two weeks her behaviour became inadequate: she had refused going to school as she felt being followed, as well as talked about. One week prior to her admission she had been sluggish, had difficulty in speaking, and could not keep up with a conversation. Two days prior to her admission to the hospital she had refused to drink water completely. The patient was admitted to an Intensive Care Unit of the Lithuanian University of Health Sciences Hospital, Kaunas Clinics due to exicosis and signs of hypovolemia. The patient had no complains at the moment of admission in terms of her mental state. According to her parents, the patient had had weakness, light-headedness,

insomnia, a fear of sleeping alone and had felt withdrawn. She had been conscious of her surroundings, understood speech but had been unable to answer questions coherently. The patient had recently become silent, sluggish and had had slower movements. She had been unwilling to interact with others as well as eat; she had refused to drink water for the past two days.

The psychiatric evaluation had revealed that the patient had not been available for meaningful verbal contact and had to think for a while before answering questions. She had responded with meaningless sounds after a longer pause or with single words like "I do not know", "probably", "yes", "no", but not always related to the issue, or in connection to a question. Her speech had been quiet. She looked at doctors suspiciously and trying to avoid any eye contact. During the interview the patient had tensed up, her gaze focused on a single detail and at times she smiled inadequately without any reason. Her thinking had been slow and lacked consistency. The psychiatrist's suspicions of the auditory hallucinations had been confirmed by the patient – she had explained that she had heard voices inside as she pointed at her chest as the place where she heard them.

The physical examination had revealed the signs of severe dehydration. The patient had had dry lips and tongue, cold and sweaty hands, an acetone odour of her breath. The neurological examination had revealed no gross abnormalities.

Despite the normal findings in routine examinations the electrolyte levels appeared abnormal as hypokalemia, hyponatremia, and hypocalcemia had been observed. A lower concentration of electrolytes had persisted for seven days even with assigned treatment.

During the hospital treatment the dynamics of potassium (K) concentration had changed from 3,3 mmol/l to 4,2 mmol/l (normal range 3,6–5,3 mmol/l); natrium (Na) – from 133 mmol/l to 141 mmol/l (normal range 135–145mmol/l); magnium (Mg) – from 0,62 mmol/l to 0,95 mmol/l (normal range 0.8–1.0 mmol); ionized calcium (Ca) – from 0,97 mmol/l to 1,03 mmol/l (normal range 0,99–1,13 mmol/l). The patient had been consulted by a neurologist, a paediatrician, an endocrinologist and a nephrologist in order to differentiate between various concurrent diagnoses. However these consultations had not revealed any somatic disorders.

The course of illness was unusual in terms of it being manifested with somatic symptoms. The patient had been treated for severe dehydration for twenty four hours in the Intensive Care Unit. After the consultation by psychiatrist the patient was transferred to a Children and Adolescents Psychiatry Department where she had been treated for 50 days. The patient had had pronounced somatic symptoms (dehydration, weakness); therefore, antipsychotic treatment had been assigned with caution. In this case, the typical antipsychotic (haloperidol) had not been prescribed due to a high risk of side effects associated with it. It is known that the atypical antipsychotic medication is more suitable for young people since it has had fewer symptomatic adverse effects reported in the short term [8]. Risperidone was prescribed for the treatment of psychotic symptoms and gradually increased up to 6 milligrams per day. The delusional interpretations and negative symptoms had persisted; therefore, the medication had been changed to other atypical antipsychotic Olanzapine and gradually increased up to 10 milligrams per day. A lower concentration of electrolytes

had been reported for two weeks even after the treatment had been assigned. The electrolytes levels had been restored with the prescription 750 milligrams of potassium chloride per day and 500 milligrams of calcium per day. The concentration of electrolytes had been followed regularly in addition to the other tests and consultations. After the patient's somatic state had been stabilised and antipsychotic treatment assigned, she started to communicate a little bit more with the other children at the hospital as well as with her parents. The patient's everyday functioning had improved as she began to eat and drink and use a shower without being reminded about it. However, the patient's low volition as well as monotonous emotions and the desire to be isolated had remained.

DISCUSSION

The unusual manifestation of psychosis in the case presented above has caused complications during the differential diagnostic procedures and a choice of treatment as well as its further adjustments. In order to differentiate between the mental disorder and a somatic illness, several tests and consultations had been performed. A head computed tomography had allowed to dismiss the possibility of brain changes such as brain tumors or cysts. Due to persistent electrolytes abnormalities, such congenital electrolytes metabolic disorders as Gitelman syndrome (GS) had been considered. GS also referred to as familial hypokalemia-hypomagnesemia, is characterized by hypokalemic metabolic alkalosis in combination with significant hypomagnesemia and a low urinary calcium excretion. Patients often suffer from tetany during periods of fever or upon losing of Mg due to vomiting or diarrhea. Paresthesias occur frequently, especially in the facial area. Some patients experience severe fatigue interfering with daily activities, while others never complain of tiredness. Electrolyte abnormalities are known to be the cause of mental or psychological alterations. In this case, the patient's electrolytes had been closely monitored. After a course of treatment, the symptoms of psychosis episode had still remained. The acute psychosis episodes have been documented as the first symptoms of endocrine disorders [9]. Therefore, some additional examinations – PTH and cortisol that appeared within the normal range – have been performed by an endocrinologist. During the patient's stay at the hospital, all alternative diagnoses except for acute psychosis had been

eliminated.

It is discussed widely in the literature that both psychotic and eating disorders may occur simultaneously. This may cause difficulties in diagnosing and assigning the right treatment as it happened in the described case. The literature on this topic is based on multiple detailed case studies; however, there is no proven consistency in the co-occurrence of the two conditions: eating disorders and psychosis [10]. Korkeila et al. presented the case of a young woman in her mid-twenties who had previously been treated for anorexia nervosa, developed delusions about being followed and exhibited eccentric public behaviour [10]. Furthermore, Lai and Tan reported the case of a 13 years old female with early onset schizophrenia and later developed anorexic symptoms and binge eating. A year prior to the onset of her psychotic illness she had become very concerned with her body weight and started dieting [11]. It is known for psychosis to be followed by symptoms of eating disorders as a result of auditory hallucinations or other delusional interpretations. The other possibility is also discussed in the literature where the eating disorders themselves are being followed by psychosis episodes. The perusal of the literature has led to several hypotheses about the comorbidity of the patient's psychotic episode and eating disturbances. The eating disorders and psychoses are entirely separate disorders that can, by chance, occur in the same person. An eating disorder is an early sign (prodrome) of an impending psychosis or, conversely, psychotic symptoms can herald the beginning of an eating disorder [11]. To the best of our knowledge, this is the first presented case with unusual manifestation (hypokalemia, hyponatremia and hypocalcemia) of acute and transient psychotic disorder.

CONCLUSION

First episodes of psychosis in children and adolescents usually manifest atypically. Acute and transient psychotic disorders may be characterised by acute first onset as well as delusional syndrome as described in this case manifested, in addition, with somatic symptoms. This case has demonstrated that it is essential to advert to both physical and mental disorders in cases of young patients. A follow up on this patient is highly recommended as children with psychotic symptoms have an increased risk for schizophrenia onset in adolescence or adulthood.

REFERENCES:

1. Singh SP, Burns T, Amin S, Jones PB, Harrison G. Acute and transient psychotic disorders: precursors, epidemiology, course and outcome. *British Journal of Psychiatry* 2004;185:452–459.
2. Castagnini A, Berrios, GE. Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a european perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:433–443.
3. Remberk B, Bazyńska AK, Krempa-Kowalewska A, Rybakowski F. Adolescent insanity revisited: Course and outcome in early-onset schizophrenia spectrum psychoses in an 8-year follow-up study. *Comprehensive Psychiatry* 2014;55:1174–1181.
4. Parellada M, Fraguas D, Bombin I, Otero S, Castro-Fornieles J, Baeza I, et al. Insight correlates in child- and adolescent-onset first episodes of psychosis: results from the CAFEPS study. *Psychological Medicine* 2009;39:1433–1445.
5. Benjamin J, Sadock M D. Kaplan & Sadock's pocket handbook of clinical psychiatry, 5th ed. 2010, pp. 11–23.
6. Cheng K, Myers KM. *Child and Adolescent Psychiatry The Essentials*. 2nd ed. 2011, pp. 262–70.
7. Polanczyk G, Moffitt TE, Arseneault L, Cannon M, Ambler A, Keefe RSE, et al. Etiological and clinical features of childhood psychotic symptoms: results from a birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(4):328–38.
8. Kumar A, Datta SS, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. *Leeds: The Cochrane Library*; 2013.
9. Seeman MV. Eating disorders and psychosis: Seven hypotheses. *World J Psychiatr* 2014;4(4):112–9.
10. Korkeila JA, Svirkis T, Heinimaa M, Ristkari T, Huttunen J, Ilonen T, et al. Physical ill health and risk of psychosis. *Psychiatry Res* 2007;150(3):255–63.
11. MH Lai, Susan MK Tan. When Disordered Eating And Disordered Thinking Happen Together In A Young Person. A Case Report *ASEAN Journal of Psychiatry*, Vol. 15 (1), January-June 2014: 101–5.

Received 04 November 2015, accepted 20 December 2015
Straipsnis gautas 2015-11-04, priimtas 2015-12-20

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) biologinio šizofrenijos gydymo rekomendacijos. 3 dalis: 2015 m. atnaujintas specifinių aplinkybių valdymas: depresija, polinkis į savižudybę, psichoaktyviųjų medžiagų vartojimas, nėštumas ir maitinimas krūtimi

Spausdinama *WFSBP*, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu.
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2015; 16: 142–170.

Alkomiet HASAN¹, Peter FALKAI¹, Thomas WOBROCK^{2,3}, Jeffrey LIEBERMAN⁴, Birte GLENTHOJ⁵,
Wagner F. GATTAZ⁶, Florence THIBAUT⁷ & Hans-Jürgen MÖLLER¹ ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos
draugijų federacijos šizofrenijos gydymo rekomendacijų rengimo darbo grupė*

¹Ludvigo-Maksimiliano Universiteto Psichiatrijos ir Psichoterapijos klinika, Miunchenas, Vokietija

²Darmstadto Dieburgo Klinikos Psichikos Sveikatos Centras, Groß-Umstadt, Vokietija

³Georgo Augusto Universiteto Psichiatrijos ir Psichoterapijos klinika, Goettingenas, Vokietija

⁴Kolumbijos Universiteto Gydytojų ir Chirurgų Koledžo Psichiatrijos Klinika, Niujorko Valstijos
Psichiatrijos Institutas, Lieber Šizofrenijos Tyrimų Centras, Niujorkas, JAV

⁵Neuropsichiatriinių Šizofrenijos Tyrimų Centras ir Klinikinių Intervencijų ir Neuropsichiatriinių
Šizofrenijos tyrimų Centro Kopenhagos Universiteto ligoninės Psichiatrijos Centras, Glostrupas, Danija

⁶San Paulo Universiteto Psichiatrijos Klinika, Brazilija

⁷Paris Descartes Medicinos Fakulteto Cochin-Tarnierio Universiteto ligoninė, INSERM U 894,
Psichiatrijos ir Neuromokslų Centras, Paryžius, Prancūzija

SANTRAUKA

Šios atnaujintos Gairės remiasi Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų Federacijos (WFSBP) pirmojo leidimo biologinio šizofrenijos gydymo gairėmis, kurios publikuotos 2005 ir 2006 m. Šioje 2015 m. peržiūroje buvo sistemiškai apžvelgtos visos prieinamos publikacijos, susijusios su biologiniu šizofrenijos gydymu, siekiant pateikti įrodymais pagrįstus atnaujinimus. Šios Gairės pateikia įrodymais pagrįstas praktines rekomendacijas, kurios kliniškai ir mokslškai yra patikimos. Jos skirtos visiems gydytojams diagnozuojant arba gydant šizofrenija sergančius pacientus. Remiantis pirmąją Gairių versija, šioms Gairėms atnaujinti atlikta sisteminė apžvalga, taip pat Gairės papildytos duomenimis iš Nacionalinių gairių. Nurodyta literatūra buvo vertinama remiantis patikimais veiksmingumo įrodymais ir vėliau sugrupuota į šešis įrodymo lygius (A–F) ir penkis rekomendacijos lygius (1–5). Ši atnaujintų Gairių 3-ioji dalis apima valdymą esant šioms gydymo aplinkybėms: komorbidinė depresija, polinkis į savižudybę, įvairūs komorbidiniai sutrikimai vartojant psichoaktyvias medžiagas (legalius ir nelegalius medikamentus), nėštumas ir maitinimas krūtimi. Šios Gairės pirmiausia yra susijusios su pacientų, sergančių šizofrenija, biologiniu gydymu (apimant antipsichozinius vaistus arba kitas farmakologinio gydymo galimybes).

Reikšminiai žodžiai: šizofrenija, komorbidinė depresija, polinkis į savižudybę, komorbidinis sutrikimas vartojant psichoaktyvias medžiagas, nėštumas.

Adresas susirašinėti: Dr. Alkomiet Hasan, MD, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University, Nussbaumstr. 7, D-80336 Munich, Germany. Tel.: +49-89-4400-55536. Fax: +49-89-4400-55535. E-mail: alkomiet.hasan@med.uni-muenchen.de

* A. Carlo Altamura (Italija), Nancy Andreasen (JAV), Thomas R.E. Barnes (JK), M. Emin Ceylan (Turkija), Jorge Ciprian Ollivier (Argentina), Timothy Crow (JK), Aysen Esen Danaci (Turkija), Anthony David (JK), Michael Davidson (Izraelis), Bill Deakin (JK), Helio Elkis (Brazilija), Lars Farde (Švedija), Wolfgang Gaebel (Vokietija), Bernd Gallhofer (Vokietija), Jes Gerlach (Danija), Steven Richard Hirsch (JK), Carlos Roberto Hojaij (Australija), Michael Hwang (JAV), Hai Gwo Hwo (Taivanas), Assen Verniaminov Jablensky (Australija), Marek Jarema (Lenkija), John Kane (JAV), Takuja Kojima (Japonija), Veronica Larach (Čilė), Jeffrey Lieberman (JAV), Patrick McGorry (Australija), Herbert Meltzer (JAV), Hans-Jürgen Möller (Vokietija), Sergey Mosolov (Rusija), Driss Moussaoui (Marokas), Jean-Pierre Oli é (Prancūzija), Antonio Pacheco Palha (Portugalija), Asli Sarandöl (Turkija), Mtsumoto Sato (Japonija), Heinrich Sauer (Vokietija), Nina Schooler (JAV), Bilgen Taneli (Turkija), Lars von Knorring (Švedija), Daniel Weinberger (JAV), Shigeto Yamawaki (Japonija).

IŽANGA

Nepaisant daugiau nei 50 metų atliekamų farmakologinių tyrimų, vis dar stinga patikimų įrodymų gydant šizofreniją esant specifinėms aplinkybėms. Ypač tokioms dažnoms komorbidinėms būklėms, kaip depresija ir polinkis į savižudybę įrodymais pagrįsto gydymo pasirinkimas yra skurdus. Laiku nustatyta šių būklių diagnozė turi didelę įtaką gydymo sėkmingumui, tad gydytojai, įtraukti į gydymą turi atkreipti ypatingą dėmesį į tai. Tai taikoma ir psichikos sutrikimams vartojant psichoaktyvias medžiagas, nes antipsichozinis gydymas tikėtinau nebus sėkmingas, jei į tai nebus atsižvelgta. Be to, skirtingos psichoaktyviosios medžiagos turi didelę įtaką somatinei asmens sveikatai, nes somatiniai sutrikimai yra pagrindiniai didesnio mirtingumo veiksniai sergantiesiems šizofrenija (De Hert ir kt., 2001). Nėštumas ir maitinimas krūtimi sukelia problemų, nes klinikinių tyrimų, vertinančių antipsichozinio gydymo saugumą ir veiksmingumą šiose specifinėse situacijose, yra labai mažai. Tačiau, remiantis atvejų analizės ir sisteminės atvejų analizės apžvalgomis, galima bent patenkinamai įvertinti galimas gydymo galimybes, nors jie neatitinka patikimų įrodymų kriterijų. Aprašomos atnaujintos gydymo rekomendacijos šizofrenija sergantiems pacientams, sergantiems depresija, turintiems polinkį į savižudybę, psichikos sutrikimais, vartojant psichoaktyvias medžiagas, nėščiosioms arba maitinančioms krūtimi. Kaip aprašyta žemiau, daugelis rekomendacijų rėmėsi mažais atsitiktinės atrankos kontroliuojamais tyrimais (AAKT), sisteminėmis apžvalgomis ir stebėsenos tyrimais, taip pat rengiant šias atnaujintas Gairės ypatingą reikšmę turėjo ekspertų rekomendacijos. Šių rekomendacijų pagrindinis ribotumas įvardytas kaip ribota kontroliuojamųjų multicentrinųjų atsitiktinės atrankos tyrimų imtis. Taigi, yra didelis poreikis išsamesnių tyrimų, galinčių pateikti tikslesnes rekomendacijas šių kliniškai svarbių specifinių būklių gydymui.

TIKSLAS IR TAIKINĖ WFSBP GAIRIŲ AUDITORIJA

Šios Gairės skirtos visiems gydytojams naudoti klinikinėje praktikoje stebint, diagnozuojant ir gydant šizofrenija sergančius pacientus. Taip pat pateikiamas naujausių žinių apie įvairius šizofrenijos aspektus atnaujinimas, ypatingas dėmesys skiriamas gydymo galimybėms. Pagrindinis šių Gairių tikslas – pagerinti pagalbos standartus, sumažinti nepriimtinių nukrypimų ir žemos kokybės paslaugų dažnius ir padėti gydytojams priimančiam klinikinius sprendimus. Nors šios Gairės suteikia pirmenybę konkrečiam gydymui, remiantis esamais įrodymais, gydantis gydytojas vis dėlto lieka atsakingas už savo vertinimus ir gydymo parinkimą. Šios Gairės pirmiausia orientuotos į biologinį suaugusiųjų gydymą ir pateikia rekomendacijas šioje srityje. Specifinis šių Gairių tikslas – įvertinti farmakologinių preparatų ir somatinių intervencijų reikšmę gydant ir valdant šizofreniją, tuo tarpu specifinių psichologinių intervencijų ir specifinės pagalbos priemonių sistemos apžvelgtos trumpai. Gairės buvo autorių parengtos ir apibendrintos WFSBP Šizofrenijos Darbo grupės, kurią sudarė tarptautiniai šios srities ekspertai.

ĮRODYMAIS PAGRĮSTA REKOMENDACIJŲ KLASIFIKACIJA

Įrodymų kategorijos

Įrodymais pagrįstas laipsniavimas šiose atnaujintose

Gairėse pagrįstas WFSBP įrodymų laipsniavimo rekomendacijomis. (Bandelow ir kt., 2008b) kaip ir buvo pastaruoju metu naudota pirmose dviejose šių atnaujintų Gairių dalyse (Hasan ir kt., 2012, 2013). Į dienos gydymo kainą nebuvo atsižvelgiama, nes medikamentų kainos pasaulyje skirtingos. Taip pat kaip pirmose dviejose šių Gairių dalyse, kiekviena gydymo rekomendacija buvo įvertinta ir aptarta, vertinant veiksmingumą, saugumą, toleravimą ir tinkamumą pagal įrodymų stiprumą. Svarbu paminėti, kad rekomendacijos stiprumas susijęs su vaistų veiksmingumo ir toleravimo lygiu, bet nebūtinai su gydymo svarba. Penkios pagrindinės kategorijos ir trys papildomos kategorijos buvo taikomos nustatant rekomendacijų hierarchiją (susijusių su aprašytu įrodymo lygiu) (Hasan ir kt., 2012, 2013) (1 lentelė).

Rekomendacijų laipsniai

Rekomendacijų laipsniai taip pat remiasi WFSBP rekomendacijomis ir perimti iš pirmosios peržiūros WFSBP Nerimo, Obsesinio-kompulsinio ir potrauminio streso sutrikimų farmakologinio gydymo gairių (Bandelow ir kt., 2008a; Hasan ir kt., 2012, 2013). Minėtos įrodymų kategorijos „paremtos tik vaisto veiksmingumu, neatsižvelgiant į vaisto privalumus ir trūkumus, tokius kaip, nepageidaujami reiškiniai arba vaistų sąveikos“ (Bandelow ir kt., 2008a). Tačiau tai yra svarbūs aspektai klinikinėje praktikoje, todėl rekomendacijų lygiai taip pat buvo taikomi šiose atnaujintose gairėse. Taigi, pagrindinis kriterijus, vertinant antipsichozinį arba kitą vaistą, yra saugumas ir toleravimas. Pavyzdžiui, klozapino veiksmingumas gydant pirmąjį šizofrenijos epizodą, yra geras (Kategorija A, Klasė 2), bet dėl jo nepageidaujamų poveikių nerekomenduojamas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas pirmam šizofrenijos epizodui gydyti (Rekomendacijų lygis 2). Remiantis Bandelow ir kt. (2008a) publikacija, „rekomendacijų lygiai gali būti vertinami etapais. Pirmas žingsnis yra medikamento, turinčio rekomendacijos 1 lygį, skyrimas. Kai šis gydymas pasirodo esantis nesėkmingas, visi kiti 1 lygio pasirinkimai turi būti išbandyti prieš skiriant rekomendacijų 2 lygio gydymą“ (Bandelow ir kt., 2008a) (1 lentelė).

METODOLOGINIAI SVARSTYMAI

Metodologiniai svarstymai priešingai nei pirmose dviejose WFSBP Biologinio šizofrenijos gydymo gairių dalyse, šios dalies duomenų bazė yra ribota. Dėl specifinių būklių, įtrauktų į trečiąją dalį, prigimties tik keli atsitiktinės atrankos kontroliuojamieji tyrimai iki šiol atlikti. Tačiau šios specifinių būklių gydymas turi išskirtinę reikšmę pacientams ir juos globojantiems asmenims. Rekomendacijose pateiktos žinios iš esmės atitinka tuos pačius įrodymais pagrįstus kriterijus kaip ir kitos dvi gairių dalys (Hasan ir kt., 2012, 2013), bet dėl riboto šios srities publikacijų skaičiaus į sisteminės apžvalgas ir ekspertų nuomones buvo daugiausia atsižvelgiama.

Šiame kontekste skaitytojas turi pastebėti, kad metaanalizės ir sisteminės apžvalgos turi kelis esminius apribojimus. Pagrindinės metaanalizių ir sisteminių apžvalgų problemos yra įtrauktų mokslinių tyrimų palyginimas (pvz., diagnostikos skirtumai, skirtinga stebėsenos trukmė, skirtingas dozavimas) ir tai, kad neigiami rezultatai rečiau publikuojami nei teigiami (publikacijų tendencingumas) (Leucht ir kt., 2009c; Maier ir kt., 2010). Tas pats gali būti taikoma ir sisteminėms apžvalgoms. Ekspertų nuomonės iš tiesų neatitinka patikimais įrodymais pagrįstų rekomendacijų kriterijų, tačiau yra gana

Gydymo rekomendacijos

1 lentelė. Įrodymų kategorijos ir rekomendacijų laipsniai pagal Bandelow ir kt. (2008 a,b).

Įrodymų kategorija	Apibūdinimas
A	Įrodymai iš kontroliuojamųjų tyrimų remiasi: dviem arba daugiau dvigubai aklų, paralelinių grupių, atsitiktinės atrankos kontroliuojamųjų tyrimų (RCT), įrodančių pranašumą lyginant su placebo (arba psichoterapijos tyrimuose, pranašumas prieš „psichologinį placebo“ tyrimuose su pakankamu akliniu) ir vienu arba daugiau teigiamu RCT, rodančiu pranašumą arba vienodą gydymo veiksmingumą lyginant su nustatytu lyginamuoju gydymu trijų ašių tyrimuose su kontrole placebo arba geros galios ne žemesniu tyrimu (reikalaujama, jei toks standartinis gydymas egzistuoja). Jei egzistuoja neigiami tyrimai (tyrimai, kurie nerodo pranašumo prieš placebo arba yra žemesni lyginant su lyginamuoju gydymu), jie turi būti atsverti bent jau dviem teigiamais tyrimais arba visų prieinamų tyrimų metaanalize, rodančia pranašumą prieš placebo ir ne žemesniu lyginant su nustatytu lyginamuoju gydymu. Tyrimai turi atitikti nustatytus metodologinius standartus. Sprendimas remiasi pirminiais veiksmingumo matavimais.
B	Riboti teigiami įrodymai iš kontroliuojamųjų tyrimų remiasi: vienu arba daugiau RCT, rodančiu pranašumą prieš placebo (arba psichoterapijos tyrimuose, pranašumą prieš „psichologinį placebo“) arba atsitiktinės atrankos kontroliuojamų palyginimu su standartiniu gydymu be placebo kontrolės, kai imties dydis pakankamas ne žemesniam tyrimui ir neegzistuoja neigiami tyrimai
C	Įrodymai iš nekontroliuojamųjų tyrimų arba atvejų analizės, ekspertų nuomonės
C1	Nekontroliuojamieji tyrimai. Įrodymai remiasi: vienu arba daugiau teigiamu natūralistiniu atviru tyrimu (mažiausiai 5 tiriamieji) arba palyginimais su nurodomu vaistu, kai imties dydis nepakankamas ne žemesniam tyrimui ir neegzistuoja neigiami kontroliuojamieji tyrimai
C2	Atvejų analizė. Įrodymai remiasi: viena arba daugiau teigiama atvejo analize ir neegzistuoja neigiami kontroliuojamieji tyrimai
C3	Įrodymai remiasi šios srities ekspertų nuomone arba klinicine patirtimi
D	Prieštaringi rezultatai Teigiami RCT nusveria panašų skaičių neigiamų tyrimų
E	Neigiami įrodymai Dauguma RCT tyrimų arba bandomųjų tyrimų nerodo pranašumo prieš placebo (arba psichoterapijos tyrimuose pranašumą prieš „psichologinį placebo“) arba žemesni už lyginamąjį gydymą
F	Įrodymų stygius Adekvачių tyrimų, įrodančių veiksmingumą arba neveiksmingumą nėra
Rekomendacijų laipsnis	Remiasi
1	Įrodymų kategorija A ir geru rizikos bei naudos santykiu
2	Įrodymų kategorija A ir vidutiniu rizikos ir naudos santykiu
3	Įrodymų kategorija B
4	Įrodymų kategorija C
5	Įrodymų kategorija D

naudingos situacijose, aktualiose klinicinei praktikai, kur tik ribotas klinikinių tyrimų duomenų kiekis prieinamas.

DEPRESIJA (2 LENTELĖ)

Depresijos simptomai gali pasireikšti visose šizofrenijos fazėse, pvz., pirmo epizodo metu, ankstyvojoje ligos pradžioje ir po remisijos, taip pat depresija gali papildyti liekamuosius šizofrenijos simptomus. Pacientų, kuriems kartu su šizofrenija pasireiškia ir depresijos simptomai dažnis svyruoja nuo 7 iki 75 proc. (Sands ir kt., 1999; Siris 2000., 2001; Buckley ir kt., 2009; Hor ir kt., 2010; Mosolov ir kt., 2014). Šie simptomai turi

būti atskirti nuo antipsichozinių vaistų sukeltų nepageidaujamų reiškinių (įskaitant vaistų sukeltą disforiją, akineziją ir akatiziją) ir nuo pirminių negatyvių simptomų, susijusių su šizofrenija (Lehman ir kt., 2004; Gfalkai ir kt., 2005; Hasan ir kt., 2012). Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas postšizofreninei depresijai (ICD-10: F20.4) ir depresijos simptomams, pasireiškusiems po šizofrenijos pradžios. Taip pat šiuo metu vyksta diskusijos dėl to, ar komorbidinė depresija daro poveikį šizofrenijos remisijų dažniui, ar afektiniai simptomai yra labiau susiję su šizofrenijos pagerėjimu (Lambert ir kt., 2010; Mosolov ir kt., 2014).

2 lentelė. Depresijos simptomų gydymo rekomendacijos pacientams sergantiems šizofrenija

Intervencija/ Vaistas/ Diagnostinis metodas	Įrodymų kategorija ^a	Rekomendacija ^b
Reguliarus depresijos simptomų vertinimas sergantiesiems šizofrenija	GCP	-
CDSS, kad būtų galima atpažinti depresijos simptomus sergantiems šizofrenija	C3	4
Laukti antipsichozinio gydymo poveikio, vietoj to, kad nedelsiant pridėti antidepresantą	C3	4
Naudoti tam tikrus antipsichozinius vaistus esant su psichoze susijusiai depresijai (pvz., kvetiapiną)	C3	4
Naudoti tam tikrą antidepresantą esant po-psichozinei depresijai	C	4
Naudoti tam tikrą antidepresantą kai būklė atitinka didžiojo depresijos epizodo kriterijus	C	4
Triciklių antidepresantų pridėjimas	C	4
SSRI pridėjimas	C3	4
Kitų antidepresantų pridėjimas	C3	4
Nuodugnai vertinti nepageidaujamus poveikius pridėjus antidepresantą	GCP	-
Nuodugnai vertinti psichozinius simptomus pridėjus antidepresantą	GCP	-
Ličio pridėjimas	B	3
Karbamazepino pridėjimas	E	-
Valproatų pridėjimas	E	-
Lamotriginas	E	-
Elektroimpulsinė terapija (EIT)	C3	4
Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (kTMS)	F	-

^aĮrodymų kategorija: Įrodymų kategorija, kai A = visiški įrodymai iš kontroliuojamų tyrimų (žr. 1 lentelę).

^bSaugumo vertinimas = rekomendacijų lygis paimtas iš įrodymų kategorijų ir papildomų saugumo, toleravimo, sąveikų aspektų. GKP, Gera klinikinė praktika.

Savivertės klausimyno ir gydytojo vertinimu pagrįsto klausimyno taikymas gali pagerinti diagnostinį tikslumą ir jie turi būti pateikiami neaiškiais atvejais. Greta plačiai pripažintų depresijos vertinimo skalių, naudojamų esant depresijos sutrikimui, tokių kaip, Becko depresijos skalė (BDS), Hamiltono depresijos vertinimo skalė (HRSD) arba Montgomerio-Asbergo depresijos vertinimo skalė (MADRS) gali būti naudojama ir Kalgario depresijos skalė sergantiesiems šizofrenija (CDSS). CDSS sukurta specifiskai šizofrenijai, ji atskiria depresinius ir kitus simptomus (skiriamoji galia), rodo ryškią koreliaciją su kitomis depresijos vertinimo skalėmis (vienodumo galia) ir turi pakankamą prognozuojamąją galią (Lako ir kt., 2012). Taigi, CSS naudojimas nustatant depresijos simptomus sergantiesiems šizofrenija yra labiau rekomenduojamas nei skalės sukurtos sunkiai depresijai diagnozuoti (pvz., HRSD) (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*).

Sindrominė depresija, esant ūminei šizofrenijai, gali būti šizoafektinio sutrikimo dalis. Kita vertus, šizoafektinis sutrikimas (ICD-10: F25) turėtų būti diagnozuojamas, jei psichotiniai ir afektiniai simptomai pasireiškia vienu metu ir jei abi simptomų kategorijos yra vienodo intensyvumo. Šizofrenija turėtų būti diagnozuojama, jei psichotiniai simptomai pasireiškė prieš depresijos simptomus ir didžioji depresija su psichozės simptomais turėtų būti diagnozuojama, jei kliesdiesiai ir haliucinacijos yra atitinkančios nuotaiką (DGPPN, 2006).

ANTIPSICHOZINIAI VAISTAI

Depresijos simptomai ūminiu laikotarpiu gali pagerėti lygiagrečiai su psichoze dėl skiriamo antipsichozinio gydymo (Falkai ir kt., 2005; Möller 2005), taigi, antipsichozinių vaistų poveikis afektiniams simptomams turėtų būti išlauktas, vietoje nedelsiamo gydymo papildymo antidepresantu (Leucht ir kt., 2013) (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijos*

lygis 4). Nepaisant klinikinio poveikio, duomenys, rodantys antipsichozinių vaistų antidepresinį poveikį, pasiekus ūminio psichozės epizodo remisiją pacientams, sergantiems šizofrenija, iki šiol yra riboti.

Skirtingų tyrimų duomenimis, pirmos kartos antipsichotikai (PKA) sumažina depresijos simptomus šizofrenijos metu taip pat veiksmingai, kaip ir psichozinius simptomus (Abuzzahab ir kt., 1982; Alfredsson ir kt., 1984; Dufresne ir kt., 1993; Krakowski ir kt., 1997; Mauri ir kt., 1999). Kita vertus, tai gali priklausyti nuo D2 blokados laipsnio ir iki šiol diskutuojama, kad aukštas D2 blokados laipsnis arba didelės PKA dozės taip pat gali sukelti depresijos simptomus arba disforiją (Van Putten ir kt., 1978; Pani ir kt., 2002; Altamura ir kt., 2003; Falkai ir kt., 2005).

Visi cituojami tyrimai yra mažų imčių, pasižymintys heterogenišku pagal depresijos simptomus ir baigčių parametrus ir, remiantis tuo, kad iš esmės depresija nebuvo pirminis baigčių parametras. Vienos metaanalizės (plačiau aprašytos žemiau) duomenimis, haloperidolis yra veiksmingesnis mažinant depresijos simptomų pasireiškimą sergantiesiems šizofrenija, lyginant su placebo (Leucht ir kt., 2009a). Šis tyrimas prieštarauja ankstesnių publikacijų teiginiais, kurie nurodė, kad PKA blogina depresijos simptomus sergantiesiems šizofrenija (pvz., Shanfield ir kt., 1970; Van Putten ir kt., 1978; Harrow ir kt., 1994). Tačiau šie radiniai iš ūminės šizofrenijos negali būti lengvai pritaikyti lėtinės eigos šizofrenijai. Dėl mokslinių tyrimų ribotumų neįmanomas pakankamas tyrimų, turinčių tinkamą atlikimo dizainą ir galutines išvadas. Gali būti ir toliau diskutuojama, kad PKA poveikis, mažinant depresijos simptomus, gali priklausyti nuo D2 blokados laipsnio (t.y. atvirkštinė U-kreivė), kur aukšto laipsnio blokada gali iš tikrųjų pabloginti, o ne palengvinti depresijos simptomus. Taigi, tikimybė, kad antipsichotikai sukeltų depresiją, reikalauja nuodugnaus tyrimo pacientų,

kuriems gydymas antipsichoziniais vaistais apibūdinamas aukštu D2 blokados laipsniu.

Visų antros kartos antipsichotikų (AAA) bendras pranašumas prieš PKA yra depresijos simptomų mažinimas sergantiesiems šizofrenija. (Mooler, 2005), tačiau šio bendro pranašumo įrodymai yra riboti. Tačiau kaip nurodyta žemiau, kai kurių AAA yra aptariami pagal antrinę RKT, atvirais tyrimais ir metaanalizėmis, yra pranašesni už PKA ir kitus AAA mažinant depresijos simptomus sergantiesiems šizofrenija. Viena naujausia antrinė analizė iš Europos pirmo šizofrenijos epizodo tyrimų (EUFEST) nerodo skirtingų antipsichozinių vaistų (haloperidolis [n=103], amisulpridas [n=104], olanzapinas [n=105], kvetiapienas [n=104] ir ziprasidonas [n=82]) poveikių skirtumų depresijos simptomatikai pacientams, kuriems pasireiškė pirmas šizofrenijos epizodas, remiantis CDSS depresijos skale (ribinė reikšmė CDSS >6 įvertinant, kad pacientai serga depresija) (Rybakowski ir kt., 2012). Antrinė analizė, atlikta Vokietijos Kompetencijos tinklo šizofrenijai (KTS) taip pat nenurodo skirtumų tarp depresinių simptomų palengvinimo, gydant risperidonu arba haloperidoliu (Riedel ir kt., 2012). Visoje imtyje pirmo šizofrenijos epizodo metu pacientai, sergantys depresija, turėjo daugiau suicidinių minčių, mažiau kritikos ligos atžvilgiu, mažesnę socialinį funkcionavimą, ir jie pasiekdavo remisiją rečiau nei šizofrenija sergantys pacientai, kuriems nebuvo depresijos simptomų (Riedel ir kt., 2012). Klinikinio antipsichotikų intervencijos efektyvumo tyrimo (CATIE), kuriame tirti 1460 šizofrenija sergančių pacientų, patyrė pakartotinius epizodus, nuosekli analizė neparodė skirtumo tarp PKA perfenazino ir keturių skirtingų AAA (olanzapino, kvetiapino, risperidono ir ziprasidono) gerinant depresijos simptomus (CDSS >=6 atitinka sunkią depresiją). Tačiau yra mažas potencialas kvetiapino naudai prieš risperidoną esant lėtinei šizofrenijai kartu su depresija, nustatytas pradiniam taške (Addington ir kt., 2011). Vis dėlto vienas RCT parodė, kad gydymas kvetiapinu veiksmingiau mažina depresijos simptomus, lyginant su haloperidoliu 269 pacientams, sergantiems šizofrenija (Emsley ir kt., 2003). Atsitiktinės atrankos dvigubai aklas kontroliuojamasis tyrimas, atliktas su 1996 pacientais, sergančiais šizofrenija, parodė, kad ir olanzapinas, ir haloperidolis mažina depresijos simptomus (BPRS nerimo-depresijos klasteris ir MADRS), tačiau simptomų pagerėjimas buvo ryškesnis olanzapino grupėje. Vienas praktinis viengubai aklas RCT atliktas su 226 šizofrenija sergančiais pacientais lyginant olanzapiną, kvetiapiną, risperidoną ir ziprasidoną neparodė kliniškai reikšmingo antidepressinio veiksmingumo tarp tiriamųjų, kurie buvo skubiai hospitalizuoti dėl ūminės psichozės simptomų (Kjelby ir kt., 2011).

Vienas nedidelis atviras tyrimas su ribota imtimi (n=39) parodė, kad kvetiapienas yra veiksmingas gydant depresijos simptomus pacientams, sergantiems šizofrenija (Lee ir kt., 2009). Duomenys iš atviros tęstinės fazės trijų atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų su kvetiapinu, kur buvo tiriami 415 pacientų, sergančių šizofrenija Trumpos psichiatrinės vertinimo skalės (BPRS) I faktoriaus rodiklis po 6 ir 156 savaičių. Tyrimo rezultatai parodė, kad kvetiapienas veiksmingas gydant nerimo ir depresijos simptomus sergantiesiems šizofrenija ir kad šis poveikis išlieka ir po ūminės ligos fazės (Kasper, 2004).

Vienas atsitiktinės atrankos atviras klinikinis tyrimas parodė, kad risperidono pakeitimas amisulpridu (n=42) mažina depresijos simptomus pacientams, sergantiems šizofrenija su

komorbidine depresija veiksmingiau, nei gydymo risperidonu tęsimas (n=45) (Kim ir kt., 2007). Atsitiktinės atrankos aštuonių savaičių dvigubai aklas amisulprido ir olanzapino poveikio palyginimas 85 pacientams, sergantiems šizofrenija su komorbidine depresija, parodė, kad abu šie antipsichoziniai vaistai yra vienodai veiksmingi gydant depresijos simptomus (Vanelle ir kt., 2006). 24 savaičių AAKT pacientai, sergantys šizofrenija arba šizoafektiniu sutrikimu kartu su ženkliais depresijos simptomais, buvo gydomi olanzapinu (n=202) arba ziprasidonu (n=192). Pacientams, kurie atsitiktinai buvo atrinkti vartoti olanzapiną, geresnis ir ilgesnis dalyvavimas gydyme su geresniu poveikiu gerinant depresinę simptomatiką ir bendrą funkcionavimą (Kinon ir kt., 2006). Tačiau pacientams, vartojusiems olanzapiną, pastebėtas didesnis metabolinių parametru dažnis. Olanzapino (n=40) ir risperidono (n=36) palyginimas aštuonių savaičių atsitiktinės atrankos, dvigubai aklame paralelinių grupių tyrimo su šizofrenija sergančiais pacientais, kurie kentėjo nuo popsichozinės depresijos, parodė, kad abu vaistai žymiai sumažino MADRS rodiklį (Dollfus ir kt., 2005). Vienas dvigubai aklas AAKT, kur buvo naudotas PANSS depresijos klasteris, parodė, kad gydymas olanzapinu siejamas su aukštesniu gerėjimo rodikliu PANSS depresijos klasteryje, lyginant su gydymu risperidonu. Be to, pacientai, vartojantys risperidoną ir patyrę didesnio laipsnio ūminį nuotaikos pokytį, dažniau patirdavo atkrytį nei tie pacientai, kurie patyrė mažesnę nuotaikos pagerėjimą (3,58 karto) ir tie, kurie vartojo olanzapiną esant panašiam nuotaikos pokyčiui (8,55 karto) (Tollefson ir kt., 1999).

Kita sergančiųjų šizofrenija subanalizė iš atsitiktinės atrankos, atviros, paralelinių grupių, lanksčios dozės tyrimo (Di Fiorino ir kt., 2014) kvetiapiną XR (ITT n=59) ir risperioną (ITT n=51), atsižvelgiant į CDSS balų pokytį nuo pradinio rodiklio iki 12 savaitės (Kasper ir kt., 2015). Analizė parodė, kad kvetiapino XR ne tik ne mažesnis, bet taip pat žymiai pranašesnis už risperidoną mažinant depresijos simptomus tyrimų metu (Kasper ir kt., 2015).

Viena metaanalizė, atlikta 150 dvigubai aklų, daugiausia trumpalaikių tyrimų pagrindu, apibendrinant 21533 tiriamuosius ir lyginant PKA ir AKA veiksmingumą parodė, kad AKA amisulpridas, aripiprazonas, clozapinas, olanzapinas ir kvetiapienas buvo žymiai pranašesni už PKA gerinant depresijos simptomus pacientams, sergantiems šizofrenija (poveikio dydis 0,1–0,5), tuo tarpu kai šio poveikio nebuvo stebimas vartojant risperidoną ir kitus AKA (Leucht ir kt., 2009b). Kita metaanalizė iš tos pačios grupės, paremta 38 AAKT, dalyvaujant 7323 pacientams, lygino AKA (ir haloperidolį) su placebo ir, remiantis pogrupio analizės duomenimis, su ribotais duomenimis (14 tyrimų) parodė, kad AKA yra pranašesni už placebo mažinant depresijos simptomus (Leucht ir kt., 2009a). Be to, amisulpridas, olanzapinas, ziprasidonas, zotepinas ir haloperidolis (žiūrėti aukščiau) buvo statistiškai reikšmingai veiksmingesni lyginant su placebo (Leucht ir kt., 2009a). Viena sisteminė „Cochrane“ apžvalga tyrė AKA poveikį pacientams, sergantiems ir šizofrenija, ir depresija, bet nebuvo prieita galutinės išvados (Furtado ir kt., 2008). Šios analizės atskleidė, kad pacientai, gydyti sulpiridu, turėjo žemesnę depresijos skalės balą nei gydyti chlorpromazinu, bet nerasta skirtumų tarp kvetiapino ir haloperidolio. Šiame kontekste mažos ir vidutinės pakaitinės benzamidų dozės galimai gali būti vertinamos kaip veiksmingos gydant komorbišką depresiją (Pani ir kt., 2002), bet tolesni tyrimai

reikalingi, siekiant pateikti specifines įrodymais paremtas rekomendacijas. Be to, lyginant klozapiną su bet kuriuo kitu antipsichozinio vaisto ir antidepresanto deriniu arba placebo, pastebėta, kad pacientų, vartojančių klozapiną, Hamiltono depresijos skalės rezultatai buvo stabiliai geresni (Furtado ir kt., 2008). Ši apžvalga įrodo, kad daugelis tyrimų neturėjo tikslo pagerinti depresijos simptomus sergantiesiems šizofrenija ir kaip pirminio baigčių parametro. Taigi, šie tyrimai nebuvo skirti ištirti antipsichozinių vaistų veiksmingumą mažinant depresijos simptomus sergantiesiems šizofrenija ir įtraukimo kriterijai dažniausiai neapimdavo konkrečios depresijos skalės balo, kaip ribinės vertės balo dalyvauti atitinkamame tyrime. Dėl to daugelis bandymuose dalyvavusių pacientų turėjo tik vidutinį depresijos skalės balą – tai gali būti nepakankamai jautru, kad būtų galima įrodyti intervencijos efektyvumą.

Kai kurie iš minėtų antipsichotikų (ypač kvetiapino) veiksmingumas įrodytas esant sunkiai depresijai ir bipolinei depresijai, (Cruz ir kt., 2010; Komossa ir kt., 2010; De Fruyt ir kt., 2012). Pavyzdžiui, aukštos kokybės Vokietijos psichiatrijos ir psichoterapijos praktikos gairėse yra pakankamai įrodymų rekomenduojant kvetiapiną skirti monoterapija bipolinei depresijai gydyti (DGBS/DGPPN, 2014). Veiksmingumo pokytis nuo didžiosios depresijos gydymo iki šizofrenijos gydymo jau yra abejotinas, bet, tikėtina, kad junginiai, turintys aukštą giminingumą D2, yra mažiau veiksmingi gydant komorbidinę depresiją (arba gali net pabloginti simptomus skiriant didelėmis dozėmis) ir, kad serotonino 5-HT_{2A} receptorių blokada gali turėti tokį pat poveikį. Be to, gydymo tęsimas PKA lyginant su vaisto nutraukimu, mažina depresijos simptomų pasireiškimą, taip panašus poveikis yra tikėtinas skiriant ir AKA (Wistedt ir kt., 1983; DGPPN, 2006).

ANTIDEPRESANTAI

Kaip aprašyta aukščiau, depresijos simptomai, pasireiškiantys ūminės šizofrenijos metu, neturi būti automatiškai gydomi antidepresantais (Leucht ir kt., 2013). Ankstesnėse šių Gairių versijose teigiama, kad dėl potencialaus psichozės simptomų blogėjimo, ūminėje fazėje skiriant antidepresantus, jie rekomenduojami pirmiausia tik kaip papildomas gydymas esant stabiliai šizofrenijos fazei (Falkai ir kt., 2006). Taip teigiama ir kitose gairėse (Lehman ir kt., 2004; DGPPN, 2006), bet bendra rizika indukuoti psichozę vertinama kaip žema (Leucht ir kt. 2013). Daugelis gairių rekomenduoja antidepresantų skyrimą kaip pridėtinį gydymą remiantis ribotu įrodymų lygiu, kai

1. Paciento simptomai atitinka sunkios depresijos epizodo sindromo kriterijus.
2. Simptomai yra sunkūs, todėl kliniškai reikšmingi.
3. Kai jie sukelia ryškų distresą, arba
4. Kai jie trikdo funkcionavimą (DGPPN, 2006; Falkai ir kt., 2005; Lehman ir kt., 2004).

PORT gairės (Buchanan ir kt., 2010; Kreyenbuhl ir kt., 2010) yra griežtesnės dėl antidepresantų vartojimo pagal šias indikacijas sergantiesiems šizofrenija. Jose teigiama, kad dėl duomenų stygiaus apie naujus antidepresantus, kaip ir apie jų derinius su AKA, įrodymų lygis yra šiuo metu nepakankamas, kad būtų rekomenduota skirti papildomą gydymą antidepresantais gydant depresiją sergančius šizofrenijos (Buchanan ir kt., 2010). Tačiau ypač papsichozinės depresijos atvejų aprašymuose, atitinkančius ICD-10 kriterijus,

antidepresanto skyrimas turi būti svarstomas, priklausomai nuo tikslaus klinikinio poreikio konkrečiam pacientui (*Įrodymo kategorija C3, Rekomendacijos lygis 4*).

Pridėtinio gydymo tyrimų, kuriuose vartojami šiuolaikiniai antidepresantai ir dėmesys kreipiamas į reikšmingus depresijos simptomus sergantiesiems šizofrenija, yra gana nedaug, todėl daugelis rekomendacijų gali būti pateikiamas tik tricikliams antiepresantams (TCA) ir selektyviems serotonino atgalinio įsiurbimo inhibitoriams (SSRI). Daugelis tyrimų buvo atlikti pridėdant antidepresantus tik prie esamo gydymo PAA, todėl žinios apie antidepresanto pridėjimo prie esamo gydymo AKA iki šiol nepakankamos.

Antidepresantų vertinimas, gydant šizofrenijos simptomus, pateikiamas pirmoje šių atnaujintų Gairių dalyje (Hasan ir kt., 2012).

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI)

Vienas dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, atliktas tik su 26 pacientais, sergančiais lėtine ir stabilia šizofrenija, vartojusiais SSRI, parodė, kad sertralinas yra veiksmingesnis už placebo mažinant depresijos simptomus, vertinant pagal BDI ir HAD skalių vertes (Mulholland ir kt., 2003). Kitas nedidelis AAKT (N=40) lyginęs sertralina ir imipraminą, esant papsichozinei depresijai, įrodė panašų veiksmingumą, bet greitesnę sertralino poveikio pradžią (Kirli ir kt., 1998). Kitas AAKT tyrė augmentacijos citalopramu veiksmingumą, esant suicidinėms tendencijoms (N=104) lyginant su placebo (N=94) 198 pacientams sergantiems šizofrenija ir šizoafektiniu sutrikimu. Tyrimo duomenimis, kad skubaus gydymo reikalaujančios suicidinės tendencijos nebuvo dažnesnės pacientams, gydomiems citalopramu nei placebo ir kad pacientams su pradinėmis suicidinėmis tendencijomis citalopramas iš tikrųjų sumažino suicidines tendencijas, ypač tiems pacientams, kurių depresijos simptomai palengvėjo (Zisook ir kt., 2010). Diskutuotina, ar SSRI yra naudingi gydant depresiją sergantiems šizofrenija (Siris 2000, 2001). Tačiau kitas dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas su 48 pacientais, atitinkantiems pagal DSM-IV klasifikaciją abiejų sutrikimų: ir šizofrenijos remisijos, ir didžiosios depresijos epizodo kriterijus, neįrodė sertralino pranašumo palyginti su placebo gerinant depresijos simptomus; abiejuose tyrimo grupėse – 40 ir 50 proc. pacientų pasireiškė 50 proc. simptomų sumažėjimas depresijos skalėje (Addington ir kt., 2002). Taigi, aukštas atsakas į placebo šiame tyrime gali būti vertinamas kaip negatyvus radinys.

Kiti šiuolaikiniai antidepresantai

Selektyvus serotonino ir noradrenalino atgalinio įsiurbimo inhibitorius (SNRI) antidepresantas venlafaksinas pridėtas prie esamo antipsichozinio gydymo tirtas viename mažos imties atvirame tyrime. 19 šizofrenija sergančių pacientų, kuriems nustatytas sunkios depresijos epizodas, po keturių savaičių stebėsenos laikotarpio buvo gydyti pridėdant venlafaksiną, 14 pacientų nustatytas pagerėjimas HDRS skalėje ir autoriai nepateikė duomenų apie psichozės simptomų paūmėjimą (Mazeh ir kt., 2004). Dvigubai aklas atsitiktinės atrankos kontroliuojamas tyrimas su 41 pacientu sergančiu šizofrenija, lyginamo mirtazapiną su placebo, kai jis buvo pridėtas prie esamo gydymo PKA, įrodė mirtazapino pranašumą gydant depresijos simptomus remiantis CDSS skalės rodikliu (Terevnikov ir kt., 2011). Atvejų – analizės ir

sisteminės apžvalgos rodo, kad bupropionas yra veiksmingas gydant depresiją sergantiems šizofrenija, nedidina psichozės paūmėjimo rizikos. Tačiau placebo kontroliuojamų tyrimų nėra (Englisch ir kt., 2010, 2013).

Tricikliai antidepresantai (TCA)

Tricikliai antidepresantai (TCA) pirmiausia buvo ištirti gydant psichozinę depresiją dar gerokai prieš pirmojo SSRI atsiradimą (Plasky, 1991; Siris, 2000). Sisteminė apžvalga identifikavo 11 tyrimų, kiekviename jų imtis buvo mažesnė nei 30 tiriamųjų, publikuotų 1983–1995 m., kurie vertino įvairių antidepresantų (TCA: imipramido, desipramino, amitriptilino, nortriptilino, desimipramino; kitų: bupropiono, viloxazino, trazodono, kaip pridėtinio vaisto prie esamo antipsichozinio gydymo, (visi PKA) veiksmingumą gydant depresiją sergantiems šizofrenija. Ši analizė pateikė vidutinio antidepresantų privalumo minėtoms indikacijoms įrodymus (Whitehead ir kt., 2003). Viename kontroliuotame tyrime su ribota imtimi (n=24), neanalizuotame anksčiau minėtoje sisteminėje apžvalgoje, parodė, kad papildymas imipraminu pacientams, sergantiems šizofrenija, kurie serga antrine depresija arba turi negatyvius simptomus, yra pranašesnis už gydymą placebo (Siris ir kt., 1994). Tačiau ankstesniuose tyrimuose buvo pranešta tik apie nedidelę psichozės simptomų paūmėjimo tikimybę pridėjus gydymą TCA (esant šizofrenijai arba kludiesnei depresijai) (Nelson ir kt., 1979; Prusoff ir kt., 1979; Plasky, 1991).

REKOMENDACIJŲ APIBENDRINIMAS

- Pacientai, sergantys šizofrenija, klinikinio interviu metu turėtų būti reguliariai vertinami dėl depresijos simptomų (*Gera klinikinė praktika*).
- CDSS (jei neįmanoma, tai MADRS arba HRDS) turi būti pirmiausia naudojamos specifiškai nustatant depresijos simptomus pacientams, sergantiems šizofrenija (*Įrodymų kategorija C, Rekomendacijų lygis 4*).
- Tam tikri antipsichotiziniai vaistai turi potencialą gerinti depresijos simptomus pacientams, sergantiems ūmine šizofrenija (*Įrodymų kategorija C, Rekomendacijų lygis 4*). AKA vaistų grupėje risperidonas pasirodė mažiau veiksmingas nei kiti AKA (amisulprido, aripiprazolis, klozapinas, olanzapinas, kvetiapienas) šiai indikacijai (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*) ir kvetiapienas pasirodė atitinkamai veiksmingas mažinant depresijos simptomus sergantiems šizofrenija (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*). PKA neturi būti vartojami kaip pirmojo pasirinkimo vaistai, gydant depresijos simptomams sergantiesiems šizofrenija (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*).
- Beveik nėra naujų duomenų apie antidepresantų skyrimą, gydant depresijos simptomus sergantiesiems šizofrenija. Tačiau yra riboti įrodymai, kad TCA ir kiti antidepresantai (pvz., SSRI, dvigubos reabsorbcijos inhibitoriai, kiti) yra naudingi gydant depresijos simptomus, kurie atitinka didžiojo depresijos epizodo kriterijus pacientams, sergantiems šizofrenija. Dėl ribotų įrodymų patikimumo laipsnis buvo sumažintas nuo B iki C3 (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*).
- Skiriant antidepresantus turi būti atsižvelgta į potencialias farmakokinetinės sąveikas su tam tikrais antipsichotizinais

vaistais (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*). Pavyzdžiui, SSRI (tokie kaip fluoksetinas, paroksetinas ir fluvoxaminas) yra citochromo P450 enzimo inhibitoriai ir todėl didina antipsichotizinio vaisto plazmos koncentraciją. Panašiai, kai kurių antidepresantų koncentracija kraujyje gali būti padidėjusi kartu vartojant antipsichozinius vaistus (Falkai ir kt. 2005).

- Ažitacijos arba psichozinių simptomų suintensyvėjimas turi būti stebimas, tačiau rizika turi būti vertinama kaip vidutinė (*Gera Klinikinė Praktika*). Tačiau ūminės šizofrenijos atvejais rekomenduojama skirti ypatingą dėmesį.
- Nepageidaujami poveikiai, tokie kaip QT intervalo pailgėjimas, agranuliozė, hematologiniai pokyčiai arba epileptinio slenksčio mažėjimas su epilepsijos priepuolių indukcija (pvz., bupropionas) gali atsirasti ar paryškėti derinant tam tikrus antidepresantus su antipsichotizinais vaistais ir turi būti stebimi (*Gera Klinikinė Praktika*).
- Išlieka didelis poreikis multicentrinį tyrimų, kad būtų galima įvertinti antidepresinio gydymo efektyvumą gydant su šizofrenija susijusią depresiją ir, nepaisant didelio tokių būsenų dažnio, tokių tyrimų nėra atlikta.

Nuotaikos stabilizatoriai

Nuotaikos stabilizatorių kaip augmentacijos strategijos sergantiems šizofrenija efektyvumas buvo plačiai aprašytas pirmoje šių atnaujintų gairių dalyje (Hasan ir kt., 2012). Litis įvairiose gydymo gairėse yra rekomenduojamas afektinių sutrikimų gydymui sergantiesiems šizofrenija, esant nuo gerų iki ribotų įrodymų, (Lehman ir kt., 2004; DGPPN, 2006) ir ši rekomendacija gali būti paimta iš vienos meta analizės (Leucht ir kt., 2004). Papildomas gydymas ličiu atliekant gairių tikrinimą sukėlė klinikinės diskusijas ir visi ličio poveikiai depresijos simptomams sergant šizofrenija nebuvo parodyti visuose atliktuose tyrimuose (Lehman ir kt., 2004), darbo grupė nusprendė pakeisti Įrodymų kategoriją iš A (Falkai ir kt., 2005) į B (*Įrodymų kategorija B, Rekomendacijų lygis 3*). Taip pat ličio preparatai reikalauja privalomo kraujo koncentracijos stebėjimo ir turi siaurą terapinį langą. Į šiuos veiksnius turi būti atsižvelgta pradedant pacientų, sergančių šizofrenija gydymą ličio preparatais.

Valprotai ir karbamazepinas pasirodo taip pat esantys veiksmingi į depresijos simptomus (Falkai ir kt., 2005; DGPPN, 2006), bet yra manoma, kad jie blogina šizofrenijos simptomus arba didina nepageidaujamų poveikių dažnį (pvz., mažina antipsichozinio vaisto koncentraciją dėl vaistų sąveikos) (Hasan ir kt., 2012).

Tokiu būdu, šių vaistų vartojimas depresijos simptomų gydymui sergantiems šizofrenijai negali būti rekomenduojamas kaip pakankamai įrodytas. Lamotriginas, nuotaikos stabilizatorius dažnai naudojamas didžiai depresijai, nėra veiksmingas mažinant depresijos simptomus sergantiems šizofrenija (CDSS kaip antrinė išėtis) (Glick ir kt., 2009; Vayisoglu ir kt., 2013), ir nėra tyrimai, kurių pirminis taikinytis yra šie simptomai sergantiems šizofrenija.

Elektroimpulsinė terapija (EIT)

APA šizofrenijos gydymo gairės rekomenduoja EIT pacientams su komorbidine depresija ir/ar suicidinėmis tendencijomis situacijose, kai reikalingas greitas terapinis atsakas. (Lehman ir kt., 2004). Nuo mūsų paskutiniųjų gairių išleidimo (Falkai ir kt., 2005,2006; Hasan ir kt., 2012, 2013),

buvo publikuota viena sisteminė EIT taikymo sergantiems šizofrenijai apžvalga (Pompili ir kt., 2013). Autoriai apžvelgė 31 tyrimą ir pateikė prieštarigus EIT naudojimo, gydant depresijos simptomams ir/ar savižudinių elgesį, sergantiems šizofrenija, įrodymus (Pompili ir kt., 2013). Todėl EIT gali būti rekomenduojama su ribotais įrodymais (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*) ir tik išskirtiniais atvejais, esant sunkiai depresijai ir/ar suicidinėmis tendencijoms.

Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (kTMS)

kTMS yra rekomenduojama gydant didžiąją depresiją (Lefaucheur ir kt., 2014), bet šiuo metu nėra patikimų įrodymų tam, kad kTMS būtų rekomenduota gydyti depresijos simptomus sergantiems šizofrenija. Vienas pranešimas iš nedidelio atviro tyrimo parodo kTMS efektyvumą, taikant ją dorsolateralinėje prefrontalinėje žievėje (DLPFC) ženklios depresijos gydymui (CDSS balas >6) sergantiems šizofrenija (Maslenikov ir kt., 2008). Tačiau kitas atsitiktinės atrankos ir padalinto nežinojimo-kontroliuojamas multicentrinis tyrimas, su 157 šizofrenija sergančiais pacientais, su vyraujančiais negatyviais simptomais, nenustatė ženklaus teigiamo 10-Hz kTMS poveikio, taikant ją 3 savaites kairėje DLPFC depresijos simptomams sergantiems šizofrenija (CDSS antrinė išėitis, vidurkis CDSS >5), vertinant iš karto po intervencijos (Wobrock ir kt., 2014).

POLINKIS SAVIŽUDYBEI (3 LENTELĖ)

Nuo 5 iki 15 proc. pacientų, sergančių šizofrenija įvykdo savižudybę, ir bent vieno savižudybės bandymo tikimybė yra 2–5 kartus didesnė nei bendroje populiacijoje (Caldwell ir kt., 1990; Siris, 2001; Meltzer, 2005; Pompili ir kt., 2011). Pirmoje savižudybės rizikos analizėje bendroje nacionalinėje individų kohortoje, vertintų po pirmo kontakto su psichiatru, (Nordentoft ir kt., 2011) duomenimis šizofrenija kaip psichikos sutrikimas, kuriuo sergančios moterys įvykdydavo savižudybę (suminis dažnis 4,91 proc.) yra pirmoje vietoje, ir tarp vyrų suicidų – trečioje vietoje (suminis dažnis 6,55 proc.). Viena 61 tyrimų apimanti metaanalizė, kurios imtį sudarė 48176 asmenys parodė, kad suminė savižudybės rizika gyvenimo laikotarpiu tarp sergančiųjų šizofrenija yra 4,9 proc., ir dažniausios pradinės stadijos stadijose (Palmer ir kt., 2005). Atskirai nuo somatinių komorbiškumų (pvz., metabolinis sindromas ir kardiovaskulinės ligos) (Laursen ir kt., 2011), savižudybė yra viena iš pagrindinių mirties priežasčių tarp šizofrenija sergančiųjų (Brown, 1997; Meltzer, 2002b). Kohortiniai tyrimai ir ilgalaikiai tęstiniai tyrimai parodė, kad apie 10 proc. pacientų pirmojo šizofrenijos

epizodo metu bandė žudyti pirmųjų metų laikotarpiu, tuo tarpu, kai haliucinacijos, ankstesnis savižudiškas elgesys ir laiko periodas po ankstyvos ligos pradžios nurodyti kaip didžiausi rizikos veiksniai (Nordentoft ir kt., 2002; Palmer ir kt., 2005; Bertelsen ir kt., 2007; Shrivastava ir kt., 2010). Atvejų-kontrolės tyrimas atskleidė, kad pirmieji gydymo metai (kurie laikomi ankstyvaisiais ligos metu) susijęs su 60 proc. padidėjusia savižudybės rizika lyginant su kitomis ligos stadijomis (Nordentoft ir kt., 2004; Pompili ir kt., 2011). Retrospektyvi analizė naudojant 696 pacientų duomenis parodė, kad pirmas gydymo mėnuo siejamas su didžiausia savižudybės rizika, bet ta rizika mažėja per kitus 6 mėn. ir po to mažėja nebe taip žymiai (Fedyzszyn ir kt., 2010). Tačiau turi būti pastebėta, kad savižudybių ir savižudybės ketinimų dažnis plačiai varijuoja skirtinguose tyrimuose (Pompili ir kt., 2011).

Su polinkiu savižudybei sergant šizofrenijai siejami tokie demografiniai veiksniai kaip jaunas amžius (<20 metų), vyriška lytis, aukštesnė socioekonominė šeimos būklė, aukštas premorbidinis IQ ir geresnis kognityvinis funkcionavimas, aukštesni lūkesčiai, nebuvimas santuokoje, socialinio palaikymo stoka, ligos simptomų supratimas, nesenas išsirašymas iš stacionaro, ir daugiau nei 5 hospitalizacijos (Heila ir kt., 1997; Lehman ir kt., 2004; Falkai ir kt., 2005; Bakst ir kt., 2010). Veiksniai, kurie siejami su padidėjusia savižudybės rizika yra žema savivertė, stigmatizacija, neseniai patirta netektis ar stresas, beviltiškumas, izoliacija, taip pat ir gydymo režimo nesilaikymas (pvz., De Hert ir kt., 2001; Siris, 2001; Pompili ir kt., 2011).

Dažniausiai kliniškai polinkis savižudybei sergantiems šizofrenija siejasi su depresijos simptomais, priklausomybe nuo psichoaktyvių medžiagų (įskaitant ir priklausomybę nuo tabako), psichozės simptomų ir mąstymo sutrikimų simptomų sunkumu, ankstyvomis ligos stadijomis, nemiga, ažitacija ir motorinis nenustygimui (Birchwood ir kt., 2000; Siris, 2001; Nordentoft ir kt., 2002; Altamura ir kt., 2003; Palmer ir kt., 2005; Bertelsen ir kt., 2010; Pompili ir kt., 2009; Bakst ir kt., 2010; Barrett ir kt., 2010; Crosq ir kt., 2010; Schennach-Wolff ir kt., 2010; Shrivastava ir kt., 2010). Taip pat tarpkultūriniai skirtumai vaidina svarbų vaidmenį polinkio savižudybei evoliucijoje sergantiesiems šizofrenija (Altamura ir kt., 2007). Savižudybės bandymai tarp sergančiųjų šizofrenija yra dažniau mirtini, naudojant daugiau letalių metodų (Beautrais, 2001; Falkai ir kt., 2009). Vienas ir svarbiausių savižudybės numatymo rodiklių sergantiesiems šizofrenija yra anamnezė ir buvę ankstesni bandymai (Pompili ir kt., 2007; Reutfors ir kt., 2009; Bakst ir kt., 2010). Suicidinės tendencijos ar ketinimai

3 lentelė. Polinkio savižudybei sergantiesiems šizofrenija gydymo rekomendacijos

Intervencija/Vaistas/Diagnostika	Įrodymų kategorija ^a	Rekomendacija ^b
Polinkio savižudybei reguliarus vertinimas sergantiesiems šizofrenijai	GKP	-
Motorinių nepageidaujamų poveikių reguliarus įvertinimas	C3	4
Stacionarizavimo aptarimas	C3	4
Antipsichoziniai vaistai kaip grupė mažinantys savižudišką elgesį	C	4
Klozapinas polinkiu savižudybei sergant šizofrenijai	B	3
Papildomas gydymas ličiu pacientams su nuotaikos sutrikimo simptomais	C3	4
Papildomas gydymas antidepresantais esant nuotaikos sutrikimo simptomams	C3	4

^aĮrodymų kategorijos: Įrodymų kategorijos kur A = aiškūs įrodymai iš kontroliuojamų tyrimų (1 lentelė).

^bSaugumo vertinimas = rekomendacijų laipsnis pagal įrodymų kategorijas ir papildomus saugumo, toleravimo ir tarpusavio sąveikų stiprumo parametrus. GKP – gera klinikinė praktika.

turi būti vertinami paciento istorijos kontekste, pateiktoje paciento, jo artimųjų, jei tai įmanoma-esamo terapeuto (APA 1997; Lehman ir kt., 2004; Falkai ir kt., 2005). Turi būti atidus pažeidžiamų pacientų asmeninių krizių laikotarpiais, vykstant reikšmingiems aplinkos pokyčiams ar padidėjusio distreso ar depresijos ligos gydymo periodu. Ambulatorinių pacientų vizitų turėtų būti dažnesni pažeidžiamame periode, ypač po išrašymo iš stacionaro (APA 1997; Lehman ir kt., 2004; Falkai ir kt., 2005).

Farmakologinis polinkio savižudybei gydymas

Atviras ir AAKT kartu su registruotais tyrimais parodo, kad antipsichozinis gydymas PKA ir AKA, apimantis ir atitinkamas depo formas yra efektyvus mažinant polinkį savižudybei pacientams, sergantiems šizofrenija (Wilkinson ir kt., 1984; Keck ir kt., 200; Khan ir kt., 2001; Barak ir kt., 2004; Haukka ir kt., 2008; Tiihonen ir kt., 2009). Tačiau šis teiginys iki šiol išlieka kontraversiškos diskusijos objektu (Tondo ir kt., 2010) (*Irodymų kategorija C3; Rekomendacijų laipsnis 4*). Nebuvo nustatytas aiškus kliniškai patikimas skirtumas tarp PKA ir AKA efektyvumo šiai indikacijai. Vienas kohortinis tyrimas su 4 metų stebėjimo periodu parodė padidėjusią mirties dėl įvairių priežasčių ir savižudybės riziką pacientams vartojantiems tioksantinus, lyginant su gydytais fenotiaziniais, butirofenonais ar benzamidais (Montout ir kt., 2002). Dar daugiau, neigiamas požiūris į gydymą ir gydymo režimo nesilaikymas sergantiems šizofrenijai yra nustatyti savižudybės rizikos veiksniai (De Hert ir kt., 2001).

Tuo pat metu, gydytojai ir kiti pagalbos teikėjai turi žinoti, kad sunkūs antipsichozinių vaistų sukelti nepageidaujami poveikiai gali sukelti savižudiškas tendencijas ir elgesį, galimai dėl padidėjusio motorinio aktyvumo (Mamo, 2007). Remiantis apžvalga ir ankstesniais duomenimis iš nedidelių tyrimų ir atvejų serijos (Mamo 2007) motoriniai nepageidaujami poveikiai, ypač akatizija siejami su padidėjusia savižudiško elgesio rizika (Shear ir kt., 1983; Drake ir kt., 1985; Kerwin, 2003; Lehman ir kt., 2004). Taigi ypatingas dėmesys turi būti skirtas motoriniams nepageidaujamiems poveikiams ir savižudiško elgesio atvejais turi būti naudojami antipsichoziniai vaistai su mažesne šių nepageidaujamų poveikių rizika (*Irodymų kategorija C3; Rekomendacijos lygis 4*). Šaltiniai apie motorinius nepageidaujamus poveikius, siejamus su gydymu PHA ir AKA gali būti randami pirmoje šių atnaujintų gairių dalyje (Hasan ir kt., 2012). Vienas 5 metų trukmės atvejo-kontrolės retrospektyvus tyrimas parodė, kad olanzapinas ir risperidonas gali turėti apsaugantį poveikį nuo polinkio savižudybei sergantiems šizofrenija, ir kad risperidonas rodo didesnį poveikio stiprumą, nors ir nesiekiantį statistiškai reikšmingo (Barak ir kt., 2004). Viena Sertindolio Cohortos Prospektinio tyrimo (SCoP) analizė lygino šizofrenija sergančius pacientus, kurie buvo atsitiktinai atrinkti gydytis sertindoliu (4905 pacientai) arba risperidonu (4904 pacientai), paralelinių grupių atviro dizaino tyrime. Bendras tiriamųjų skaičius buvo atitinkamai 6978 ir 7975 pacientai per metus sertindolio ir risperidono grupėse. Mirtingumas dėl savižudybių šioje populiacijoje buvo žemas (0,21 [sertindolis] ir 0,28 [risperidonas] / 100 pacientų per metus gydymo), nors sertindolis buvo statistiškai efektyvesnis (Crosq ir kt., 2010).

1995 m. atliktas tyrimas parodė, kad gydymas klozapinu sumažino sergančiųjų šizofrenija polinkį į savižudybę

(sumažėjimo rodiklis 85 proc.) (Meltzer ir kt., 1995). Dvejų metų trukmės atsitiktinių imčių tyrimas su 980 šizofrenija ir šizoafektiniu sutrikimu sergančiais pacientais (Tarptautinis savižudybės prevencijos tyrimas, InterSep tyrimas), parodė, kad gydymas klozapinu, palyginus su olanzapinu, buvo siejamas su mažesne bandymo žudytis rizika, taip pat mažesniu hospitalizacijos ir pagalbinių intervencijų, užkertančių kelią savižudybei, poreikiu (Meltzer ir kt., 2003). Tik keletas iš šių didelės rizikos pacientų nusižudė (penki pacientai, vartoję klozapiną ir trys – olanzapiną), taigi tyrimas neįrodė specifinio prevencinio klozapino poveikio gydant sergančiuosius, linkusius į savižudybę.

Be to, papildomos šio tyrimo analizės parodė, kad olanzapino ir klozapino vartojimas pagerina ligos suvokimą ir būtent šis suvokimo pagerėjimas buvo siejamas su sumažėjusia savižudybės rizika (Bourgeois ir kt., 2004). Kita antrinė šio tyrimo analizė, kurios tikslas buvo ištirti kartu vartojamų psichotropinių vaistų poveikį (kitų antipsichozinių vaistų, antidepresantų, raminamųjų, anksiolitikų, nuotaikos stabilizatorių), parodė, kad tarp pacientų, pasiekiančių galutinius tyrimo vertinimo rodiklius, olanzapino grupėje buvo didesnis papildomo kitų vaistų vartojimo dažnis (Glick ir kt., 2004). Be to, 94 pacientų retrospektyvusis tyrimas parodė, kad klozapinas labiausiai sumažina savižudybių dažnį ir savižudiško elgesio atvejų skaičių (Modestin ir kt., 2005). Be to, Nacionalinio klozapino recipientų registro bei JAV Nacionalių mirties indekso ir Socialinių saugumo administracijos mirties valdymo failų analizė parodė, kad klozapinas mažina sunkia šizofrenija sergančiųjų mirtingumą, sumažindamas savižudybių dažnį (Walker ir kt., 1997).

Vienos metaanalizės ir vienos apžvalgos duomenys parėmė pastebėjimą, kad klozapinas mažina savižudybės riziką (Wagstaff ir kt., 2003; Hennen ir kt., 2005), bet viena retrospektyvioji analizė, atlikta Veteranų reikalų departamento (Centralizuotas veteranų reikalų ir nacionalinis mirties registras), nepatvirtino šio klozapino pranašumo (Sernuak ir kt., 2001), nors ši analizė buvo kritikuota dėl metodologinių priežasčių (kontrolinės grupės atrankos būdo, tikėtina, klozapino gydymasis poveikis artimas statistiškai reikšmingam (Ertugrul 2002; Meltzer 2002a, Meltzer 2005). Teiginys, kad klozapinas sumažina šizofrenija sergančiųjų polinkį į savižudybę gali būti rastas daugybėje nacionalinių ir tarptautinių gairių bei sutarimo dokumentų (Lehman ir kt., 2004; RANZCP 2005; DGPPN 2006; Moore ir kt., 2007; Buchanan ir kt., 2010; Wasserman ir kt., 2012). Klozapino vartojimo indikacijas savižudybės rizikai mažinti šizofrenija sergantiems pacientams, priklausantiems didelės rizikos grupei, patvirtino Amerikos Maisto ir vaistų administracija (FDA) (Meltzer, 2005). Ši svarstymų įvairovė, atrodo, patvirtina prielaidą, kad klozapinas turėtų būti skiriamas šizofrenija sergantiems pacientams, kenčiantiems nuo nuolatinių savižudiškų minčių arba savižudiško elgesio, taigi, turintiems didelę savižudybės riziką (*Irodymų kategorija B, Rekomendacijų lygis 3*).

Kitas farmakologinis pasirinkimas sergančiųjų šizofrenija polinkiui į savižudybę mažinti yra litis. Įrodyta, kad litis gerina sergančiųjų šizofrenija afektinius simptomus (žiūrėti pirmą atnaujintų WFSBP gairių dalį (Leucht ir kt., 2004; Hasan ir kt., 2012), o APA gairėse pacientams, turintiems padidėjusią savižudiško elgesio riziką, rekomenduojama skirti atsargiai parinktas dozes. Vis dėlto tiesioginių duomenų iš AAKT apie

ličio veiksmingumą mažinant sergančiųjų šizofrenija polinkį į savižudybę stinga.

REKOMENDACIJŲ SANTRAUKA

- Visose ligos stadijose savižudybės rizika turi būti aktyviai stebima, reaguojama (Lehman ir kt., 2004; RANZCP 2005) (*Geroji klinikinė praktika*).
- Komorbidiška depresija turi būti nustatyta kaip galima anksčiau skiriamas gydymas (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*).
- Turėtų būti apsvaistytas pacientų, turinčių didelę savižudybės riziką, hospitalizacijos galimybė, taip pat imamasi prevencijos priemonių (Lehman ir kt., 2004) (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*).
- Išrašymas iš ligoninės yra kritinė fazė pacientams, turintiems polinkį į savižudybę. Taigi, po išrašymo iš ligoninės ambulatorinių apsilankymų dažnis turėtų būti didesnis, be to, jis turėtų būti individualiai moderuojamas pagal kiekvieno paciento patiriamo streso lygį (Lehman ir kt., 2004) (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*).
- Svarbu maksimizuoti somatinę psichoze ir depresija sergančiųjų gydymą ir tiesiogiai mažinti pacientų polinkį į savižudybę empatija bei palaikymu (Lehman ir kt., 2004) (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*).
- Įrodyta, kad ir PKA, ir AKA yra veiksmingi mažinant polinkį į savižudybę (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*), nors reikia atsižvelgti į kelis nesutapimus tarp skirtingų tyrimų rezultatų. Ypač didelį dėmesį reikėtų skirti motoriniams nepageidaujamiems reiškiniais ir akatizijai, kurie turi būti stebimi.
- Daugiausia įrodymų, patvirtinančių savižudiškų minčių ir savižudybių dažnio sumažėjimą siejama su klozapinu. Jo skyrimą reikėtų apsvaistyti, jei yra ryški, nuolat didėjanti savižudybės rizika (*Įrodymų kategorija B, Rekomendacijų lygis 3*).
- Pasireiškus nuotaikos sutrikimų simptomams, savižudybės prevencijai gali būti skiriamas litis (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*).
- Esant depresijos simptomams, polinkiui į savižudybę mažinti gali būti skiriami antidepresantai, kombinuoti su itin aktyviu suicidinių intencijų monitoringu, taigi, rūpinantis galimu vidinės įtampos padidėjimu dar prieš mažėjant depresiškai nuotakai (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*) (žiūrėti aukščiau).

SUTRIKIMAI, SUKELIAMI PSICHOAKTYVIŲ MEDŽIAGŲ VARTOJIMO (4 LENTELĖ)

Piktnaudžiavimas ir priklausomybė alkoholiui ir psichotropinėms medžiagoms

Piktnaudžiavimas alkoholiu ir kitomis psichoaktyviosiomis medžiagomis tarp sergančiųjų šizofrenija yra labai dažnas, dažniausiai tai yra komorbidiškas būklės sergantiems šizofrenija. Nustatytas piktnaudžiavimo ir priklausomybės nuo psichoaktyviųjų medžiagų dažnis tarp sergančiųjų šizofrenija svyruoja tarp 15 ir 65 proc., priklausomai nuo medžiagos tipo (Kovaszny ir kt., 1997; Buckley ir kt., 2009). Vieno Genomic Psychiatry Cohort tyrimo, kuriame dalyvavo 9142 pacientai, sergantys sunkiu psichoziniu sutrikimu (šizofrenija, bipoliniu sutrikimu su psichozės simptomais ir šizoafektiniu sutrikimu), ir kontrolinė grupė – 10195 asmenų, parodė, kad pacientai,

turintys sunkių psichozinių sutrikimų turi padidėjusią riziką rūkymui, didelio kiekio alkoholio vartojimui, marihuaną ir rekreacinių narkotikų vartojimui (Hartz ir kt., 2014).

Komorbidiškas psichoaktyviųjų medžiagų vartojimas (KPAMV) yra siejamas su dažnesne ir ilgesne hospitalizacija bei kitais neigiamais veiksniais, įskaitant didesnę atkryčių dažnį netgi tarp pirmą epizodą patyrusių pacientų, didesnę nebendradarbiavimo dažnį, didesnę motorinių nepageidaujamų reiškinų dažnį gydymo metu, didesnę nedarbo, benamystės, nusikalstamumo, įkalinimo, savižudybės ir ŽIV infekcijos paplitimą ((Mueser ir kt., 1990; Soyka ir kt., 1993; Drake ir kt., 2001; Hunt ir kt. 2002; Lacro ir kt. 2002; Wobrock ir kt., 2008). Neskaitant legalių medžiagų, tokių kaip, tabakas ir alkoholis dažniausia nelegali medžiaga, kuria piktnaudžiauja sergantieji šizofrenija yra kanapės, kurios yra laikomos svarbiu šizofrenijos rizikos veiksniu (pvz., Martinotti ir kt., 2012; Radhakrishnan ir kt. 2014).

Piktnaudžiavimas arba priklausomybė psichoaktyviomis medžiagomis dažnai lieka neatpažintos ir sistemiskai neįvertintos, ypač jei toks pacientas matomas ūminės psichozės būsenos. Kadangi pačių pacientų pateikti duomenys gali būti nepatikimi, turėtų būti ieškoma patvirtinančių įrodymų iš visų įmanomų šaltinių, taip pat ir laboratorinių tyrimų (pvz., kepenų fermentų, transferino be karbohidrato, kraujo formulės ir vidutinio eritrocitų tūrio) bei vaistų patikros (šlapime ir kraujyje). Piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis poveikis šizofrenijos simptomams įvairus ir tai sunkina diferencijavimą su simptomais, susijusiais su piktnaudžiavimu psichoaktyviomis medžiagomis ir susijusiais su funkcinė psichoze (Lehman ir kt., 2004). Klinikinėje praktikoje šeimos narių ir draugų suteikta informacija gali padėti nustatyti komorbidiškas piktnaudžiavimą psichoaktyviomis medžiagomis. Be to, specifinės apklausos (pavyzdžiui, sutrikimų, atsiradusių dėl alkoholio vartojimo, nustatymo testas (AUDIT) arba Dartmouth Gyvenimo būdo įvertinimo instrumentas) galėtų suteikti vertingos informacijos (Lehman ir kt., 2004). Piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis gali turėti įtakos haliucinacijų, paranoidinių simptomų ir nerimo sustiprėjimui pacientams dar iki susergant šizofrenija (pvz., Dixon ir kt., 1991). Kai kuriais atvejais gali būti ypač sudėtinga atskirti šizofreniją nuo psichoaktyviųjų medžiagų sukeltos psichozės, tokiu atveju nustatyti aiškias priežastis padėtų tik ilgalaikė stebėseną abstinencijos sąlygomis.

Psichosocialinis gydymas

Ši dalis iš dalies perimta iš paskutinės šių WFSBP gairių (Falkai ir kt., 2005). Esminis požiūris, skiriant gydymą asmenims, patiriantiems dvigubą sutrikimą, integruotas piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis ir šizofrenijos gydymas (Ridgely ir kt., 1996; Drake ir kt., 2000, 2001; Murthy ir kt., 2012). Kaip anksčiau išsamiai aprašyta (Falkai ir kt., 2005), tarpdisciplininių komandų, turinčių patirtį gydant šizofreniją ir priklausomybės ligas, rekomenduojamos skirtingos psichosocialinio gydymo programos suteikia šią integraciją. Į šį gydymo būdą įeina:

- išsamus informavimas, atvejų valdymas, šeimos intervencijos, tinkamų gyvenimo sąlygų užtikrinimas, reabilitacija ir psichofarmakoterapija;
- laipsniškas motyvacinis priėjimas prie pacientų, kurie neigia priklausomybės ligų gydymo poreikį;

Gydymo rekomendacijos

4 lentelė. Rekomendacijos dėl komorbidinių psichoaktyviųjų medžiagų skyrimo sergantiems šizofrenija

Intervencija, vaistas, diagnostika	Įrodymų kategorija ^a	Rekomendacija ^b
Detalus psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo įvertinimas	GCP	-
Specifinės psichosocialinės intervencijos dėl dvigubos diagnozės šizofrenijos ir medžiagų vartojimo sutrikimo ¹	C3	4
Specifinės psichosocialinės intervencijos su motyvacinio ir elgesio komponentu dėl dvigubos diagnozės šizofrenijos ir priklausomybės nuo alkoholio ²	B	3
Specifinės psichosocialinės intervencijos šizofrenija sergantiems pacientams su komorbidine priklausomybe nuo tabako	C3	4
<i>Alkoholis</i>		
Klozapinas esant dvigubai diagnozei – šizofrenijos ir priklausomybės nuo alkoholio	B	3
Antipsichotikai kaip grupė esant dvigubai diagnozei – šizofrenijos ir priklausomybės nuo alkoholio	C3	4
Akamprosatas pacientams su dviguba diagnoze – šizofrenijos ir priklausomybės nuo alkoholio	C2	4
Naltrexonas pacientams su dviguba diagnoze – šizofrenijos ir priklausomybės nuo alkoholio	B	4
Kiti		
Klozapinas pacientams su dviguba diagnoze – šizofrenijos ir kitų medžiagų vartojimo sutrikimus	C3	4
Antipsichoziniai vaistai kaip grupė dvigubai diagnozei – šizofrenijos ir priklausomybės nuo kokaino	B	3
Prailginto veikimo injekuojamieji antipsichoziniai vaistai esant dvigubai šizofrenijos ir medžiagų vartojimo sutrikimo diagnozei dėl sumažėjusio bendradarbiavimo	C3	4
<i>Tabakas</i>		
Pradėti mesti rūkyti tik pacientams, kuriems psichopatologija stabili	GCP	-
Nikotino pakaitinė terapija	B	3
Bupropionas papildomai	B	3
Vareniclinas papildomai	D	5

^aĮrodymų kategorija: įrodymų kategorija, čia: A = patikimi kontroliuojamųjų tyrimų įrodymai (žiūr. 1 lentelę)

^bSaugumo įvertinimas = rekomendacijų klasė, parengta remiantis iš įrodymų lygiu ir papildomais saugumo, toleravimo ir sąveikos potencialo aspektais. GCP – geroji klinikinė praktika.

¹Bendrosios rekomendacijos gairėse šioms specifinėms intervencijoms yra pozityvios. Visgi reikia atsižvelgti į naujus tyrimus, kur gauti neigiami rezultatai, ir intervencijų skirtumus.

²Psichosocialinių intervencijų naudingumas pacientams, kuriems nustatyta dviguba diagnozė – šizofrenijos ir priklausomybės nuo alkoholio yra nuoseklesnis, lyginant su kitų medžiagų vartojimo sutrikimais

- elgesio intervencijos tiems, kurie bando pasiekti arba išlaikyti abstinenciją;
- kognityvinės elgesio terapijos elementai.

Pakanka įrodymų, kad kompleksinės gydymo programos su motyvaciniais elementais, psichoedukacija ir kognityvinės-elgesio terapijos elementais, padedančios išvengti tiesioginės konfrontacijos, gali būti efektyvios mažinant ne tik piktnaudžiavimą psichoaktyviosiomis medžiagomis, bet ir psichozinių dekomensacijų dažnį bei sunkumą (Addington ir kt., 1998; Herman ir kt., 2000; Barrowclough ir kt., 2001; Drake ir kt., 2001; Hellerstein ir kt., 2001; Baker ir kt., 2002). Papildomų įrodymų pateikė naujas atviras, bet ne atsitiktinės imties tyrimas. Jame buvo lyginama integruota (N=85) ir įprasta (N=35) gydymo programos, taikytos sergantiesiems šizofrenija su komorbidiniu piktnaudžiavimu psichoaktyviosiomis medžiagomis. Integruoto gydymo programa buvo perimta iš Drake ir kt. (2004). Analizė parodė, kad ši intervencija sukėlė pagerėjimą skirtingose šizofrenijos simptomų grupėse, be to, po 3 mėn. nustatytas stebėtas suvartojamo psichoaktyviųjų medžiagų kiekio sumažėjimas. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad dauguma pagerėjimų išliko daugiau nei 12 mėn. (Morrens ir kt., 2011).

Vis dėlto naujuose plataus profilio tyrimuose šiomis bendrosiomis rekomendacijomis abejojama. Gerai organizuotame tyrime, kuriame buvo remiamasi CONSORT gairėmis nefarmakologiniams tyrimams, buvo lyginami specifinių intervencijų (N=164; 26 terapijos sesijos per 12 mėn., motyvaciniai pokalbiai, kognityvinės elgesio terapijos

elementai) (Barrowclough ir kt., 2009) veiksmingumas ir įprastos priežiūros veiksmingumas pacientams (N=163), sergantiems šizofrenija arba šizofreniforminiu, šizoafektiniu sutrikimu su komorbidiniu piktnaudžiavimu psichoaktyviosiomis medžiagomis (Barrowclough ir kt., 2010). Šiame tyrime pirminė baigtis (mirtis nuo bet kokios priežasties arba patekimas į ligoninę per 12 mėn. nuo gydymo pabaigos) nesiskyrė tarp tiriamųjų grupių. Antrinės baigtys, tokios kaip piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis pasekmių suvokimas, ir klinikinės išeitys tarp tiriamųjų grupių taip pat nesiskyrė. Vis dėlto intervencijų poveikis buvo reikšmingas mažinant piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis dažnį (per vieną medžiagos vartojimo dieną) ir didesniai pasirengimui pokyčiams po 12 mėn. (Barrowclough ir kt., 2010). Šie duomenys atitinka ankstesnius daugiausia neigiamus kito tyrimo rezultatus, lyginant motyvacinių pokalbių, kognityvinės elgesio terapijos (N=65) ir įprastinio gydymo (N=65) veiksmingumą psichoze sergantiems pacientams, per pastarąjį mėnesį rizikingai piktnaudžiavusiems alkoholiu, kanapėmis ir (ar) amfetaminu (Baker ir kt., 2006). Neseniai publikuotame viengubai aklame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 110 pacientų, kuriems neseniai sustiprėjo psichoze, su komorbidiniu kanapių vartojimu, dar kartą palyginti motyvaciniai interviu bei kognityvinė elgesio terapija su įprasta klinicine priežiūra, tačiau nenustatyta intervencijų pranašumo suvartojamų kanapių kiekio arba klinikinų parametų atžvilgiu (Barrowclough ir kt., 2014).

Naujai pasirodžiusioje „Cochrane“ apžvalgoje, į kurią

buvo įtraukti 32 atsitiktinės atrankos kontroliuojamieji tyrimai, siekta išsiaiškinti, ar psichosocialinės intervencijos dėl piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis turi pranašumą prieš standartinę žmonių, sergančių sunkiais psichikos sutrikimais, priežiūrą, tačiau intervencijų pranašumo nenustatyta (Hunt ir kt., 2013). Pranašumas pastebėtas tik abstinencijos (1 AAKT) atveju. Apibendrinus šioje „Cochrane“ apžvalgoje abejojama specifinės intervencijos šia indikacija veiksmingumu. Lyginant tyrimus (ypač rengiant metaanalizes), kyla tokių problemų kaip intervencijų heterogeniškumas, sąlyginai mažos imtys (ne naujų tyrimų), skirtinga stebėsenos trukmė po intervencijų ir skirtumai tarp vartotų medžiagų. Panašu, kad ankstesni tyrimai įtraukė daugiau pacientų, piktnaudžiaujančių alkoholiu, kai tuo tarpu naujuose tyrimuose dažnesnis yra kanapių vartojimas. Tai galėtų paaiškinti specifinių intervencijų poveikį. Deja, yra tik riboti įrodymai, kad specifinės intervencijos turi poveikį skirtingiems baigčių parametrams šizofrenija sergantiems pacientams, esant komorbidiniam piktnaudžiavimui psichoaktyviosiomis medžiagomis (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*). Tačiau pavienių tyrimų rezultatai teikia vilčių, ypač daug duomenų rekomenduoti specifines intervencijas komorbidiniam piktnaudžiavimui alkoholiu, priklausomiems nuo jo (*Įrodymų kategorija B, Rekomendacijų lygis 3*). Visgi kanapių piktnaudžiavimui, priklausomybei nėra patikimais įrodymais pagrįstų specifinių intervencijų. APA gairės (Lehman ir kt., 2004), APA Stebėsenos gairės (Dixon ir kt., 2009) ir PORT gairės (Kreyenbuhl ir kt., 2010) rekomenduoja specifines intervencijas su motyvaciniais ir elgesio komponentais pacientams, sergantiems šizofrenija su komorbidiniu piktnaudžiavimu psichoaktyviosiomis medžiagomis.

Farmakologinis gydymas

Komorbidinio piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis farmakologinio gydymo rekomendacijos pacientams, sergantiems šizofrenija, galėtų būti padalytos į šias rekomendacijas:

1. Specifinis antipsichozinis gydymas šioje populiacijoje, siekiant pagerinti psichopatologiją.
2. Specifinis gydymas komorbidiniam piktnaudžiavimui psichoaktyviosiomis medžiagomis (pvz., alkoholiu, tabaku, nelegaliomis medžiagomis).

Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad dauguma antipsichozinio gydymo tyrimų neįtraukė pacientų, kurie turi komorbidinį piktnaudžiavimą psichoaktyviosiomis medžiagomis, priklausomybę. Apskritai reikėtų vengti antipsichozinių vaistų, turinčių stiprų anticholinerginį nepageidaujamą poveikį, nes medžiagų, kuriomis piktnaudžiaujama, anticholinerginis veikimas, kaip pasekmė, gali būti sustiprėjęs. Papildomi pozityvūs simptomai, sukelti piktnaudžiaujant psichoaktyviosiomis medžiagomis, dažniausiai išnyksta jų nebevartojant. Taigi, šizofrenija sergantiems pacientams su komorbidiniu piktnaudžiavimu psichoaktyviomis medžiagomis nereikia didesnės antipsichozinių vaistų dozės (Iris, 1990; Vilkins, 1997; Lehman ir kt., 2004; Falkai ir kt., 2005). Reikia informuoti pacientus, kad tokie nepageidaujami poveikiai, kaip, sedacija ir galvos svaigimas gali būti ryškesni, kai antipsichoziniai vaistai vartojami kartu su visomis legalių ir nelegalių medžiagų rūšimis (Lehman ir kt., 2004).

Antipsichoziniai vaistai

Deja, visi atlikti tyrimai apie antipsichozinį šizofrenijos ir komorbidinio piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis gydymą yra mažų imčių. Paskutinėje WFSBP gairių (Falkai ir kt., 2005) versijoje buvo pateikti neapibendrinti duomenys iš atvirų tyrimų ir pavienių klinikinių atvejų, rodančių, kad gydymas flupentiksolio dekanatu sumažino alkoholio vartojimą bei potraukį, kartu nežymiai pagerindamas psichopatologiją sergantiems šizofrenija su dviguba diagnoze (Soyka ir kt., 1995; Soyka ir kt., 2003). Vis dėlto viename tyrime su 281 pacientu, turinčiu stiprią priklausomybę alkoholiui, flupentiksolio dekanatas lygintas su placebo ir nustatyta daugiau atkryčių placebo grupėje (Wiesbeck ir kt., 2001). Ir psichopatologinės būklės, ir piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis (alkoholiu, kokainu, marihuana, benzodiazepiniais ir amfetaminiais) rodiklių pagerėjimas nustatytas kituose dviejuose tyrimuose, aptartuose ankstesnėje šių gairių versijoje (Falkai ir kt., 2005).

2005 m. padaryta išvada, kad daugiausia įrodymų, jog klozapinas yra tinkamiausias vaistas gydyti sergančiuosius šizofrenija ir komorbidiniu piktnaudžiavimu priklausomybę sukeliančiomis medžiagomis. Dauguma klinikinių atvejų gydymui ir momentinio stebėjimo tyrimų įrodė, kad klozapinas sumažino psichoaktyviųjų medžiagų vartojimą ir šizofrenijos simptomų pagerėjimą. Be to, pateikėme ribotą kiekį įrodymų dėl risperidono, olanzapino ir triciklių antidepresantų veiksmingumo mažinant suvartojamų psichoaktyviųjų medžiagų kiekį bei vartojimo dažnį šizofrenija sergantiems pacientams su komorbidiniu piktnaudžiavimu psichoaktyviosiomis medžiagomis (Falkai ir kt., 2005).

Nuo 2005 m. buvo publikuotos trys sisteminės apžvalgos, kuriuose specifiskai nagrinėti antipsichozinių vaistų tyrimai, kuriuose dalyvavo šizofrenija sergantys pacientai, turintys dvigubą diagnozę (Wobrock ir kt., 2008; Zhornitsky ir kt., 2010; Kelly ir kt., 2012). Zhornitsky ir jo bendradarbiai identifikavo 43 tyrimus, iš kurių 23 įtraukė pacientus su gretutine psichoze (10 atvejo-kontrolės tyrimų ir 13 atsitiktinės atrankos). Neįtraukus tyrimų su pacientais, turinčiais bipolinį sutrikimą, ir tyrimų, besigilinančių į priklausomybę nuo tabako, šioje apžvalgoje nustatyti tik penki AAKT, kuriuose dalyvavo šizofrenija sergantys pacientai, su komorbidiniu piktnaudžiavimu stimuliantais, kanapėmis ir alkoholiu (Zhornitsky ir kt., 2010). Pagrindiniai šios apžvalgos duomenys gali būti apibendrinti taip:

- klozapino vartojimas yra pagrįstas patikimais įrodytas kaip mažinantis alkoholio vartojimą šizofrenija sergantiems pacientams, su komorbidiniu piktnaudžiavimu alkoholiu;
- nepakanka įrodymų, kad klozapinas mažina kanapių vartojimą jomis piktnaudžiaujantiems šizofrenija sergantiems pacientams;
- kiti AKAV (kvetiapinas, olanzapinas ir risperidonas) gali lemti pagerėjimą alkoholio (ir kanapių) piktnaudžiavimo atveju;
- AKAV veiksmingumas asmenims, turintiems priklausomybę stimuliantams, pagal teigiamų ir neigiamų tyrimų duomenis neaiškus.

Kelly ir kt. 2012 m. apžvalgoje pateikiama viena antrinė analizė, gauta atlikus AAKT su pirmą šizofrenijos epizodą patyrusiais pacientais. Joje nenustatyta jokio skirtumo tarp olanzapino ir risperidono poveikio mažinant potraukį

kanapių vartojimui tarp pacientų, turinčių ilgalaikį psichikos sutrikimą dėl piktnaudžiavimo kanapėmis (Sevy ir kt., 2011). Naujesniame pilotiniame AAKT (N=30) pacientai, sergantys šizofrenija ir piktnaudžiaujantys kanapėmis arba priklausomi nuo jų, buvo gydomi arba ziprasidonu, arba klopazinu ir stebėti iki 12 mėn. Abiejose grupėse kanapių vartojimas sumažėjo, nors gydymas klopazinu buvo siejamas su mažiau pozityvių simptomų, tačiau jį vartojant pasireiškė daugiau nepageidaujamų reiškinių bei pastebėtas blogesnis bendradarbiavimas gydymo metu (Schnell ir kt., 2014). Apie leidžiamus, prailginto veikimo AKAV yra vienas atviras, aklas AAKT, kuriame lyginamas 6 mėn. trukmės gydymas risperidono mikrosferomis (47,2 mg/2 sav.) ir zuklopentiksolio dekanatu (200 mg/3 sav.), kuriame dalyvavo 115 pacientų, sergančių šizofrenija ir piktnaudžiaujantys arba priklausomi nuo alkoholio arba kitų psichoaktyviųjų medžiagų (Rubio ir kt., 2006). Pacientų, gydytų risperidono mikrosferomis grupėje pastebėta reikšmingai mažiau teigiamų šlapimo testų, ilgesnis laikas iki atkryčio dėl nelegalių medžiagų vartojimo ir ryškus pagerėjimas pozityvių, negatyvių, bendrųjų ir bendroje simptomų sunkumo PANSS skalėje, o gydymas zuklopentiksolio dekanatu buvo siejamas su daugiau motorinių nepageidaujamų reiškinių (Rubio ir kt., 2006). Pakartotinė ilgalaikio atsitiktinės atrankos tyrimo su šizofrenija sergančiais pacientais analizė parodė, kad baltosios rasės pacientams veiksmingesni prailginto veikimo injekuojamieji (PVIA) (risperidono mikrosferos) nei kitų grupių vaistai (geriamieji antipsichoziniai vaistai pagal psichiatro paskyrimą) psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo baigtims (Leatherman ir kt., 2014), o tai rodo gydymo PVIA naudą šioje specifinėje populiacijoje.

Be to, kitos studijos rodo, kad tiek PKA (haloperidolis), tiek AKA (olanzapinas, risperidonas, kvetiapinas) gali būti veiksmingi mažinant potraukį vartoti kokainą šizofrenija sergantiems pacientams su komorbidiniu piktnaudžiavimu (Smelson ir kt., 2002, 2006; Tsuang ir kt., 2002; Weisman, 2003; Sayers ir kt., 2005).

APIBENDRINANTYS TEIGINIAI

- Klopazinas yra veiksmingas mažinant potraukį psichoaktyviosioms medžiagoms pacientams, turintiems dvigubą diagnozę: šizofrenija ir alkoholio (*Irodymų kategorija B, rekomendacijų lygis 3*) bei kitų psichoaktyviųjų medžiagų (*Irodymų kategorija C3, rekomendacijų lygis 4*) vartojimo sutrikimas. Taip pat reikia atsižvelgti į tai, kad dėl nepakankamo bendradarbiavimo šioje pacientų grupėje ilgas pradinis klopazino titravimo periodas, pradedant gydymą, gali riboti klopazino vartojimą. Reikia būti ypač dėmesingiems, nes pacientams, turintiems alkoholio vartojimo sutrikimą, yra hemopoetinės sistemos ligų rizika (pvz., makrolitinė anemija, taip pat pancitopenija) arba kaulų čiulpų supresija, o tai gali didinti klopazino indukuotos agranulocitozės riziką. Be to, komorbidinis piktnaudžiavimas alkoholiu gali sustiprinti klopazino kardiotoksiškumą.
- Kai kurie antipsichotiziniai vaistai pasirodė veiksmingi pacientams, turintiems dvigubą šizofrenijos ir alkoholio vartojimo sutrikimų diagnozę (*Irodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*), mažinant psichoaktyviųjų medžiagų suvartojimą ir potraukį.

- Riboti teigiami įrodymai apie kitų antipsichozinių vaistų (PKA ir AKA) poveikį mažinant kokaino vartojimą ir potraukį šizofrenija sergantiems pacientams, turintiems kokaino vartojimo sutrikimą (*Irodymų kategorija B, rekomendacijų lygis 3*).
- Išlieka prieštaringi duomenys apie AKA pranašumą prieš PKA, mažinant suvartotų psichoaktyviųjų medžiagų kiekį ir potraukį (*Irodymų kategorija C3, rekomendacijų lygis 4*).
- Dėl nepakankamo bendradarbiavimo pacientų grupėje su dviguba diagnoze naudingiau skirti ilgo veikimo injekuojamus antipsichotikus (*Irodymų kategorija C3, rekomendacijų lygis 4*).

Potraukį mažinamieji vaistai

Yra nedaug duomenų apie potraukį mažinamuosius vaistus, komorbidinei priklausomybei nuo alkoholio gydyti pacientus, sergančius šizofrenija. Viena atvejo analizė (74 metų šizofrenija serganti moteris) nustatė akamprosato naudingumą pacientams su dviguba diagnoze: šizofrenijos ir priklausomybe nuo alkoholio (Tek ir kt., 2008). ClinicalTrials.gov aprašo vieną dviejų savaitių trukmės, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą (NCT00463346, numatomas imties dydis =30), kuris tiria papildomo gydymo akamprosatu veiksmingumą gydant šizofrenija sergančius pacientus, turinčius komorbidinę priklausomybę nuo alkoholio. ClinicalTrials.gov nurodyti du tyrimai, kuriuose tiriama naltreksono veiksmingumas. Abu tyrimai (NCT00453609; NCT00145847) baigti, bet rezultatai dar neskelbti. Pilotiniame AAKT (N=31) papildomas gydymas naltreksonu lėmė reikšmingą girtavimo dienų sumažėjimą, sunkaus girtavimo dienų (>5 gėrimai) sumažėjimą ir sumažėjusį potraukį alkoholiui, lyginant su placebo, tuo tarpu nerasta jokių psichopatologinių skirtumų tarp grupių (Petrakis ir kt., 2004). Viena atvejo analizė, kurioje aprašomas šizofrenija sergantis pacientas su dviguba diagnoze, parodė sumažėjusį potraukį alkoholiui ir psichoaktyviųjų medžiagų suvartojamo kiekio sumažėjimą po gydymo baklofenu (Agabio ir kt., 2007).

Kitos medžiagos

Keleto ankstesnių tyrimų rezultatai rodo, kad triciklinis antidepresantas desipraminas, vartojamas kartu su antipsichoziniais vaistais, gali sumažinti potraukį kokainui (Ziedonis ir kt., 1992) ir jo vartojimą (Wilkins, 1997) nuo kokaino priklausomiems pacientams, sergantiems šizofrenija. Papildomas imipramino skyrimas disforiškiems šizofrenija sergantiems pacientams, su komorbidiniu piktnaudžiavimu kokainu ir kanapėmis, buvo siejamas su sumažėjusiu kokaino, bet ne kanapių vartojimu, tuo tarpu vienam pacientui depresijos simptomai nepagerėjo, o psichoziniai simptomai net pablogėjo (Siris ir kt., 1993). Atvejų aprašymų serijoje, kai vaistams atsparia gydymui šizofrenija sergantys pacientai su komorbidiniu alkoholio vartojimo sutrikimu buvo gydomi lamotrigino ir klopazino deriniu, nustatytas reikšmingas alkoholio suvartojimo ir potraukio sumažėjimas (Kalyoncu ir kt., 2005). Vis dėlto, dėl anticholinerginių poveikių gydymas tricikliniais antidepresantais neturėtų būti pradedamas, kol nebaigtas detoksikacijos procesas. Kiti galimi nepageidaujami gydymo tricikliniais antidepresantais poveikiai yra hipertenzinių krizių provokavimas, kai greta vartojamas psichoaktyviosios medžiagos, turinčios adrenerginį veikimą (Falkai ir kt., 2005). Taigi, esant mažai įrodymų, negalima

rekomenduoti triciklinių antidepresantų šizofrenija sergantiems pacientams, priklausomiems nuo kokaino, siekiant sumažinti kokaino vartojimą, skirti triciklinius antidepresantus šizofrenija sergantiems pacientams, su komorbidiniu piktnaudžiavimu psichoaktyviomis medžiagomis.

PRIKLAUSOMYBĖ TABAKUI

Rūkymo dažnis tarp sergančiųjų šizofrenija siekia iki 90 proc., ir daugelio tyrimų nustatytas biologinis ryšys tarp priklausomybės nuo tabako ir šizofrenijos (Dome ir kt., 2010; D'Souza ir kt., 2012). Turint omenyje, kad rūkymas turi įtakos metabolinio sindromo, širdies ir kraujagyslių sistemos ir kitų somatinių ligų pasireiškimui, nieko keista, kad šizofrenija sergantys pacientai turi didesnę šių komorbidinių somatinių sutrikimų riziką (De Hert ir kt., 2011; Hasan ir kt., 2013), taigi, priklausomybės nuo tabako gydymui skiriama vis daugiau dėmesio. Tuo tarpu APA pareiškė, kad rūkymo nutraukimas yra esminis sveikatos iššūkis individams, sergantiems šizofrenija (Dixon ir kt., 2009).

2009 m. publikuotose APA gairėse: Šizofrenija sergančių pacientų praktinėse gydymo gairėse (Dixon ir kt., 2009), kurios paremtos keliais atsitiktinės atrankos, placebo-kontroliuojamais tyrimais, rekomenduojama skirti bupropioną, bupropiono ir nikotino pakaitinę terapiją arba bupropiono ir kognityvinės elgesio terapijos derinį rūkymui mažinti šizofrenija sergantiems pacientams. Visgi autoriai siūlo platesnį farmakologinį gydymą, siekiant sumažinti rūkymo paplitimą, nes cituotų tyrimų autoriai pranešė apie daugiau atkryčių, baigus tyrimus (Dixon ir kt., 2009). PORT gairėse (Buchanan ir kt., 2010; Kreyenbuhl ir kt., 2010) taip pat rekomenduojama skirti bupropioną su pakaitine nikotino terapija ar be jos, kartu skiriant psichosocialinę intervenciją šizofrenija sergantiems pacientams, norintiems mesti rūkyti arba sumažinti surūkomo tabako kiekį. Europos psichiatrijos asociacijos (EPA) Priklausomybės nuo tabako vadove ir rūkymo metimo strategijose, skirtose žmonėms, sergantiems psichikos liga (Rüther ir kt., 2014), priklausomybė nuo tabako gydymui šizofrenija sergantiems pacientams rekomenduojama skirti psichosocialinę intervenciją, pakaitinę nikotino terapiją, bupropioną ir varenikliną. Vienoje naujoje „Cochrane“ metaanalizėje vertintos skirtingos intervencijos, padedančios mesti rūkyti arba mažinti surūkomo tabako kiekį tarp sergančiųjų šizofrenija. Autoriai įtraukė 34 tyrimus, iš kurių septyniuose buvo lyginami bupropionas ir placebo, dviejuose – vareniklinas ir placebo (Tsoi ir kt., 2013). Ši „Cochrane“ apžvalga parodė, kad bupropionas mažina rūkymo paplitimą tarp šizofrenija sergančių pacientų nesunkindamas psichopatologijos. Be to, vareniklinas taip pat turi teigiamą poveikį padedant mesti rūkyti šizofrenija sergantiems pacientams, tačiau autoriai išreiškia aiškų susirūpinimą, kad neįmanoma išvengti psichiatriinių nepageidaujamų poveikių (Tsoi ir kt., 2013). Į papildytą sistemine apžvalgą ir metaanalizę buvo įtraukti šeši tyrimai tik su sergančiais šizofrenija ir vienas tyrimas su sergančiais šizofrenija ir bipoliniu sutrikimu, kuriame buvo vertinamas vareniklino veiksmingumas ir saugumas mažinant rūkymo paplitimą tarp šizofrenija sergančių pacientų lyginant su placebo. Nepaisant keleto teigiamų rezultatų gavusių šaltinių, šioje metaanalizėje (septyni tyrimai, viso 352 šizofrenija sergantys pacientai) nenustatyta papildomos terapijos vareniklinu pranašumo prieš

placebą metant rūkyti tarp sergančiųjų šizofrenija (Kishi ir kt., 2014). Be to, autoriai nenustatė didesnės suicidinių ketinimų ir depresijos rizikos varineklino grupėje lyginant su placebo, o tai patvirtina gerą vareniklino toleravimą (Kishi ir kt., 2014). Visa tai patvirtina ankstesnius duomenis apie šio vaisto saugumą aprašytą vienoje sisteminėje apžvalgoje (Cerimele ir kt., 2012). Be to, viename mažame dvigubai aklame atsitiktinės atrankos klinikiniam tyrime lygintas alosterinis nikotino acetilcholininių moduliatorių galantaminas (N=18) ir placebo (N=25), tačiau jokio poveikio metimui rūkyti tarp sergančiųjų šizofrenija nenustatyta (Kelly ir kt., 2008).

PAGRINDINIAI TEIGINIAI APIE METIMĄ RŪKYTI

- Metimo rūkyti procesas turėtų būti pradedamas tik stabilios būklės šizofrenija sergantiems pacientams, bet ne ūminės ligos fazės metu (*geroji klinikinė praktika*).
- Pakaitinė nikotino terapija gali būti rekomenduojama, nes tam pakanka patikimų įrodymų (*Įrodymų kategorija B, Rekomendacijų lygis 3*): turėtų būti atsižvelgta į tai, kad EPA gairėse pakaitinė nikotino terapija rekomenduojama kaip pirmojo pasirinkimo gydymas visiems rūkantiesiems.
- Nors nepakanka duomenų apie kognityvines ir kitas psichosocialines intervencijas, šių intervencijų taikymas turėtų būti svarstomas visiems šizofrenija sergantiems pacientams, kurie nori sumažinti rūkymą arba mesti rūkyti (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*).
- Šizofrenija sergantiems pacientams, kurie nori rūkyti mažiau arba mesti rūkyti, turėtų būti pasiūlytas bupropionas (*Įrodymų kategorija B, Rekomendacijų lygis 3*); reikėtų atsižvelgti į potencialią papildomą epilepsijos slenksčio sumažėjimo riziką (turėtų būti atliekama kontrolinė EEG, ypač tais atvejais, kai gydymas derinamas su klozapinu).
- Nepakanka duomenų apie varenikliną, dėl neigiamos metaanalizės ir mažų imčių ankstesniuose tyrimuose negalima rekomenduoti šio vaisto, kol nėra didelės imties multicentrinis tyrimas (*Įrodymų kategorija D, Rekomendacijų lygis 5*).

NĖŠTUMAS IR MAITINIMAS KRŪTIMI

Priešingai nei kitos šių gairių dalys, būtent dalis apie nėštumą ir maitinimą krūtimi paremta tik kitų gairių ir sisteminių atvejų analizė apžvalgų duomenimis, nes kontroliuojamieji tyrimai, akivaizdu, yra negalimi. APA gairėse (Lehman ir kt., 2004) ir DGPPN gairėse (DGPPN, 2006) yra specifiniai, bet riboti skyriai apie šizofrenija sergančių pacientų nėštumą ir maitinimą krūtimi. Reikėtų atsiminti, kad šizofrenija sergančios moterys turi didesnę neplanuoto nėštumo ir akušerinių problemų riziką (Miller, 1997; Bennedsen, 1998). Vienas pavyzdys iš 2096 naujagimių, gimusių 1428 šizofrenija sergančios moterims ir 1555975 naujagimiams, gimę bendrojoje populiacijoje, parodė, kad moterys, sergančios šizofrenija, turi didesnę riziką pagimdyti negyvą arba neišnešiotą kūdikį, mažo svorio gestacinio amžiaus naujagimį, didesnė ir kūdikio mirties rizika (Nilsson ir kt., 2002). Vis dėlto po statistinio didelės rūkymo rizikos (du kartus dažniau nei bendrojoje populiacijoje) ir kitų motinos rizikos veiksnių vertinimo (vieniša motina, motinos amžius, didesnis nėštumų skaičius, motinos išsilavinimas, motinos kilmės šalis ir nėštumo sukeltos hipertenzinės ligos) nustatyta, kad rizika reikšmingai mažesnė (Nilsson ir kt., 2002). Tai patvirtina ankstesnių tyrimų ir apžvalgų rezultatus,

kurie rodo didesnę nėštumo komplikacijų riziką (Modrzewska, 1980; Sacker ir kt., 1996) ir rodo, kad komorbidiškumas ir kiti rizikos veiksniai turi reikšmingą nėštumo komplikacijų riziką šizofrenija sergančioms nėščiosioms (Bennedsen, 1998). Daugybė atvejo-kontrolės tyrimų (pvz., Byrne ir kt., 2007) patvirtino padidėjusią nėštumo komplikacijų riziką. Be to, viename tyrime buvo sulyginta negyvo kūdikio ar kūdikio mirties rizika tarp 2230 vaikų, gimusių šizofrenija sergančioms moterims, ir 123544 bendrosios populiacijos vaikų; taip pat įgimtų malformacijų rizika buvo sulyginta tarp 746 vaikų, gimusių šizofrenija sergančioms moterims ir 56106 bendrojoje populiacijoje gimusių vaikų (Bennedsen ir kt., 2001). Šio tyrimo rezultatai atskleidė, kad šizofrenija sergančios moteris turi didesnę riziką susilaukti naujagimio, kuriam bus ūminės kūdikio mirties sindromas arba įgimtos malformacijos, bet nenustatytas negyvagimių ar naujagimių mirčių dažnio skirtumas. Vis dėlto, autoriai pabrėžia, kad jų atradimai turi trūkumų, kadangi santykinė rizika yra vertinta neatsižvelgiant į tokius rizikos veiksnius, kaip rūkymas, piktnaudžiavimas kitomis medžiagomis, ar vaisto vartojimo būdą (Bennedsen ir kt., 2001). Neseniai išspausdintame prospektiniame kohortiniame tyrime buvo lyginta 561 nėščia moteris, vartojanti AKA, 284 nėščiosios, vartojančios PKA, ir 1122 nėščiosios, vartojančios vaistus, turinčius žinomą neigiamą poveikį vaisiui (Habermann ir kt., 2013). Visgi, didelių apsigimimų dažnis dėl AKA poveikio buvo didesnis lyginant su II kohorta (SR 2.17) (dažniausiai stebėti prieširdžių ir skilvelių pertvaros defektai). Be to, prenatalinis PKA poveikis buvo siejama su didesniu postnatalinių sutrikimų dažniu (21,6 proc.), lyginant su AKA poveikiu (15,6 proc.) ir lyginant su II kohorta (4,2 proc.). Galiausiai, priešlaikinis gimimas ir mažas kūdikio svoris buvo dažniau stebėti tarp vaikų, kurių motinos vartojo PKA (Habermann ir kt., 2013).

Apibendrinus, nenustatytas AKA teratogeniškumas, be to, negyvagimių arba kūdikių mirčių dažnis atitiko nustatytą kontrolinėje grupėje. PKA ir AKA grupėje stebėtas didesnis suminis savanoriško nėštumo nutraukimo dažnis, tačiau spontaninių abortų dažnis tarp visų trijų grupių nesiskyrė (Habermann ir kt., 2013). Kito naujo tyrimo duomenimis, iš 142 vaikų, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo antipsichotizinius vaistus, 18 proc. gimė anksčiau laiko, 43 proc. reikėjo specifinės ar intensyvios priežiūros, 37 proc. turėjo ūminį respiracinio distreso sindromą ir 15 proc. atvejų stebėti medžiagų nutraukimo reiškiniai (Kulkarni ir kt., 2014). Viename aprašomajame kohortiniame tyrime iš prospektyviai surinktos duomenų bazės buvo tiriamos 133 moterys, vartojusios AKA ir kitus psichotropinius vaistus, ir 133 žymėtos kontrolinės tiriamosios. Viso buvo 137 motinos-vaiko poros, kai vartota AKA monoterapija, ir 96, kai buvo skirtas gydymas daugiau nei vienu psichoaktyviu vaistu. Politerapija buvo siejama su reikšmingai didesniu moters kūno svoriu prieš nėštumą, daugiau komorbidiškos patologijos, dažniau gimdymo metu reikėjo naudoti pagalbines priemones, be to, dažniau gimė maži pagal gestacinį amžių naujagimiai (Sadowski ir kt., 2013). Naujagimiams, kurių motinoms nėštumo laikotarpiu taikyta polifarmakoterapija, pasitaikė daugiau komplikacijų (priešlaikinis gimimas, didesnis intensyvios priežiūros poreikis, daugiau įgimtų malformacijų ir naujagimio vystymosi defektų) nei tiems, kurių motinoms taikyta monoterapija (Sadowski ir kt., 2013). Šie radiniai

rodo, kad polifarmakoterapija, lyginant su monoterapija, lemia daugiau nėštumo komplikacijų motinai ir vaisiui. Kiekvienas farmakologinis gydymas (taigi ir antipsichozinis) nėštumo ir maitinimo krūtimi metu siejamas su didesne potencialia akušerinių, teratogeninių, neurofunkcinių ir neonatalinių komplikacijų grėsme (McCauley-Elsom ir kt., 2007). Kita vertus, negydyta motinos psichozė taip pat yra siejama su nėštumo komplikacijomis ir sunkumais rūpinantis savo vaiku po jo gimimo. Skirtingose sistemine ir literatūros apžvalgose detalai išanalizuotas antipsichotizinių vaistų, naudotų nėštumo laikotarpiu, poveikis motinai ir vaisiui (Einarson ir kt., 2009; Galbally ir kt., 2014). Šių apžvalgų rezultatai rodo, kad antipsichotizinių vaistų vartojimas nėštumo laikotarpiu lemia didesnę priešlaikinio gimimo, mažesnio ar didesnio nei normalus gimimo svorio, gestacinio diabeto, patologinių raumenų judesių riziką, tačiau pažymima, kad griežto specifinio ryšio su antipsichotikų vartojimu nerasta. Remiantis APA (Lehman ir kt., 2004) gairėmis, skiriant šizofrenija sergančiai nėščiajai ar kūdikį krūtimi maitinančiai moteriai antipsichozinį gydymą, reikia atsižvelgti į dvi problemas:

- įvairių psichotropinių vaistų (antipsichozinių) riziką vaisiui, naujagimiui ir krūtimi maitinamam kūdikiui.
- prenatalinės priežiūros adekvatumą.

Amerikos Pediatrų Akademija savo gairėse „Psichoaktyviųjų vaistų vartojimas nėštumo laikotarpiu bei galimi poveikiai vaisiui ir naujagimiui“ pažymėjo, kad psichiatrinį sutrikimų gydymui reikalinga farmakologinė terapija, kiekvieną sprendimą priimti reikia pasitarus su psichiatru ir akušeriu (Pediatrics, 2000).

Klinikinėje praktikoje reikia atsižvelgti į keturias pagrindines situacijas, kai gydymas antipsichoziniais vaistais skiriamas nėštumo arba maitinimo krūtimi laikotarpiu:

- Moterys, sergančios šizofrenija ir nuolat vartojančios antipsichozinius vaistus, kurios nori susilaukti vaikų.
- Moterys, sergančios šizofrenija ir nuolat vartojančios antipsichotinius vaistus, kurios pastoja.
- Moterys, kurioms pirmą kartą psichozė pasireiškia nėštumo laikotarpiu ar po gimdymo.
- Moterys, kurioms nėštumo laikotarpiu ar po gimdymo nustatomas psichozės atkrytis.

Vienoje sisteminėje apžvalgoje apibendrinti keturi skirtingi potencialūs rizikos veiksniai motinos-vaiko porai, siejami su motinos antipsichozinių vaistų vartojimu ankstyvojo arba vėlyvojo nėštumo laikotarpiu (Gentile, 2010):

- Didieji vaisiaus apsigimimai (struktūrinis teratogeniškumas).
- Perinatalinės komplikacijos (neonatalinis toksiškumas).
- Postnataliniai elgesio sutrikimai (elgesio toksiškumas).
- Gestacinės komplikacijos.

Be to, galimi vaiko raidos ir elgesio sutrikimai.

Bendrieji gydymo aspektai

Šis skyrius papildo ir išplečia bendrąsias kelių empirinių ir sisteminių apžvalgų bei keletą skirtingų gairių (Lehman ir kt., 2004; DGPPN, 2006; McCauley-Elsom ir kt., 2007; Galbally ir kt., 2010, 2014; Gentile, 2010; Seeman, 2013) rekomendacijas. Visos rekomendacijos paremtos šios srities ekspertų nuomone ir klinicine patirtimi (*Irodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*).

- Moterų, sergančių šizofrenija, nėštumo ir maitinimo krūtimi valdymą turėtų vykdyti multidisciplininė komanda, kurią sudaro psichiatrai, ginekologai, pediatrai ir akušerės, glaudžiai bendradarbiaudama su šeima. Rekomenduojama skirti ypatingą dėmesį tais atvejais, kai šeima negeba bendradarbiauti arba jai reikia socialinės pagalbos.
- Reikia kiek įmanoma labiau mažinti kitus potencialiai vaisiui žalingus veiksnius (pvz., komorbidinį piktnaudžiavimą psichoaktyviosiomis medžiagomis).
- Penki miligramai folatų per dieną turėtų būti skiriami 3 mėn. prieš pastojimą ir visą nėštumo laikotarpį.
- Svarbu informuoti visas pacientes ir jų partnerius apie antipsichozinių vaistų riziką ir privalumus nėštumo laikotarpiu bei maitinant krūtimi, ir, jei įmanoma, turėtų būti gautas raštiškas sutikimas. Be to, psichoedukacinio pokalbio metu turėtų būti aptartos atitinkamos pacienčių baimės dėl gydymo nėštumo laikotarpiu. Ypač išsamiai reikėtų paaiškinti santykinę teratogeniškumo ir kūdikių apsigimimų riziką be jokio gydymo, palyginus ją su santykinę riziką, vartojant antipsichoziniais vaistais.
- Nėštumas turėtų būti stebimas, ir visos motinos bei vaisiaus komplikacijos (pvz., gestacinis diabetas) turėtų būti dokumentuojamos. Į tai įeina periodiniai sveikatos patikrinimai, reguliarūs kraujo, glikemijos tyrimai, gliukozės tolerancijos testas (ypač kai skiriami tam tikri AKA, turintys nepalankų metabolinį poveikį) bei ultragarsiniai tyrimai.
- Jeigu motina atsisako gydymo, o psichozės simptomai kelia pavojų jos arba vaisiaus gyvybei, reikia apsvarstyti priverstinio gydymo galimybę, atsižvelgiant į vyraujančias etines normas ir vietinius įstatymus.
- Gimdymas turėtų vykti specializuotame centre, kuris turi patirties šioje srityje bei gali susisiekti su psichiatru ir pediatru bet kuriuo metu. Tokiuose centruose turėtų būti kūdikių intensyviosios terapijos skyriai, nes antipsichozinių vaistų vartojimas nėštumo laikotarpiu siejamas su įvairiomis ponatalinėmis komplikacijomis (kvėpavimo nepakankamumu, abstinencijos simptomais), taigi, gali prireikti intensyvios terapijos arba specialios slaugos.
- Po gimdymo, reikėtų skatinti gerą motinos ir vaiko ryšį, jei matomas poreikis, siūlyti psichosocialinę pagalbą.
- Ankstyvųjų ir vėlyvųjų komplikacijų rizika sąlyginai maža, todėl reikia stebėti vaikų, gimusių moterims, vartojančioms antipsichozinius vaistus, vystymąsi ir išsiaiškinti, ar neatsirado komplikacijų (pvz., ankstyvųjų komplikacijų, kaip respiracinio distreso sindromo, arba vėlyvųjų komplikacijų, kaip ankstyvo metabolinio sindromo arba vystymosi atsilikimo).
- Reikėtų vengti politerapijos, ypač su nuotaikos stabilizatoriais ir SSRI.

NĖŠČIŲJŲ IR KRŪTIMI MAITINANČIŲ MOTERŲ GYDYMAS ANTIPSICHOZINIAIS VAISTAIS

Rekomenduojant gydymą antipsichoziniais vaistais nėštumo laikotarpiu, reikia laikytis griežtesnio standarto nei įprastoje klinikinėje praktikoje. Kaip minėta anksčiau, dėl etinių priežasčių neatlikta kontroliuojamųjų psichotropinių vaistų rizikos nėštumo laikotarpiu vertinimo tyrimų (Lehman ir kt., 2004). Kaip teigiama „Cochrane“ sisteminėje

apžvalgoje, „dabartinės gairės ir klinikinė praktika, kai moterims su neafekciniais sutrikimais nėštumo laikotarpiu ir iškart po jo skiriami antipsichoziniai vaistai, nėra paremta įrodymais iš atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų tyrimų“ (Webb ir kt., 2004). Pabrėžtina, kad nuotaikos stabilizatoriai, tam tikri antidepresantai ir benzodiazepinai dažniau sukelia apsigimimus ir elgesio sutrikimus nei antipsichoziniai vaistai (Lehman ir kt., 2004). Apžvelgsime keletą bendrų gydymo antipsichoziniais vaistais nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiu aspektų (Lehman ir kt., 2004; DGPPN, 2006; Barnes ir kt., 2011) (*Įrodymų kategorija C3, Rekomendacijų lygis 4*):

- Jeigu nėra kontraindikacijų, pirmiausia reikėtų skirti antipsichozinius vaistus, kai žinoma, kad juos vartojant pasiekama pakankama šizofrenijos simptomų kontrolė.
- Jeigu įmanoma ir kliniškai toleruojama, antipsichozinio vaisto vartojimo pradžia turėtų būti nukelta į antrąjį arba trečiąjį trimestrą, nes didžiausia apsigimimų rizika yra pirmojo trimestro metu. Jeigu yra klinikinė indikacija, galima skirti antipsichozinius vaistus ir pirmojo trimestro metu, tačiau tuo atveju reikia įvertinti rizikos ir naudos santykį.
- Turėtų būti vartojama mažiausia veiksminga tam tikro antipsichozinio vaisto dozė vengiant derinių su kitais vaistais. Prieš pradėdant gydymą antipsichoziniais vaistais, reikėtų išbandyti visas psichosocialinio gydymo galimybes.
- Reikia įvertinti vaisto gydomąjį poveikį, įvertinti motinos metabolizmo pokyčius nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiu.
- Po aiškaus naudos ir rizikos įvertinimo, nerekomenduojama staiga nutraukti antipsichozinio vaisto, nes tai didina atkryčio riziką, taigi, ir nėštumo komplikacijų arba žalos vaisiui riziką.
- Rekomenduojama skirti geriamuosius vaistus, nes taip galima lanksčiai keisti dozavimo schemą. Tačiau moterų, kurių būseną stabili vartojant depo preparatus, gydymo į geriamuosius vaistus keisti nereikėtų.

Rekomendacijos (5 lentelė) specifiniams antipsichoziniams vaistams negali pasiekti aukštesnio nei C3 įrodymų lygio (*Įrodymų kategorija C3, rekomendacijų lygis 4; eksperto nuomonė, klinikinė patirtis*). FDA 1979 m. pristatė nėštumo kategorijas (arba nėštumo rizikos kategorijas) vaisiaus rizikoms įvertinti, motinos nėštumo laikotarpiu esant farmakologiniam fonui. Daugiau informacijos apie specifinius antipsichozinius vaistus gali būti rasta nėštumo poveikių registro sąrašė (angl. *List of Pregnancy Exposure Registries*) puslapyje: www.fda.gov. Informacija apie specifinių antipsichotikų saugumą ir tinkamumą, (aprašyta tolesniame skyriuje), parengta remiantis sisteminėmis apžvalgomis (McCauley-Elsom ir kt. 2007; Gentile, 2010) ir nacionalinėmis gairėmis (Lehman ir kt. 2004; DGPPN 2006; Barnes ir kt., 2011).

Pirmosios kartos antipsichoziniai vaistai (PKA) nėštumo laikotarpiu

Haloperidolis yra vienas labiausiai patvirtintų PKA šizofrenijos gydymui, kuris klinikinėje praktikoje vartojamas ir psichozei nėštumo laikotarpiu gydyti, šios specifinės būklės metu daugiausia patirties yra gydant būtent šiuo vaistu. Mažiausia reikalinga haloperidolio dozė gali būti skiriama

5 lentelė. Antipsichozinių vaistų vartojimo rekomendacijos nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiu

Antipsichotikas	Įrodymų kategorija ^a	Rekomendacija ^b
<i>Nėštumas</i>		
Haloperidolis	C3	4
Risperidonas	C3	4
Olanzapinas	C3	4
Kvetiapinas	C3	4
Klozapinas	Nerekomenduojama	5
Kiti AKA	F	-
<i>Maitinimas krūtimi</i>		
Jei įmanoma, išvengti maitinimo krūtimi antipsichozinio gydymo metu	C3	4
Olanzapinas	C3	4
Chlorpromazinas	C3	4
Klozapinas	Nerekomenduojama	5
Zuklopentiksolis	Nerekomenduojama	5

^aĮrodymų kategorija: Įrodymų kategorija, čia: A = patikimi iš kontroliuojamųjų tyrimų įrodymai (žiūr. 1 lentelę).

^bSaugumo įvertinimas = rekomendacijų kategorija išvesta iš įrodymų kategorijos ir papildomi saugumo, tolerantiškumo, sąveikos potencialo aspektai. GCP – Geroji klinikinė praktika. Daugiau informacijos pateikiama pagrindiniame tekste.

nėštumo laikotarpiu (mažos dozės režimas). Nepaisant didelės klinikinės patirties su kitais PKA, gydymas nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiu neturėtų būti pradėtas jokių kitų šios grupės medikamentu.

Antrosios kartos antipsichoziniai vaistai (AKA) vartojami nėštumo laikotarpiu

Tarp AKA daugiausia patirties yra su olanzapinu ir jis gali būti pasirenkamas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas nėštumo laikotarpiu. Tačiau reikia atsižvelgti į tai, kad yra didesnė rizika susirgti nėščiąjų cukriniu diabetu ir su juo susijusiomis antrinėmis ligomis. Buvo keli pranešimai apie nervinio vamzdelio defektų atvejai vartojant olanzapiną (Gentile, 2010). Mažiau patirties yra nėštumo laikotarpiu vartojant risperidoną. Visgi jis gali būti svarstytinas kaip galimybė nėštumo laikotarpiu, tačiau tokiu atveju būtina labai atidžiai stebėti naujagimio galimus motorinius nepageidaujamus reiškinius. Panašu, kad Kvetiapinas veikia panašiai kaip olanzapinas, bet klinikinė vartojimo patirtis nepakankama. Nepaisant to, kvetiapienas gali būti svarstomas kaip gydymo galimybė nėštumo laikotarpiu. Dėl specifinių nepageidaujamų reiškinių (ypač agranulocitozės, traukulių indukcijos, metabolinių poveikių) ir didelės perinatalinių komplikacijų rizikos (pvz., suglebusio kūdikio sindromo, naujagimio hipoksinės encefalopatijos), nereikėtų nėštumo laikotarpiu skirti klozapino. Kiti AKA neturėtų būti skiriami šizofrenijos gydymui nėštumo laikotarpiu, nes klinikinė jų vartojimo patirtis yra nepakankama. Nėra pakankamai duomenų skirti rekomendacijas kitiems AKA.

Bet kuris antipsichozinio vaisto pakeitimas kitu gydymo metu yra siejamas su padidėjusia atkryčio rizika (Hasan ir kt., 2012). O nėščia moteris, serganti šizofrenija, ir taip turi didelę riziką nebetęsti gydymo vaistais ir dėl to patirti ligos atkrytį (Spielvogel ir kt., 2010), todėl jau skiriamas gydymas

bet kuriais AKA neturėtų būti nutrauktas, jei nėra akivaizdžių saugumo garantijų.

Maitinimas krūtimi

Daugybėje gairių nerekomenduojama maitinti krūtimi, vartojant antipsichozinius vaistus (Lehman ir kt., 2004; DGPPN, 2006). Šis teiginys buvo grindžiamas nepakankamais saugumo įrodymais (DGPPN, 2006). Tačiau literatūros apžvalgos iš esmės neatmeta galimybės maitinti krūtimi vartojant antipsichozinius vaistus (Usher ir kt., 2005; Seeman, 2013). Viena sisteminė apžvalga, į kurią buvo įtraukti tyrimai nuo 1950 iki 2008 metų, negalėjo pateikti išvadų apie riziką ir naudą žindant krūtimi antipsichozinio gydymo metu, bet, nepaisant to, labai aiškiai pabrėžė, kad klozapinas ir olanzapinas neturėtų būti vartojami maitinant krūtimi (Gentile, 2008). Vienoje neseniai publikuotoje metaanalizė, siekiant iširti poveikį žindomam naujagimiui, kai motina vartoja antipsichozinius vaistus, apžvelgti keturi perspektyviniai tyrimai, 12 klinikinių atvejų, 28 klinikiniai atvejai ir vienas farmakologinis registras. Autoriai patikslino, kad olanzapinų ir kvetiapiinų galima vartoti žindymo laikotarpiu. Chlorpromazinas, haloperidolis, risperidonas ir zuklopentiksolis skirtini tik esant garantuotai gydytojo priežiūrai. Vartojant visus kitus antipsichozinius vaistus, maitinimas krūtimi nerekomenduotinas (Klinger ir kt., 2013).

Vienoje sisteminėje apžvalgoje, kurios tikslas buvo išsami bibliografinė paieška Medline (1967–2008m.) ir PsychINFO (1967–2008 m.) duomenų bazėse nustatyta, kad antipsichoziniai vaistai – tai psichoaktyvių vaistų klasė, kurios vartojimas maitinant krūtimi mažiausiai ištirtas (Fortinguerra ir kt., 2009). Šios apžvalgos autoriai kaip pirmojo pasirinkimo vaistus psichozei gydyti krūtimi maitinančioms moterims rekomenduoja chlorpromaziną ir olanzapiną, nes jie turi mažiausią išsiskyrimo į motinos pieną laipsnį (Fortinguerra ir kt., 2009). Tuo tarpu klozapinas ir sulpiridas kontraindikuotini dėl sąlyginai didelio išsiskyrimo į motinos pieną (Fortinguerra ir kt., 2009). Todėl svarbu paminėti, kad visi psichotropiniai vaistai yra išskiriami į motinos pieną, tačiau šio patekimo laipsnis priklauso nuo vaisto dozės, vartojimo dažnio, motinos absorbcijos, difuzijos iš motinos kraujotakos į motinos pieną, vaisto metabolizmo greičio motinos organizme bei absorbcijos greičio vaiko organizme (Fortinguerra ir kt., 2009).

Apibendrinus galima teigti, kad mamos ir vaiko ryšio, besivystančio maitinant krūtimi, nauda turi būti įrodyta, lyginant su galima antipsichozinių vaistų, gautų su motinos pienu, žala naujagimiui. Tačiau taip pat svarbu atsižvelgti į riziką, kylančią dėl negydytos psichozės moterims, kurios norėtų maitinti krūtimi. Dėl nepakankamų duomenų apie antipsichozinių vaistų vartojimo saugumą maitinant krūtimi, to daryti nerekomenduojama. Vis dėlto individualiais atvejais nemaitinimo krūtimi psichologinė rizika nusveria naujagimio antipsichozinių vaistų ekspozicijos riziką. Jeigu rizikos ir naudos santykis palankus, galima leisti motinai maitinti krūtimi, nuolat lankantis pas pediatrą.

IŠVADOS

WFSBP gairių dėl biologinio šizofrenijos gydymo atnaujinime apibendrinami jau esami duomenys apie šias kliniškai svarbias būkles: depresiją, polinkį į savižudišką elgesį, piktnaudžiavimą psichoaktyviosiomis medžiagomis, nėštumą, maitinimą krūtimi. Nepaisant didžiulės depresijos,

savižudiško elgesio ir piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis įtakos šizofrenijos eigai, yra neįtikėtina mažai duomenų, kuriais remiantis galima sukurti aiškias įrodymais pagrįstas rekomendacijas, paremtas atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų rezultatais. Vis dėlto nepaisant gerai organizuotų multicentrinų tyrimų stygiaus, kliniškai taikomoms rekomendacijoms sukurti pakanka duomenų, gautų iš apžvalgų, mažos imties tyrimų ir kitų šaltinių. Psichiatrai turėtų žinoti, kad komorbidinė depresija, savižudiškas elgesys ir piktnaudžiavimas psichoaktyviosiomis medžiagomis dar labiau didina ir taip didelį šizofrenija sergančių pacientų mirtingumą. Taigi, svarbu ne tik teisingai diagnozuoti šias būkles, bet greitai ir tinkamai jas gydyti.

Kitas iššūkis, kylantis gydant sergančiąsias šizofrenija, yra nėštumas bei maitinimas krūtimi. Tokiu atveju, siekiant suteikti pacientei geriausią pagalbą, reikia ypatingo tarpdisciplininio bendradarbiavimo. Taigi, tarpdiscipliniškumas ir optimalus informacijos srautas yra pagrindiniai veiksniai, padedantys užtikrinti sėkmingą šizofrenija sergančiųjų gydymą nėštumo bei maitinimo krūtimi metu. Akivaizdu, kad nėra jokių kontroliuojamųjų tyrimų apie antipsichozinių vaistų vartojimą nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiu. Vis dėlto duomenų apie antipsichozinių vaistų vartojimą nėštumo laikotarpiu pakanka pateikti klinikinėje praktikoje pritaikomas rekomendacijas. Nepaisant bendrųjų veiksnių, lyginant su kitais vaistais, pirmenybė turėtų būti teikiama PKA ir AKA. Yra ypač mažai duomenų apie maitinimą krūtimi, taigi, visos su tuo susijusios rekomendacijos yra ribotos.

Taigi, šios rekomendacijos atskleidžia patikimų įrodymų trūkumą specifinėse, tačiau kliniškai svarbiose šizofrenijos gydymo situacijose. Norint pagerinti ilgalaikę šizofrenija sergančių pacientų priežiūrą, reikia atlikti daugiau mokslinių tyrimų. Kadangi mažai tikėtina, jog farmacinės kompanijos skirs didelį dėmesį šios srities tyrimams, reikalingų tyrimų atlikimas ir jų finansavimas tampa iššūkiu gydytojams, nacionalinėms ir tarptautinėms akademinėms institucijoms. Be šių tyrimų progresas šizofrenija sergančių pacientų priežiūroje neįmanomas.

PADĖKOS

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

Interesų deklaracija

Alkomiet Hasan į mokslinius susitikimus pakvietė Lundbeck, Janssen-Cilag ir Pfizer, jis taip pat buvo mokamas pranešėjas Desitin, Otsuka bendrovėse ir Vokietijos Farmacinių asociacijų federacijos susitikime. Jis priklausė Roche Patariamajai tarybai.

Peter Falkai buvo Garbės pranešėjas Janssen-Cilag, AstraZeneca, Eli Lilly, Bristol-Myers-Squibb, Lundbeck, Pfizer, Bayer Vital, SmithKline Beecham, Wyeth ir Essex. Per pastaruosius penkerius metus, bet ne šiuo metu, jis buvo Patariamąsios tarybos narys Janssen-Cilag, AstraZeneca, Eli Lilly ir Lundbeck bendrovėse. Thomas Wobrock buvo Garbės pranešėjas Alpine Biomed, AstraZeneca, Cerebromed, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, I3G, Janssen-Cilag, Novartis, Lundbeck, Sanofi-Aventis, Otsuka ir Pfizer, ir priėmė keliones bei svetingumą, nesusijusius su pranešimais, iš AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag ir Sanofi-Synthelabo; jis yra patariamąsios tarybos narys Janssen-Cilag, taip pat yra gavęs stipendiją tyrimams iš AstraZeneca, I3G ir AOK (sveikatos draudimo kompanija). Jeffrey Liebermann buvo (yra) Patariamąsios tarybos narys Bioline, Intracel- lular Therapies, Alkermes, Lilly ir Pierre Fabre. Jis gavo paramą ar stipendiją tyrimams iš Allon, Glaxo- SmithKline, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Psychogenics, LTD, Sepracor ir Targacept. Jam priklauso Repligen patentas. Birte Glenthøj yra Lundbeck Foundation Center of Excellence for Clinical Intervention and Neuropsychiatric Schizophrenia Research (CINS) vadovas, o ši organizacija yra iš dalies finansuojama nepriklausomos stipendijos iš Lundbeck fondo, paremto tarptautinėmis apžvalgomis ir dalinai finansuojamos Danijos Regiono Psichinės sveikatos paslaugų, Kopenhagos universiteto ir kitų fondų. Wagner F. Gattaz neturi jokių interesų konfliktų. Florence Thibaut yra Sertindolio tyrimų Tarptautinio Komiteto narė. Hans-Jürgen Möller gavo honorarą už paskaitas arba dalyvavimą Patariamąjoje taryboje arba gavo stipendiją moksliniams tyrimams iš šių farmacinių kompanijų: AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Pfizer, Schwabe, Servier, Otsuka ir Takeda. Jis buvo Vykdomosios valdybos prezidentas šiose organizacijose: CINP, ECNP, WFSBP, EPA bei Pasaulio Psichiatrų Asociacijos Farmakopsichiatrijos sekcijos pirmininkas.

Rekomendacijas vertė:

LSMU MA Medicinos fakulteto V kurso studentės, LSMU Studentų Mokslinės draugijos (SMD) Psichiatrijos būrelio narės:

Tamara Šavliukevič, el. paštas: tamarasavliukevic@gmail.com
Aistė Lengvenyte, el. paštas: aistelengvai@gmail.com

LITERATŪRA

- Abuzzahab FS Sr, Zimmerman RL. 1982. Psychopharmacological correlates of post-psychotic depression: a double-blind investigation of haloperidol vs thiothixene in outpatient schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 43(3): 105–110.
- Addington D, Addington J, Patten S, Remington G, Moamai J, Labelle A, et al. 2002. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 22(1): 20–25.
- Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, Davis SM, Stroup TS, McEvoy JP, et al. 2011. Impact of second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 72(1): 75–80.
- Addington J, el-Guebaly N. 1998. Group treatment for substance abuse in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 43(8): 843–845.
- Agabio R, Marras P, Addolorato G, Carpiello B, Gessa GL. 2007. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 27(3): 319–320.
- Alfredsson G, Harnryd C, Wiesel FA. 1984. Effects of sulphiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients – relationship to drug concentrations. *Psychopharmacology (Berlin)* 84(2): 237–241.
- Altamura AC, Bassetti R, Bignotti S, Pioli R, Mundo E. 2003. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study. *Schizophr Res* 60(1): 47–55.
- Altamura AC, Mundo E, Bassetti R, Green A, Lindenmayer JP, Alphas L, et al. 2007. Transcultural differences in suicide attempters: analysis on a high-risk population of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 89(1–3): 140–146.
- APA. 1997. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Psychiatric Association. Am J Psychiatry* 154(4 Suppl): 1–63.
- Baker A, Bucci S, Lewin TJ, Kay-Lambkin F, Constable PM, Carr VJ. 2006. Cognitive-

- behavioural therapy for substance use disorders in people with psychotic disorders: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 188: 439–448.
11. Baker A, Lewin T, Reichler H, Clancy R, Carr V, Garrett R, et al. 2002. Motivational interviewing among psychiatric in-patients with substance use disorders. *Acta Psychiatr Scand* 106(3): 233–240.
 12. Bakst S, Rabinowitz J, Bromet EJ. 2010. Antecedents and patterns of suicide behavior in first-admission psychosis. *Schizophr Bull* 36(4): 880–889.
 13. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, Allgulander C, et al. 2008a. 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(4): 248–312.
 14. Bandelow B, Zohar J, Kasper S, Möller HJ. 2008b. How to grade categories of evidence. *World J Biol Psychiatry* 9(4): 242–247.
 15. Barak Y, Mirecki I, Knobler HY, Natan Z, Aizenberg D. 2004. Suicidality and second generation antipsychotics in schizophrenia patients: a case-controlled retrospective study during a 5-year period. *Psychopharmacology (Berlin)* 175(2): 215–219.
 16. Barnes TR, Schizophrenia Consensus Group of British Association for P. 2011. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 25(5): 567–620.
 17. Barrett EA, Sundet K, Faerden A, Nesvag R, Agartz I, Fosse R, et al. 2010. Suicidality before and in the early phases of first episode psychosis. *Schizophr Res* 119(1–3): 11–17.
 18. Barrowclough C, Haddock G, Beardmore R, Conrod P, Craig T, Davies L, et al. 2009. Evaluating integrated MI and CBT for people with psychosis and substance misuse: recruitment, retention and sample characteristics of the MIDAS trial. *Addict Behav* 34(10): 859–866.
 19. Barrowclough C, Haddock G, Tarrir N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R, et al. 2001. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 158(10): 1706–1713.
 20. Barrowclough C, Haddock G, Wykes T, Beardmore R, Conrod P, Craig T, et al. 2010. Integrated motivational interviewing and cognitive behavioural therapy for people with psychosis and comorbid substance misuse: randomised controlled trial. *Br Med J* 341: e6325.
 21. Barrowclough C, Marshall M, Gregg L, Fitzsimmons M, Tomenson B, Warburton J, et al. 2014. A phase-specific psychological therapy for people with problematic cannabis use following a first episode of psychosis: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 44(13): 2749–2761.
 22. Beautrais AL. 2001. Suicides and serious suicide attempts: two populations or one? *Psychol Med* 31(5): 837–845.
 23. Bennedsen BE. 1998. Adverse pregnancy outcome in schizophrenic women: occurrence and risk factors. *Schizophr Res* 33(1–2): 1–26.
 24. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen A V, Henriksen TB. 2001. Congenital malformations, stillbirths, and infant deaths among children of women with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58(7): 674–679.
 25. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Ohlenschlaeger J, le Quach P, et al. 2007. Suicidal behaviour and mortality in first-episode psychosis: the OPUS trial. *Br J Psychiatry* Suppl 51: s140–146.
 26. Birchwood M, Iqbal Z, Chadwick P, Trower P. 2000. Cognitive approach to depression and suicidal thinking in psychosis. 1. Ontogeny of post-psychotic depression. *Br J Psychiatry* 177: 516–521.
 27. Bourgeois M, Swendsen J, Young F, Amador X, Pini S, Cassano GB, et al. 2004. Awareness of disorder and suicide risk in the treatment of schizophrenia: results of the international suicide prevention trial. *Am J Psychiatry* 161(8): 1494–1496.
 28. Brown S. 1997. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 171: 502–508.
 29. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. 2010. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 36(1): 71–93.
 30. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. 2009. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 35(2): 383–402.
 31. Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. 2007. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res* 97(1–3): 51–59.
 32. Caldwell CB, Gottesman, II. 1990. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull* 16(4): 571–589.
 33. Cerimele JM, Durango A. 2012. Does varenicline worsen psychiatric symptoms in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder? A review of published studies. *J Clin Psychiatry* 73(8): e1039–1047.
 34. Crocq MA, Naber D, Lader MH, Thibaut F, Drici M, Everitt B, et al. 2010. Suicide attempts in a prospective cohort of patients with schizophrenia treated with sertindole or risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 20(12): 829–838.
 35. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valenti M, Vieta E. 2010. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 13(1): 5–14.
 36. D'Souza MS, Markou A. 2012. Schizophrenia and tobacco smoking comorbidity: nAChR agonists in the treatment of schizophrenia-associated cognitive deficits. *Neuropharmacology* 62(3): 1564–1573.
 37. De Fruyt J, Deschepper E, Audenaert K, Constant E, Floris M, Pitchot W, et al. 2012. Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 26(5): 603–617.
 38. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. 2011. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 10(1): 52–77.
 39. De Hert M, McKenzie K, Peuskens J. 2001. Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study. *Schizophr Res* 47(2–3): 127–134.
 40. DGBS/DGPPN. 2014. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion, 2012. <http://www.dgppn.de/publikationen/leitlinien/leitlinien10.html>
 41. DGPPN. 2006. S3 Praxisleitlinie in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff-Verlag. <http://www.dgppn.de/publikationen/leitlinien/leitlinien10.html>
 42. Di Fiorino M, Montagnani G, Trespi G, Kasper S. 2014. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) versus risperidone in the treatment of depressive symptoms in patients with schizoaffective disorder or schizophrenia: a randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose study. *Int Clin Psychopharmacol* 29(3): 166–176.
 43. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. 1991. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 148(2): 224–230.
 44. Dixon L, Perkins D, Calmes C. 2009. Guideline Watch (September 2009): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. American Psychiatric Association. http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia-watch.pdf
 45. Dollfus S, Olivier V, Chabot B, Deal C, Perrin E. 2005. Olanzapine versus risperidone in the treatment of post-psychotic depression in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 78(2–3): 157–159.
 46. Dome P, Lazary J, Kalapos MP, Rihmer Z. 2010. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 34(3): 295–342.
 47. Drake RE, Ehrlich J. 1985. Suicide attempts associated with akathisia. *Am J Psychiatry* 142(4): 499–501.
 48. Drake RE, Mueser KT. 2000. Psychosocial approaches to dual diagnosis. *Schizophr Bull* 26(1): 159–188.
 49. Drake RE, Mueser KT. 2001. Managing comorbid schizophrenia and substance abuse. *Curr Psychiatry Rep* 3(5): 418–422.
 50. Drake RE, Mueser KT, Brunette MF, McHugh GJ. 2004. A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Rehabil J* 27(4): 360–374.
 51. Dufresne RL, Valentino D, Kass DJ. 1993. Thioridazine improves affective symptoms in schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 29(2): 249–255.
 52. Einarson A, Boskovic R. 2009. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 15(3): 183–192.
 53. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR. 2003. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol* 17(2): 210–215.
 54. Englisch S, Inta D, Eer A, Zink M. 2010. Bupropion for depression in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 33(5): 257–259.
 55. Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A, Zink M. 2013. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. *Clin Neuropharmacol* 36(6): 203–215.
 56. Ertugrul A. 2002. Clozapine and suicide. *Am J Psychiatry* 159(2):323; author reply 324.
 57. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. 2005. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 6(3): 132–191.
 58. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. 2006. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 7(1): 5–40.
 59. Fedyszyn IE, Robinson J, Matyas T, Harris MG, Paxton SJ. 2010. Temporal pattern of suicide risk in young individuals with early psychosis. *Psychiatry Res* 175(1–2): 98–103.
 60. Fortinguerro F, Clavenna A, Bonati M. 2009. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics* 124(4): e547–556.
 61. Furtado V A, Srihari V. 2008. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD005377.
 62. Galbally M, Snellen M, Power J. 2014. Antipsychotic drugs in pregnancy: a review of their maternal and fetal effects. *Ther Adv Drug Saf* 5(2): 100–109.
 63. Galbally M, Snellen M, Walker S, Permezel M. 2010. Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care. *Aust NZ J Psychiatry* 44(2): 99–108.
 64. Gentile S. 2008. Infant safety with antipsychotic therapy in breastfeeding: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 69(4): 666–673.
 65. Gentile S. 2010. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 36(3): 518–544.
 66. Glick ID, Bosch J, Casey DE. 2009. A double-blind randomized trial of mood stabilizer augmentation using lamotrigine and valproate for patients with schizophrenia who are stabilized and partially responsive. *J Clin Psychopharmacol* 29(3): 267–271.
 67. Glick ID, Zaninelli R, Hsu C, Young FK, Weiss L, Gunay I, et al. 2004. Patterns of concomitant psychotropic medication use during a 2-year study comparing clozapine and olanzapine for the prevention of suicidal behavior. *J Clin Psychiatry* 65(5): 679–685.
 68. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbruck F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, et al. 2013. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 33(4): 453–462.
 69. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J. 1994. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? *Schizophr Bull* 20(2): 327–338.
 70. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. 2014. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry* 71(3): 248–254.
 71. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. 2013. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 14(1): 2–44.
 72. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. 2012. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 13(5): 318–378.
 73. Haukka J, Tiihonen J, Harkonen T, Lonnqvist J. 2008. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacopeidemiol Drug Saf* 17(7): 686–696.
 74. Heila H, Isometsa ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lonnqvist JK. 1997. Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154(9): 1235–1242.
 75. Hellerstein DJ, Rosenthal RN, Miner CR. 2001. Integrating services for schizophrenia and substance abuse. *Psychiatr Q* 72(4): 291–306.

76. Hennen J, Baldessarini RJ. 2005. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res* 73(2-3): 139-145.
77. Herman SE, Frank KA, Mowbray CT, Ribisl KM, Davidson WS, 2nd, Boots Miller B, et al. 2000. Longitudinal effects of integrated treatment on alcohol use for persons with serious mental illness and substance use disorders. *J Behav Health Serv Res* 27(3): 286-302.
78. Hor K, Taylor M. 2010. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 24(4 Suppl): 81-90.
79. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. 2002. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res* 54(3): 253-264.
80. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. 2013. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD001088.
81. IPAP. The International Psychopharmacology Algorithm Project [Internet]. Available from: <http://www.ipap.org/index.php>
82. Kalyoncu A, Mirsal H, Pektas O, Unsalan N, Tan D, Beyazyurek M. 2005. Use of lamotrigine to augment clozapine in patients with resistant schizophrenia and comorbid alcohol dependence: a potent anti-craving effect? *J Psychopharmacol* 19(3): 301-305.
83. Kasper S. 2004. Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia. *Depress Anxiety* 20(1): 44-47.
84. Kasper S, Montagnani G, Trespi G, Di Fiorino M. 2015. Treatment of depressive symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose subgroup analysis of patients treated with extended-release quetiapine fumarate or risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 30(1): 14-22.
85. Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL. 2000. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 61(Suppl 3): 4-9.
86. Kelly DL, McMahon RP, Weiner E, Boggs DL, Dickinson D, Conley RR, et al. 2008. Lack of beneficial galantamine effect for smoking behavior: a double-blind randomized trial in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 103(1-3): 161-168.
87. Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. 2012. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. *Addict Behav* 37(1): 11-24.
88. Kerwin R. 2003. Preventing suicide. *Br J Psychiatry* 182: 366.
89. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. 2001. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: an analysis of the food and drug administration database. *Am J Psychiatry* 158(9): 1449-1454.
90. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Lee SH, Lee JH, Yoon BH, et al. 2007. Amisulpride versus risperidone in the treatment of depression in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(7): 1504-1509.
91. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB, Adams DH, Ascher-Svanum H, Siris SG. 2006. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 26(2): 157-162.
92. Kirli S, Caliskan M. 1998. A comparative study of sertraline versus imipramine in postschizophrenic depressive disorder of schizophrenia. *Schizophr Res* 33(1-2): 103-111.
93. Kishi T, Iwata N. 2014. Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014 Nov 8. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283510>
94. Kjelby E, Jorgensen HA, Kroken RA, Loberg EM, Johnsen E. 2011. Anti-depressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *BMC Psychiatry* 11: 145.
95. Klingler G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P. 2013. Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev* 10(3): 308-317.
96. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. 2010. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* (12): CD008121.
97. Kovasznay B, Fleischer J, Tanenberg-Karant M, Jandorf L, Miller AD, Bromet E. 1997. Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophr Bull* 23(2): 195-201.
98. Krakowski M, Czobor P, Volavka J. 1997. Effect of neuroleptic treatment on depressive symptoms in acute schizophrenic episodes. *Psychiatry Res* 71(1): 19-26.
99. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. 2010. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull* 36(1): 94-103.
100. Kulkarni J, Worsley R, Gilbert H, Gavrilidis E, Van Rheenen TE, Wang W, et al. 2014. A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: the first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS One* 9(5): e94788.
101. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. 2002. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 63(10): 892-909.
102. Lako IM, Bruggeman R, Knegeting H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ, et al. 2012. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Affect Disord* 140(1): 38-47.
103. Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmelmann BG, Naber D. 2010. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci* 12(3): 393-407.
104. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. 2011. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One* 6(9): e24597.
105. Leatherman SM, Liang MH, Krystal JH, Lew RA, Valley D, Thwin SS, et al. 2014. Differences in treatment effect among clinical subgroups in a randomized clinical trial of long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in unstable chronic schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 202(1): 13-17.
106. Lee KU, Jeon YW, Lee HK, Jun TY. 2009. Efficacy and safety of quetiapine for depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 24(6): 447-452.
107. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 125(11): 2150-2220
108. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. 2004. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161(2 Suppl): 1-56.
109. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. 2009a. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 14(4): 429-447.
110. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. 2009b. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373(9657): 31-41.
111. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. 2013. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 81(5): e1-13.
112. Leucht S, Kissling W, Davis JM. 2009c. How to read and understand and use systematic reviews and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 119(6): 443-450.
113. Leucht S, Kissling W, McGrath J. 2004. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 65(2): 177-186.
114. Maier W, Möller HJ. 2010. Meta-analyses: a method to maximise the evidence from clinical studies? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260(1): 17-23.
115. Mamo DC. 2007. Managing suicidality in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 52(6 Suppl 1): 59-70S.
116. Martinotti G, Di Iorio G, Sepede G, De Berardis D, De Risio L, Di Giannantonio M. 2012. Cannabis use and psychosis: theme introduction. *Curr Pharm Des* 18(32): 4991-4998.
117. Maslenikov N, Tsukarzi E, Mosolov S. 2008. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the treatment of depression in schizophrenia patients. *Ann Gen Psychiatry* 7(Suppl 1): S312.
118. Mauri MC, Bitetto A, Fabiano L, Laini V, Steinhilber C, Fornier M, et al. 1999. Depressive symptoms and schizophrenic relapses: the effect of four neuroleptic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 23(1): 43-54.
119. Mazer D, Shahal B, Saraf R, Melamed Y. 2004. Venlafaxine for the treatment of depressive episode during the course of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 24(6): 653-655.
120. McCauley-Elsom K, Kulkarni J. 2007. Managing psychosis in pregnancy. *Aust NZ J Psychiatry* 41(3): 289-292.
121. Meltzer H. 2002a. Clozapine and suicide. *Am J Psychiatry* 159(2): 323-324.
122. Meltzer HY. 2002b. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 4(4): 279-283.
123. Meltzer HY. 2005. Suicide in schizophrenia, clozapine, and adoption of evidence-based medicine. *J Clin Psychiatry* 66(4): 530-533.
124. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. 2003. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 60(1): 82-91.
125. Meltzer HY, Okayli G. 1995. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 152(2): 183-190.
126. Miller LJ. 1997. Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia. *Schizophr Bull* 23(4): 623-635.
127. Modestin J, Dal Pian D, Agarwalla P. 2005. Clozapine diminishes suicidal behavior: a retrospective evaluation of clinical records. *J Clin Psychiatry* 66(4): 534-538.
128. Modrzewska K. 1980. The offspring of schizophrenic parents in a North Swedish isolate. *Clin Genet* 17(3): 191-201.
129. Möller HJ. 2005. Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosyndromality in schizophrenic psychoses: conceptual and treatment issues. *World J Biol Psychiatry* 6(4): 247-263.
130. Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, Verdoux H, Philippe A, Begaud B, et al. 2002. Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 57(2-3): 147-156.
131. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. 2007. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 68(11): 1751-1762.
132. Morrens M, Dewilde B, Sabbe B, Dom G, De Cuyper R, Moggi F. 2011. Treatment outcomes of an integrated residential programme for patients with schizophrenia and substance use disorder. *Eur Addict Res* 17(3): 154-163.
133. Mosolov SN, Potapov A V, Ushakov UV, Shafarenko AA, Kostyukova AB. 2014. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10: 167-181.
134. Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Bellack AS, Kee K, et al. 1990. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 16(1): 31-56.
135. Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. 2003. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol* 17(1): 107-112.
136. Murthy P, Chand P. 2012. Treatment of dual diagnosis disorders. *Curr Opin Psychiatry* 25(3): 194-200.
137. Nelson JC, Bowers MB Jr, Sweeney DR. 1979. Exacerbation of psychosis by tricyclic antidepressants in delusional depression. *Am J Psychiatry* 136(4B): 574-576.
138. NICE. NICE clinical guideline 178 - Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management - Issued: February 2014 last modified: March 2014 [Internet]. Available from: guidance.nice.org.uk/cg178
139. Nilsson E, Lichtenstein P, Cnattingius S, Murray RM, Hultman CM. 2002. Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring. *Schizophr Res* 58(2-3): 221-229.
140. Nordentoft M, Jeppesen P, Abel M, Kasso P, Petersen L, Thorup A, et al. 2002. OPUS study: suicidal behaviour, suicidal ideation and hopelessness among patients with first-episode psychosis. One-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry Suppl* 43: 98-106.
141. Nordentoft M, Laursen TM, Agerbo E, Qin P, Hoyer EH, Mortensen PB. 2004. Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981-97: nested case-control study. *Br Med J* 329(7460): 261.
142. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. 2011. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 68(10): 1058-1064.
143. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. 2005. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 62(3): 247-253.
144. Pani L, Gessa GL. 2002. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7(3): 247-253.

145. Pediatrics AAo. 2000. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 105(4 Pt 1): 880–887.
146. Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH, et al. 2004. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* (Berlin) 172(3): 291–297.
147. Plasky P. 1991. Antidepressant usage in schizophrenia. *Schizophr Bull* 17(4): 649–657.
148. Pompili M, Amador XF, Girardi P, Harkavy-Friedman J, Harrow M, Kaplan K, et al. 2007. Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Ann Gen Psychiatry* 6: 10.
149. Pompili M, Lester D, Dominici G, Longo L, Marconi G, Forte A, et al. 2013. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 146 (1–3): 1–9.
150. Pompili M, Lester D, Grispiini A, Innamorati M, Calandro F, Illiceto P, et al. 2009. Completed suicide in schizophrenia: evidence from a case-control study. *Psychiatry Res* 167(3): 251–257.
151. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Lester D, Shrivastava A, Girardi P, et al. 2011. Suicide risk in first episode psychosis: a selective review of the current literature. *Schizophr Res* 129(1): 1–11.
152. Prusoff BA, Williams DH, Weissman MM, Astrachan BM. 1979. Treatment of secondary depression in schizophrenia. A double-blind, placebo-controlled trial of amitriptyline added to per-phenazine. *Arch Gen Psychiatry* 36(5): 569–575.
153. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D' Souza DC. 2014. Gone to pot – a review of the association between cannabis and psychosis. *Front Psychiatry* 5: 54.
154. RANZCP. 2005. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 39(1–2): 1–30.
155. Reutfors J, Brandt L, Jonsson EG, Ekblom A, Sparen P, Osby U. 2009. Risk factors for suicide in schizophrenia: findings from a Swedish population-based case-control study. *Schizophr Res* 108(1–3): 231–237.
156. Ridgely MS, Jerrell JM. 1996. Analysis of three interventions for substance abuse treatment of severely mentally ill people. *Community Ment Health J* 32(6): 561–572.
157. Riedel M, Mayr A, Seemuller F, Maier W, Klingberg S, Heuser I, et al. 2012. Depressive symptoms and their association with acute treatment outcome in first-episode schizophrenia patients: comparing treatment with risperidone and haloperidol. *World J Biol Psychiatry* 13(1): 30–38.
158. Rubio G, Martinez I, Ponce G, Jimenez-Arriero MA, Lopez-Munoz F, Alamo C. 2006. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry* 51(8): 531–539.
159. Rüther T, Bobes J, De Hert M, Svensson TH, Mann K, Batra A, et al. 2014. EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *Eur Psychiatry* 29(2): 65–82.
160. Rybakowski JK, Vansteelandt K, Szafranski T, Thys E, Jarema M, Wolfgang Fleischhacker W, et al. 2012. Treatment of depression in first episode of schizophrenia: results from EUFEST. *Eur Neuropsychopharmacol* 22(12): 875–882.
161. Sacker A, Done DJ, Crow TJ. 1996. Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Psychol Med* 26(2): 279–287.
162. Sadowski A, Todorow M, Yazdani Brojeni P, Koren G, Nulman I. 2013. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *Br Med J Open* 3(7).
163. Sands JR, Harrow M. 1999. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 25(1): 157–171.
164. Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, Mann SC, Cornish J, O'Brien C, et al. 2005. Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *J Nerv Ment Dis* 193(6): 379–386.
165. Schennach-Wolff R, Jager M, Seemuller F, Obermeier M, Schmauss M, Laux G, et al. 2010. Outcome of suicidal patients with schizophrenia: results from a naturalistic study. *Acta Psychiatr Scand* 121(5): 359–370.
166. Schnell T, Koethe D, Krasnianski A, Gairing S, Schnell K, Daumann J, et al. 2014. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: a randomized study. *Am J Addict* 23(3): 308–312.
167. Seeman MV. 2013. Clinical interventions for women with schizophrenia: pregnancy. *Acta Psychiatr Scand* 127(1): 12–22.
168. Sernyak MJ, Desai R, Stolar M, Rosenheck R. 2001. Impact of clozapine on completed suicide. *Am J Psychiatry* 158(6): 931–937.
169. Sevy S, Robinson DG, Sunday S, Napolitano B, Miller R, McCormack J, et al. 2011. Olanzapine vs. risperidone in patients with first-episode schizophrenia and a lifetime history of cannabis use disorders: 16-week clinical and substance use outcomes. *Psychiatry Res* 188(3): 310–314.
170. Shanfield S, Tucker GJ, Harrow M, Detre T. 1970. The schizophrenic patient and depressive symptomatology. *J Nerv Ment Dis* 151(3): 203–210.
171. Shear MK, Frances A, Weiden P. 1983. Suicide associated with akathisia and depot fluphenazine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 3(4): 235–236.
172. Shrivastava A, Johnston ME, Shah N, Innamorati M, Stitt L, Thakar M, et al. 2010. Persistent suicide risk in clinically improved schizophrenia patients: challenge of the suicidal dimension. *Neuropsychiatr Dis Treat* 6: 633–638.
173. Siris SG. 1990. Pharmacological treatment of substance-abusing schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 16(1): 111–122.
174. Siris SG. 2000. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 157(9): 1379–1389.
175. Siris SG. 2001. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 15(2): 127–135.
176. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Shuwall MA. 1994. Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 51(2): 109–115.
177. Siris SG, Mason SE, Bermanzohn PC, Shuwall MA, Aseniero MA. 1993. Adjunctive imipramine in substance-abusing dysphoric schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 29(1): 127–133.
178. Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. 2002. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry* 47(7): 671–675.
179. Smelson DA, Ziedonis D, Williams J, Losonczy MF, Williams J, Steinberg ML, et al. 2006. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *J Clin Psychopharmacol* 26(1): 9–12.
180. Soyka M, Aichmuller C, v Bardeleben U, Beneke M, Glaser T, Hornung-Knobel S, et al. 2003. Flupenthixol in relapse prevention in schizophrenics with comorbid alcoholism: results from an open clinical study. *Eur Addict Res* 9(2): 65–72.
181. Soyka M, Albus M, Kathmann N, Finelli A, Hofstetter S, Holzbach R, et al. 1993. Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242(6): 362–372.
182. Soyka M, Sand P. 1995. Successful treatment with flupenthixol decanoate of a patient with both schizophrenia and alcoholism. *Pharmacopsychiatry* 28(2): 64–65.
183. Spielvogel AM, Lee EK. 2010. Indication for psychiatric inpatient hospitalization for pregnant psychotic women. *Curr Women's Health Rev* 6: 44–50.
184. Tek C, Srihari V, Tek E. 2008. Successful acamprosate treatment of alcohol dependence in schizophrenia. *Schizophr Res* 106 (2–3): 373.
185. Terevnikov V, Stenberg JH, Tiihonen J, Joffe M, Burkin M, Tchoukhine E, et al. 2011. Add-on mirtazapine improves depressive symptoms in schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study with an open-label extension phase. *Hum Psychopharmacol* 26(3): 188–193.
186. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 2009. 11 – year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 374(9690): 620–627.
187. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV. 1999. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 46(3): 365–373.
188. Tondo L, Ghiani C, Albert M. 2001. Pharmacologic interventions in suicide prevention. *J Clin Psychiatry* 62(Suppl 25): 51–55.
189. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. 2013. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD007253.
190. Tsuang J, Marder SR, Han A, Hsieh W. 2002. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and cocaine abuse. *J Clin Psychiatry* 63(12): 1180–1181.
191. Usher K, Foster K, McNamara P. 2005. Antipsychotic drugs and pregnant or breastfeeding women: the issues for mental health nurses. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 12(6): 713–718.
192. Van Putten T, May RP. 1978. "Akinetic depression" in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 35(9): 1101–1107.
193. Vanelle JM, Douki S. 2006. A double-blind randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 2 months in the treatment of subjects with schizophrenia and comorbid depression. *Eur Psychiatry* 21(8): 523–530.
194. Vayisoglu S, Anil Yagcioglu AE, Yagcioglu S, Karahan S, Karci O, Gurel SC, et al. 2013. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 143(1): 207–214.
195. Wagstaff A, Perry C. 2003. Clozapine: in prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *CNS Drugs* 17(4): 273–280; discussion 281–3.
196. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. 1997. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 8(6): 671–677.
197. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, et al. 2012. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry* 27(2): 129–141.
198. Webb RT, Howard L, Abel KM. 2004. Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD004411.
199. Weisman RL. 2003. Quetiapine in the successful treatment of schizophrenia with comorbid alcohol and drug dependence: a case report. *Int J Psychiatry Med* 33(1): 85–89.
200. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. 2003. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med* 33(4): 589–599.
201. Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, Glaser T, Toennes PJ, Boening J. 2001. Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 36(4): 329–334.
202. Wilkins JN. 1997. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull* 23(2): 215–228.
203. Wilkinson G, Bacon NA. 1984. A clinical and epidemiological survey of Para suicide and suicide in Edinburgh schizophrenics. *Psychol Med* 14(4): 899–912.
204. Wistedt B, Palmstierna T. 1983. Depressive symptoms in chronic schizophrenic patients after withdrawal of long-acting neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 44(10): 369–371.
205. Wobrock T, Guse B, Cordes J, W  lwer W, Winterer G, Gaebel W, et al. 2014. Left prefrontal high-frequency rTMS for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms – a sham-controlled, randomized multicentre trial. *Biol Psychiatry*, advance online publication, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.009>
206. Wobrock T, Soyka M. 2008. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder-reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(6): 1375–1385.
207. Zhornitsky S, Rizkallah E, Pampoulova T, Chiasson JP, Stip E, Rompre PP, et al. 2010. Antipsychotic agents for the treatment of substance use disorders in patients with and without comorbid psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 30(4): 417–424.
208. Ziedonis D, Richardson T, Lee E, Petrakis I, Kosten T. 1992. Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abusing schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 28(3): 309–314.
209. Zisook S, Kascok JW, Lanouette NM, Golshan S, Fellows I, Vahia I, et al. 2010. Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder who have subthreshold depressive symptoms: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 71(7): 915–922.

Moterų lytinės funkcijos indeksas – metodika moterų lytinei funkcijai vertinti

Giedrė JONUŠIENĖ¹, Virginija ADOMAITIENĖ², Rosita ANIULIENĖ³, Birutė ŽILAITIENĖ⁴

¹Romuvos klinika, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Psichiatrijos klinika

³Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Akušerijos ir Ginekologijos klinika

⁴Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Endokrinologijos institutas

Pastarąjį dešimtmetį sparčiai augant susidomėjimu moterų lytinės funkcijos sutrikimų diagnostika ir gydymu, šių sutrikimų gydymo efektyvumui įvertinti atsirado psichometriškai patvirtintos instrumentuotės poreikis. „Aukšiniu standartu“ visame pasaulyje tapo „Moterų lytinės funkcijos indeksas“ (angl. *Female Sexual Function Index-FSFI*) [1]. Šis klausimynas naudojamas moterų lytinei funkcijai vertinti tiek klinikiuose, tiek ir epidemiologinėse tyrimuose [2]. FSFI gali būti naudojamas kaip atrankos įrankis ir kaip moterų lytinės funkcijos sutrikimų diagnostinė priemonė [3]. FSFI yra pakankamai jautrus instrumentas vertinant lytinės funkcijos dinamiką lytinės funkcijos sutrikimų gydymo eigoje [1]. Tai dažniausiai naudojama instrumentuotė bei pastebimas spartus šios skalės vartojimo augimas įvairiuose tyrimuose, kurie publikuoti medicininėje PubMed duomenų bazėje [4,5].

Raymond Rosen su bendraautorais 2000 metais sukūrė šią daugiaašę FSFI skalę, kad standartizuoti pagrindinius moters lytinio funkcionavimo vertinimo aspektus [2]. Skalę sudaro 19 klausimų, vertinančių lytinę funkciją per pastarąsias 4 savaites ir ji atspindi 6 lytinio funkcionavimo sritis: lytinio potraukio (2 klausimai), lytinio susijaudinimo (4 klausimai), lubrikacijos (4 klausimai), orgazmo (3 klausimai), pasitenkinimo (3 klausimai) ir skausmo/diskomforto (3 klausimai) [3,6,7]. Atskirų FSFI poskalių įverčiai ir visos skalės bendras įvertis apskaičiuojami naudojant specialią skaičiavimo formulę, kuri pateikta skalės vertinimo apraše. Atskiros poskalės įvertis apskaičiuojamas sudedant tą poskalę sudarančių klausimų įverčius ir gautą sumą padauginus iš konkretaus tai poskalei koeficiento. Bendras visos skalės įvertis apskaičiuojamas sudėjus visų poskalių įverčius. Pažymėtina, kad poskalės įvertis lygus nuliui rodo, kad tiriamoji pastarąjį mėnesį buvo lytiškai neaktyvi, tačiau jokios tolimesnės reikšmingos informacijos apie tam tikrą sferą tai neatspindi [2,7]. Toliau pateikiama FSFI lietuviška versija, poskalių reikšmių lentelė ir reikšmių skaičiavimo formulė.

Kuriant FSFI, tirta 128 moterų imtis (21–69 metų amžiaus), kurios atitiko moterų seksualinio sujaudinimo sutrikimo kriterijus (angl. *female sexual arousal disorder*) pagal DSM-IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV*). Kontrolinę grupę sudarė 131 seksualinių nusiskundimų neturinčios (21–68 metų amžiaus) moterys. Specialistų grupės sudarytą pirminį klausimyno variantą sudarė 30 klausimų. Pagrindiniai klausimai buvo susiję su moterų seksualinio susijaudinimo sutrikimu, taip pat buvo paliestos potraukio, skausmo, orgazmo ir seksualinio

pasitenkinimo sferos. Šio etapo tikslas buvo nustatyti bazinius psichometrinius kriterijus, kad klausimynas būtų aiškus ir suprantamas, būtų pateiktas platus spektras atsakymo variantų, santykinai paprastas vertinimas ir rezultatų skaičiavimas, klausimynas būtų nešališkas atsižvelgiant į amžių, etninius ypatumus, išsilavinimą bei ekonominį statusą. Pagal faktorių analizės metodus, buvo išskirtos 5 seksualinio funkcionavimo sferos: (a) lytinis potraukis ir individualus susijaudinimas, (b) lubrikacija, (c) orgazmas, (d) pasitenkinimas, (e) skausmas/diskomfortas. Klausimyną tobulinant, atsižvelgiant į naujausias rekomendacijas, potraukio ir susijaudinimo sferos išskirtos į atskiras dimensijas ir šis atskirimas leidžia įvertinti periferinį (t.y. lubrikacija) bei centrinį (t.y. individualaus sujaudinimo pojūtis ir potraukis) atsakus į lytinį stimulą. Sumažinus klausimų skaičių, pasirinkta optimali 19 klausimų, apimančių minėtas šešias lytinio atsako sferas, skalė. Klausimai, nurodantys, kiek seksualiniam aktyvumui turi įtakos psichologinis stresas, įtraukti nebuvo siekiant išvengti interpretacijos dviprasmiškumo [2].

FSFI yra „popieriaus ir pieštuko“ tipo anketa, kurią per 10–15 minučių užpildo pati respondentė [3,7]. Klausimai buvo suformuluoti taip, kad tiktų tiek heteroseksualioms, tiek homoseksualioms tiramosioms [2]. Tiriamoji turi būti bent kiek seksualiai aktyvi pastarųjų keturių savaičių laikotarpyje [2]. Įvertinus ROC (angl. *receiving operating characteristic-curve fitting*) ir CART (angl. *Classification and Regression Trees*) analizes, diagnostinei klasifikacijai pasiūlyta naudoti bendrą rodiklį ≤ 26 , t.y. tiriamoji, kuri surenka 26 ir mažiau balų bendrame rezultate turėtų būti priskirta seksualinio sutrikimo rizikos grupei ir ateityje dėl to tiriama. Šios analizės metu pastebėta, jog sumažėjęs skausmo poskalės rodiklis gali asocijuotis su skausmo fenomenu sueities metu, o sumažėjęs lubrikacijos rodiklis gali būti susijęs su seksualinio susijaudinimo sutrikimu. Analizės metu esminė sąsaja buvo pastebėta tarp sumažėjusios lubrikacijos ir skausmo. O sumažėję potraukio ir sujaudinimo rodikliai daugiausia asocijavosi su bet kuria iš diagnostinių grupių, todėl neturėtų būti naudojami pagrindu diagnostinei klasifikacijai [3].

Originali instrumentuotė pasižymi geru vidiniu suderinamumu (angl. *internal consistency*), t.y. visų 6 sferų atskirai ir bendras visos skalės Cronbach'o alpha koeficientas 0,82 ir daugiau bei santykinai aukštu stabilumu pakartotinio vertinimo (angl. *test-retest*) atžvilgiu, t.y. atskirai visų 6 sferų Pearson'o koreliacijos koeficiento reikšmė buvo nuo 0,79

Adresas susirašinėti: Giedrė Jonušienė, Romuvos klinika, Rotušės a.23, Kaunas, Lietuva, jonusiene@lytinesveikata.lt

iki 0,86, o bendras visos skalės – 0,88 [2]. Koreliacijos tarp FSFI poskalių reikšmingos ir stiprios. Stipriausias koreliacinis ryšys nustatytas tarp susijaudinimo ir orgazmo ($r=0,81$), susijaudinimo ir pasitenkinimo ($r=0,8$), susijaudinimo ir potraukio ($r=0,76$) [3].

Tiriant skalės gebėjimą diferencijuoti (angl. *discriminant validity*) tarp pacienčių grupės, atitinkančios moterų seksualinio sujaudinimo sutrikimo kriterijus pagal DSM-IV ir kontrolinės grupės, nustatytas statistiškai reikšmingas ($p<0,001$) kiekvienos poskalės ir visos skalės rodiklių tarp šių grupių skirtumas. Ryškiausi skirtumai stebėti lubrikacijos ir susijaudinimo srityse. Divergentinis validumas (angl. *divergent validity*) nustatytas naudojant Locke-Wallace santuokinio suderinamumo testą (angl. *Locke-Wallace Marital Adjustment Test, 1959*). Kontrolinės grupės įverčio koreliacija tarp Locke-Wallace santuokinio suderinamumo testo ir bendro FSFI skalės įverčio buvo vidutiniškai žema (Pearson'o koreliacijos koeficientas $r=0,53$), o grupės su seksualinio sujaudinimo sutrikimo kriterijais labai žema (Pearson'o koreliacijos

koeficientas $r=0,22$), stipriausias ryšys stebėtas seksualinio pasitenkinimo srityje [2,6]. Paaiškėjo, kad FSFI atskirų poskalių, kaip ir visos skalės, rodikliai turi geras galimybes diferencijuoti subjektus su ir be lytinių disfunkcijų, tuo tarpu koreliacija su santuokiniu pasitenkinimu tėra vidutinė [2, 3, 6].

Apibendrinant – FSFI tai trumpas, 19-os klausimų savivertės klausimynas, skirtas moters lytinei funkcijai įvertinti, sudarytas iš šešių poskalių, atspindinčių lytinio ciklo fazes bei bendro įverčio. Klausimyne nevertinamas subjektyvus distreso pojūtis, kuris yra lytinių disfunkcijų diagnostinis kriterijus, todėl naudoti vien šią instrumentuotę sutrikimams diagnozuoti nerekomenduojama. Surinkus mažiau balų nei nustatyti ribiniai diagnostiniai balai, nurodo, jog respondentė turi rizikos seksualinėms disfunkcijoms ir ji dėl to rekomenduojama būti tirama toliau. Lietuviška versija pasižymi geru diagnostiniu lygiu, ribiniai seksualinių disfunkcijų diferencijavimo balai lietuviškoje versijoje nustatyti $<25,5$, moterims pomenopauziniame laikotarpyje.

MOTERŲ LYTINĖS FUNKCIJOS INDEKSAS

Tiriamosios identifikacinis Nr. _____ Data _____

INSTRUKCIJOS: Tai klausimai apie Jūsų per pastarąsias 4 savaites patirtus lytinius jausmus ir reakcijas. Prašome kuo atviriau ir aiškiau atsakyti į žemiau pateiktus klausimus. Jūsų atsakymai bus laikomi visiškai paslapyje. Atsakydama į klausimus, vadovaukitės šiais apibrėžimais:

Lytinius veiksmus gali sudaryti glamonės, meilės žaismas, masturbacija ir vaginalinė sueitis.

Lytinė sueitis apibrėžiama kaip varpos įsiskverbimas į makštį.

Terminas lytinė stimuliacija vartojamas partnerių meilės žaismo, savistimuliacijos (masturbacijos) arba erotinių fantazijų situacijoms apibūdinti.

ATSAKANT Į KLAUSIMĄ, PAŽYMICIAMS TIK VIENAS LANGELIS.

Lytinis potraukis arba geismas – tai jausmas, apibūdinamas kaip noras patirti lytinių išgyvenimų, atsiliepiamas į partnerio iniciatyvą ir mintys arba fantazavimas apie mylėjimąsi.

Klausimas	Galimi atsakymai
1. Ar dažnai per pastarąsias 4 savaites jautėte lytinį potraukį ar geismą? <input type="checkbox"/> 5 = Beveik visada arba visada <input type="checkbox"/> 4 = Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų) <input type="checkbox"/> 3 = Kartais (apie pusę kartų) <input type="checkbox"/> 2 = Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų) <input type="checkbox"/> 1 = Beveik niekada arba niekada	2. Kaip įvertintumėte per pastarąsias 4 savaites jausto lytinio potraukio ar geismo lygį (laipsnį)? <input type="checkbox"/> 5 = Labai didelis <input type="checkbox"/> 4 = Didelis <input type="checkbox"/> 3 = Vidutinis <input type="checkbox"/> 2 = Mažas <input type="checkbox"/> 1 = Labai mažas arba visai jokio
3. Ar dažnai per pastarąsias 4 savaites jautėte lytinį susijaudinimą (aistrą) lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu? <input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo <input type="checkbox"/> 5 = Beveik visada arba visada <input type="checkbox"/> 4 = Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų) <input type="checkbox"/> 3 = Kartais (apie pusę kartų) <input type="checkbox"/> 2 = Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų) <input type="checkbox"/> 1 = Beveik niekada arba niekada	4. Kaip įvertintumėte lytinio susijaudinimo (aistros) lygį lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu per pastarąsias 4 savaites? <input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo <input type="checkbox"/> 5 = Labai didelis <input type="checkbox"/> 4 = Didelis <input type="checkbox"/> 3 = Vidutinis <input type="checkbox"/> 2 = Mažas <input type="checkbox"/> 1 = Labai mažas arba visai jokio
5. Kaip įvertintumėte pastarųjų 4 savaitžių pasitikėjimą savimi, kad Jums pavyks lytiškai susijaudinti lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu? <input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo <input type="checkbox"/> 5 = Labai didelis pasitikėjimas savimi <input type="checkbox"/> 4 = Didelis pasitikėjimas savimi <input type="checkbox"/> 3 = Vidutinis pasitikėjimas savimi <input type="checkbox"/> 2 = Mažas pasitikėjimas savimi <input type="checkbox"/> 1 = Labai mažas arba jokio pasitikėjimo savimi	6. Ar dažnai per pastarąsias 4 savaites buvote patenkinta susijaudinimu (sukilusia aistra) lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu? <input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo <input type="checkbox"/> 5 = Beveik visada arba visada <input type="checkbox"/> 4 = Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų) <input type="checkbox"/> 3 = Kartais (apie pusę kartų) <input type="checkbox"/> 2 = Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų) <input type="checkbox"/> 1 = Beveik niekada arba niekada

Klausimas	Galimi atsakymai
7. Ar dažnai per pastarąsias 4 savaites pasiekėte makšties lubrikaciją („sudrėkote“) lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu?	8. Ar per pastarąsias 4 savaites buvo sunku pasiekti makšties lubrikaciją („sudrėkti“) lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu?
<input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo	<input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo
<input type="checkbox"/> 5 = Beveik visada arba visada	<input type="checkbox"/> 1 = Nepaprastai sunku arba neįmanoma
<input type="checkbox"/> 4 = Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 2 = Labai sunku
<input type="checkbox"/> 3 = Kartais (apie pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 3 = Sunku
<input type="checkbox"/> 2 = Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 4 = Sunkoka
<input type="checkbox"/> 1 = Beveik niekada arba niekada	<input type="checkbox"/> 5 = Nesunku
9. Ar dažnai per pastarąsias 4 savaites išlaikėte makšties lubrikaciją („sudrėkimą“) iki lytinių veiksmų ar lytinės sueities pabaigos?	10. Ar per pastarąsias 4 savaites buvo sunku išlaikyti lubrikaciją („sudrėkimą“) iki lytinių veiksmų ar lytinės sueities pabaigos?
<input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo	<input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo
<input type="checkbox"/> 5 = Beveik visada arba visada	<input type="checkbox"/> 1 = Nepaprastai sunku arba neįmanoma
<input type="checkbox"/> 4 = Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 2 = Labai sunku
<input type="checkbox"/> 3 = Kartais (apie pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 3 = Sunku
<input type="checkbox"/> 2 = Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 4 = Sunkoka
<input type="checkbox"/> 1 = Beveik niekada arba niekada	<input type="checkbox"/> 5 = Nesunku
11. Ar dažnai per pastarąsias 4 savaites lytinės stimuliacijos ar lytinės sueities metu pasiekėte orgazmą (kulminacijos tašką)?	12. Ar per pastarąsias 4 savaites lytinės stimuliacijos ar lytinės sueities metu buvo sunku pasiekti orgazmą (kulminacijos tašką)?
<input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo	<input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo
<input type="checkbox"/> 5 = Beveik visada arba visada	<input type="checkbox"/> 1 = Nepaprastai sunku arba neįmanoma
<input type="checkbox"/> 4 = Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 2 = Labai sunku
<input type="checkbox"/> 3 = Kartais (apie pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 3 = Sunku
<input type="checkbox"/> 2 = Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 4 = Sunkoka
<input type="checkbox"/> 1 = Beveik niekada arba niekada	<input type="checkbox"/> 5 = Nesunku
13. Ar per pastarąsias 4 savaites buvote patenkinta savo sugebėjimu pasiekti orgazmą (kulminacijos tašką) lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu?	14. Ar per pastarąsias 4 savaites buvote patenkinta Jūsų ir Jūsų partnerio emociniu artumu lytinių veiksmų metu?
<input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo	<input type="checkbox"/> 0 = Lytinių veiksmų nebuvo
<input type="checkbox"/> 5 = Labai patenkinta	<input type="checkbox"/> 5 = Labai patenkinta
<input type="checkbox"/> 4 = Vidutiniškai patenkinta	<input type="checkbox"/> 4 = Vidutiniškai patenkinta
<input type="checkbox"/> 3 = Beveik vienodai patenkinta ir nepatenkinta	<input type="checkbox"/> 3 = Beveik vienodai patenkinta ir nepatenkinta
<input type="checkbox"/> 2 = Vidutiniškai nepatenkinta	<input type="checkbox"/> 2 = Vidutiniškai nepatenkinta
<input type="checkbox"/> 1 = Labai nepatenkinta	<input type="checkbox"/> 1 = Labai nepatenkinta
15. Ar per pastarąsias 4 savaites buvote patenkinta lytiniais santykiais su savo partneriu?	16. Ar per pastarąsias 4 savaites buvote patenkinta savo lytiniu gyvenimu apskritai?
<input type="checkbox"/> 5 = Labai patenkinta	<input type="checkbox"/> 5 = Labai patenkinta
<input type="checkbox"/> 4 = Vidutiniškai patenkinta	<input type="checkbox"/> 4 = Vidutiniškai patenkinta
<input type="checkbox"/> 3 = Beveik vienodai patenkinta ir nepatenkinta	<input type="checkbox"/> 3 = Beveik vienodai patenkinta ir nepatenkinta
<input type="checkbox"/> 2 = Vidutiniškai nepatenkinta	<input type="checkbox"/> 2 = Vidutiniškai nepatenkinta
<input type="checkbox"/> 1 = Labai nepatenkinta	<input type="checkbox"/> 1 = Labai nepatenkinta
17. Ar dažnai per pastarąsias 4 savaites jautėte diskomfortą arba skausmą įsiskverbiant į makštį?	18. Ar dažnai per pastarąsias 4 savaites jautėte diskomfortą arba skausmą po įsiskverbimo į makštį?
<input type="checkbox"/> 0 = Nebandžiau santykiauti	<input type="checkbox"/> 0 = Nebandžiau santykiauti
<input type="checkbox"/> 1 = Beveik visada arba visada	<input type="checkbox"/> 1 = Beveik visada arba visada
<input type="checkbox"/> 2 = Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 2 = Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų)
<input type="checkbox"/> 3 = Kartais (apie pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 3 = Kartais (apie pusę kartų)
<input type="checkbox"/> 4 = Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)	<input type="checkbox"/> 4 = Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)
<input type="checkbox"/> 5 = Beveik niekada arba niekada	<input type="checkbox"/> 5 = Beveik niekada arba niekada
19. Kaip įvertintumėte diskomforto ar skausmo įsiskverbiant į makštį arba po įsiskverbimo į makštį lygį (laipsnį) per pastarąsias 4 savaites?	
<input type="checkbox"/> 0 = Nebandžiau santykiauti	
<input type="checkbox"/> 1 = Labai didelis	
<input type="checkbox"/> 2 = Didelis	
<input type="checkbox"/> 3 = Vidutinis	
<input type="checkbox"/> 4 = Mažas	
<input type="checkbox"/> 5 = Labai mažas arba visai jokio	

ATSKIRŲ FSFI POSKALIŲ ĮVERČIAI IR VISOS SKALĖS ĮVERTIS

Atskirų FSFI poskalių įverčiai ir visos skalės (bendras) įvertis apskaičiuojami, naudojant žemiau esančioje lentelėje pateiktą skaičiavimo formulę. Atskirų poskalių įverčiams nustatyti sudėkite atskirų poskalę sudarančių punktų įverčius,

o gautą sumą padauginkite iš poskalės koeficiento (žr. žemiau). Sudėję šešių poskalių įverčius, gausite bendrąjį skalės įvertį. Reikia pažymėti, kad atskirų poskalių įvertis „nulis“ rodo, kad tiriamoji teigė pastarąjį mėnesį buvusi lytiškai neaktyvi. Tiriamųjų įverčius galima surašyti skiltyje dešinėje.

Poskalė	Klausimai	Įverčių intervalas	Koeficientas	Mažiausias įvertis	Didžiausias įvertis	Įvertis
Potraukis	1, 2	1–5	0,6	1,2	6,0	
Susijaudinimas	3, 4, 5, 6	0–5	0,3	0	6,0	
Lubrikacija	7, 8, 9, 10	0–5	0,3	0	6,0	
Orgazmas	11, 12, 13	0–5	0,4	0	6,0	
Pasitenkinimas	14, 15, 16	0 (arba 1)–5	0,4	0,8	6,0	
Skausmas	17, 18, 19	0–5	0,4	0	6,0	
Visos skalės įverčių intervalas				2,0	36,0	

LITERATŪRA:

- Sand M, Rosen R, Meston C, Brotto LA. The Female Sexual Function Index (FSFI): a potential “Gold Standard” measure for assessing therapeutically-induced change in female sexual function. *Fertility and Sterility* 2009; 92 (3):129.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2000; 26:191–208.
- Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2005; 31:1–20.
- Andrasik F. *Comprehensive handbook of personality and psychopathology. Adult psychopathology.* “Wiley & Sons”, New Jersey 2005; 2:429.
- Dynamics of FSFI using available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Meston C, Derogatis L. Validated Instruments for Assessing Female Sexual Function // *Journal of Sex & Marital Therapy* 2002; 28:155–164.
- Rosen R. FSFI Questionnaire, FSFI Scoring Appendix, prieinama <http://www.fsfi-questionnaire.com/>
- Dyadic Adjustment Scale available from: URL: <http://www.mhs.com/product.aspx>
- Greene JG. A factor analytic study of climacteric symptoms. *J Psychosomatic Res* 1976;20(5):425–30.
- Bunevičius A, Katkutė A, Birbilaitė I. Modernaus Didžiojo penketo asmenybės klausimyno Lietuviškos versijos patikimumas. (Validity of Lithuanian version of the modern personality assessment based on the big- five personality dimensions questionnaire.) *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija* 2008; 10 (1):27–30.
- Binik YM, Brotto LA, Graham CA, Segraves RT. Response of the DSM-5 Sexual Dysfunctions Subworkgroup to commentaries published in the *Journal of Sexual Medicine*. *Journal of Sexual Medicine* 2010; 7:2382–2387.

Conference for psychiatrists, psychologist and general practitioners
in Kaunas, Lithuania

6–7 May, 2016

"Anxiety and Stressor-Related Disorders: from diagnostic challenge to evidence-based treatment"

The organizers:

Psychiatry Clinic at Lithuanian University of Health Sciences (LUHS)

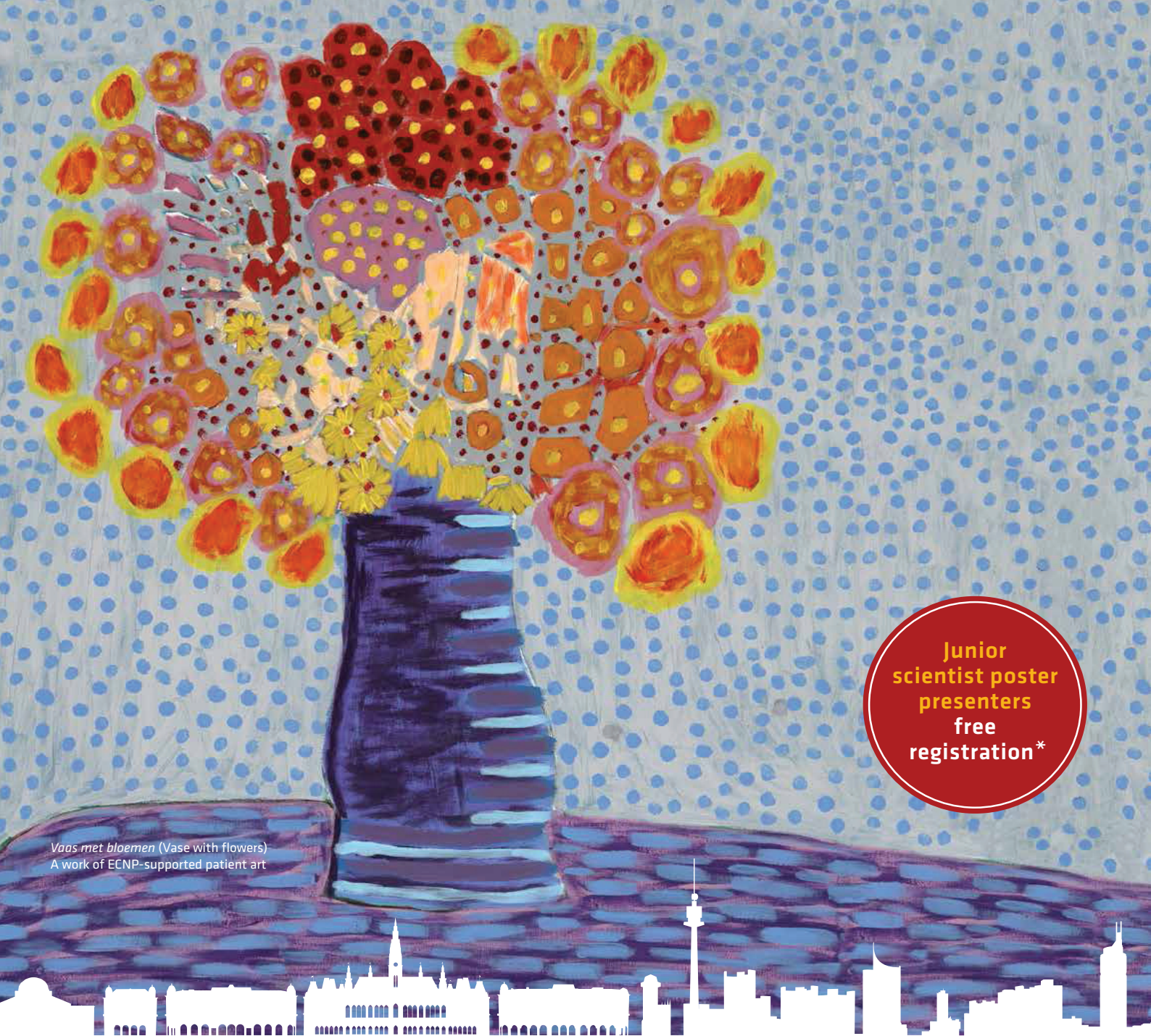
Lithuanian Society of Biological Psychiatry (LSBP)

Plenary lecture:

ECNP (European College of Neuropsychopharmacology) supported talk:

"How Neuroscience based Nomenclature (NbN) can help in rational prescribing?"
Prof. Joseph Zohar, ECNP Past President, Tel Aviv University, Israel





Vaas met bloemen (Vase with flowers)
A work of ECNP-supported patient art

Junior
scientist poster
presenters
free
registration*

29TH ECNP CONGRESS | 17-20 SEPTEMBER 2016 VIENNA

For the science and treatment of disorders of the brain



*For details please visit:

WWW.ECNP-CONGRESS.EU