

# 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 HASAN<sup>1</sup>, Peter FALKAI<sup>1</sup>, Thomas WOBROCK<sup>2,3</sup>, Jeffrey LIEBERMAN<sup>4</sup>, Birte GLENTHOJ<sup>5</sup>,  
Wagner F. GATTAZ<sup>6</sup>, Florence THIBAUT<sup>7</sup> & Hans-Jürgen MÖLLER<sup>1</sup> ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos  
draugijų federacijos šizofrenijos gydymo rekomendacijų rengimo darbo grupė\*

<sup>1</sup>Ludvigo-Maksimiliano Universiteto Psichiatrijos ir Psichoterapijos klinika, Miunchenas, Vokietija

<sup>2</sup>Darmstadto Dieburgo Klinikos Psichikos Sveikatos Centras, Groß-Umstadtas, Vokietija

<sup>3</sup>Georgo Augusto Universiteto Psichiatrijos ir Psichoterapijos klinika, Goettingenas, Vokietija

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

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

<sup>6</sup>San Paulo Universiteto Psichiatrijos Klinika, Brazilija

<sup>7</sup>Paris 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), Msumoto 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 tikėtinai nebus sėkmingas, jei į tai nebus atsižvelgta. Be to, skirtingos psichoaktyviosios medžiagos turi didelę įtaką somatinei asmens sveikatai, nes somatiniai sutrikimai yra pagrindiniai didesnio mirtinumą 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 kontroliuojamam 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 <sup>a</sup>	Rekomendacija <sup>b</sup>
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	-

<sup>a</sup>Įrodymų kategorija: Įrodymų kategorija, kai A = visiški įrodymai iš kontroliuojamų tyrimų (žr. 1 lentelę).

<sup>b</sup>Saugumo 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 klidesiai 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 tiriama 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, atviro, 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, parenta 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 iširti 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<sub>2A</sub> 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 popsichozinę 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 fluvoksaminas) 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 multicentrinų tyrimų, kad būtų galima įvertinti antidepresinio gydymo efektyvumą gydant su šizofrenija susijusią depresiją ir, nepaisant didelio tokių būsena 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 afektyvių 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 nenustygimu (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 <sup>a</sup>	Rekomendacija <sup>b</sup>
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

<sup>a</sup>Įrodymų kategorijos: Įrodymų kategorijos kur A = aiškūs įrodymai iš kontroliuojamų tyrimų (1 lentelė).

<sup>b</sup>Saugumo 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 klopazinu 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 klopazinu, 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 klopaziną ir trys – olanzapiną), taigi tyrimas neįrodė specifinio prevencinio klopazino poveikio gydant sergančiuosius, linkusius į savižudybę.

Be to, papildomos šio tyrimo analizės parodė, kad olanzapino ir klopazino 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 klopazinas labiausiai sumažina savižudybių dažnį ir savižudiško elgesio atvejų skaičių (Modestin ir kt., 2005). Be to, Nacionalinio klopazino recipientų registro bei JAV Nacionalių mirties indekso ir Socialinių saugumo administracijos mirties valdymo failų analizė parodė, kad klopazinas mažina sunkia šizofrenija sergančiųjų mirtingumą, sumažindamas savižudybių dažnį (Walker ir kt., 1997).

Vienos metaanalizės ir vienos apžvalgos duomenys parėmė pastebėjimą, kad klopazinas 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 klopazino pranašumo (Sernuak ir kt., 2001), nors ši analizė buvo kritikuota dėl metodologinių priežasčių (kontrolinės grupės atrankos būdo, tikėtina, klopazino gydymasis poveikis artimas statistiškai reikšmingam (Ertugrul 2002; Meltzer 2002a, Meltzer 2005). Teiginys, kad klopazinas 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). Klopazino 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 klopazinas 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 komorbidiška būklė 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).

Komorbidišnis 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 komorbidišnį 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 <sup>a</sup>	Rekomendacija <sup>b</sup>
Detalus psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo įvertinimas	GCP	-
Specifinės psichosocialinės intervencijos dėl dvigubos diagnozės šizofrenijos ir medžiagų vartojimo sutrikimo <sup>1</sup>	C3	4
Specifinės psichosocialinės intervencijos su motyvacinio ir elgesio komponentu dėl dvigubos diagnozės šizofrenijos ir priklausomybės nuo alkoholio <sup>2</sup>	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

<sup>a</sup>Įrodymų kategorija: įrodymų kategorija, čia: A = patikimi kontroliuojamųjų tyrimų įrodymai (žiūr. 1 lentelę)

<sup>b</sup>Saugumo įvertinimas = rekomendacijų klasė, parengta remiantis iš įrodymų lygiu ir papildomais saugumo, toleravimo ir sąveikos potencialo aspektais. GCP – geroji klinikinė praktika.

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

<sup>2</sup>Psichosocialinių 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 pasekmė 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 parametru 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 (kvetiapienas, 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 klozapinu ir stebėti iki 12 mėn. Abiejose grupėse kanapių vartojimas sumažėjo, nors gydymas klozapinu 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

- Klozapinas 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 klozapino titravimo periodas, pradedant gydymą, gali riboti klozapino 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 klozapino indukuotos agranulocitozės riziką. Be to, komorbidinis piktnaudžiavimas alkoholiu gali sustiprinti klozapino kardiotoksiškumą.
- Kai kurie antipsichotiziniai vaistai pasirodė veiksmingi pacientams, turintiems dvigubą šizofrenijos ir alkoholio vartojimo sutrikimą 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 klozapino 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 vartojamos 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 buprobiono 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 klinikiniame 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 pradamas 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 (Modrzenska, 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 Pediatrijos Akademija savo gairėse „Psichoaktyviųjų vaistų vartojimas nėštumo laikotarpiu bei galimi poveikiai vaisiui ir naujagimiui“ pažymėjo, kad psichiatrinį sutrikimą gydyti 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 antipsichotizinius 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 toksikiškumas).
- Postnataliniai elgesio sutrikimai (elgesio toksikiškumas).
- 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 keleto 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., komorbidinių piktnaudžiavimų 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 pasiekiami 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 lanksčiau keisti dozavimo schemą. Tačiau moterų, kurių būseną stabiliai 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](http://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 <sup>a</sup>	Rekomendacija <sup>b</sup>
<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

<sup>a</sup>Įrodymų kategorija: Įrodymų kategorija, čia: A = patikimi iš kontroliuojamųjų tyrimų įrodymai (žiūr. 1 lentelę).

<sup>b</sup>Saugumo 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 medikamentų.

### **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 psichoaktyviomis 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

Alkomet 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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Addington J, el-Guebaly N. 1998. Group treatment for substance abuse in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 43(8): 843–845.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. APA. 1997. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 154(4 Suppl): 1–63.
10. 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 schizophrenic 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 J, 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](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): 105–118.
  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, Harkanen T, Lonnqvist J. 2008. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiol 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, Sitharhan 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. Maze 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](http://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: s98-106.
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.