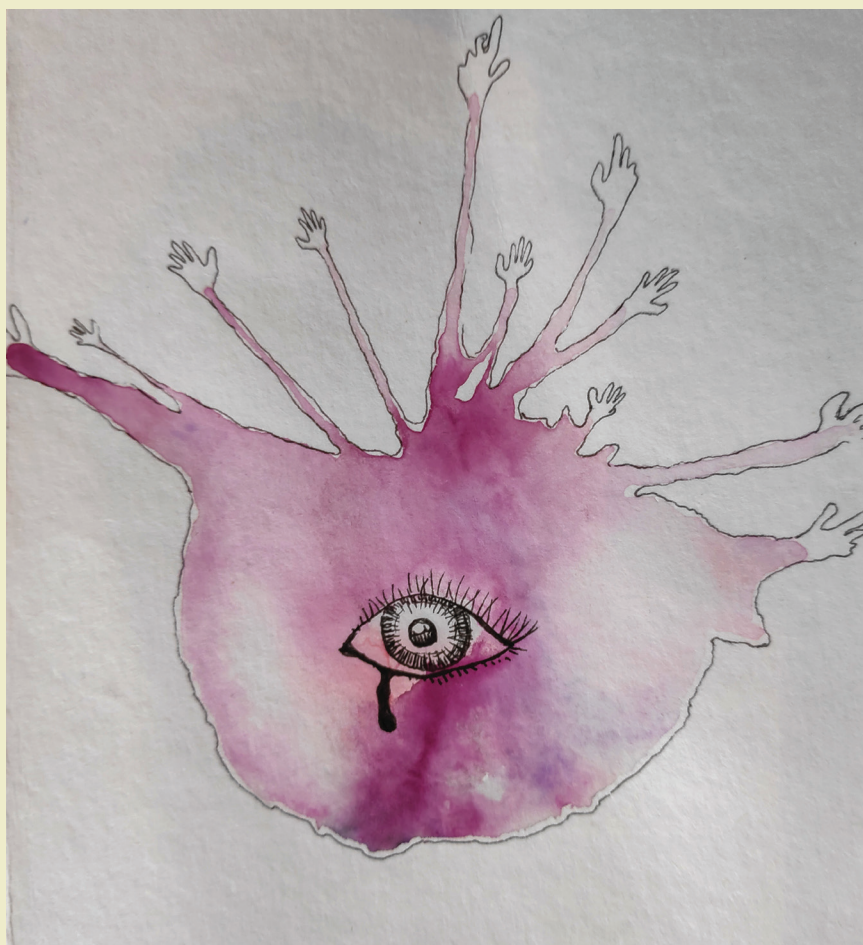


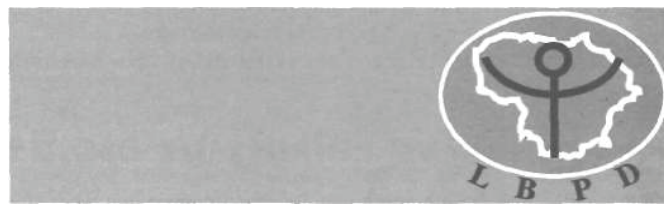
ISSN 1648-293X

BIOLOGICAL PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOLOGY

BIOLOGINĒ PSICHIATRIJA IR PSICHOFARMAKOLOGIJA

Vol. 23, No 1, 2021, July
T. 23, Nr. 1, 2021 m. liepa





EDITOR-IN-CHIEF
Adomas BUNEVIČIUS, Kaunas, Lithuania

VYRIAUSIASIS REDAKTORIUS
Adomas BUNEVIČIUS, Kaunas, Lietuva

FIELD EDITORS

Clinical Psychiatry
Leo SHER, New York, USA

General hospital psychiatry
Vesta STEIBLIENĖ, Kaunas, Lithuania

Psychopharmacology
Jaanus HARRO, Tartu, Estonia

Addictions Psychiatry
Emilis SUBATA, Vilnius, Lithuania

SRITIES REDAKTORIAI

Klinikinės psichiatrijos
Leo SHER, New York, JAV

Somatopsichiatrijos
Vesta STEIBLIENĖ, Kaunas, Lietuva

Psichofarmakologijos
Jaanus HARRO, Tartu, Estija

Priklausomybių psichiatrijos
Emilis SUBATA, Vilnius, Lietuva

REGIONAL EDITORS

For Latvia
Elmars RANCANS, Riga, Latvia

For Lithuania
Arūnas GERMANAVIČIUS, Vilnius, Lithuania

For Poland
Wieslaw J. CUBALA, Gdansk, Poland

REGIONINIAI REDAKTORIAI

Latvijai
Elmars RANCANS, Ryga, Latvija

Lietuvai
Arūnas GERMANAVIČIUS, Vilnius, Lietuva

Lenkijai
Wieslaw J. CUBALA, Gdanskas, Lenkija

ASSISTANTS EDITORS

Aurelija PODLIPSKYTĖ, Palanga, Lithuania

Inesa BUNEVIČIENĖ, Kaunas, Lithuania

Vilma LIAUGAUDAITĖ, Palanga, Lithuania

ATSAKINGIEJI REDAKTORIAI

Aurelija PODLIPSKYTĖ, Palanga, Lietuva

Inesa BUNEVIČIENĖ, Kaunas, Lietuva

Vilma LIAUGAUDAITĖ, Palanga, Lietuva

EDITORIAL BOARD

Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lithuania

Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estonia

Julija BROŽAITIENĖ, Palanga, Lithuania

Julius BURKAUSKAS, Palanga, Lithuania

Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lithuania

Vytenis P. DELTUVA, Kaunas, Lithuania

Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lithuania

Alicija JUŠKIENĖ, Palanga, Lithuania

Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lithuania

Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lithuania

Artūras PETRONIS, Toronto, Canada

Sigita PLIOPLYS, Chicago, Illinois, USA

Arthur J. PRANGE, Chapel Hill, North Carolina, USA

Daiva RASTENYTĖ, Kaunas, Lithuania

Palmira RUDALEVIČIENĖ, Vilnius, Lithuania

Kastytis ŠMIGELSKAS, Kaunas, Lithuania

Arimantas TAMAŠAUSKAS, Kaunas, Lithuania

Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lithuania

REDAKCINĖ KOLEGIJA

Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lietuva

Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estija

Julija BROŽAITIENĖ, Palanga, Lietuva

Julius BURKAUSKAS, Palanga, Lietuva

Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lietuva

Vytenis P. DELTUVA, Kaunas, Lithuania

Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lietuva

Alicija JUŠKIENĖ, Palanga, Lietuva

Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lietuva

Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lietuva

Artūras PETRONIS, Torontas, Kanada

Sigita PLIOPLYS, Čikaga, Iliojus, JAV

Arthur J. PRANGE, Čapel Hilas, Šiaurės Karolina, JAV

Daiva RASTENYTĖ, Kaunas, Lietuva

Palmira RUDALEVIČIENĖ, Vilnius, Lietuva

Kastytis ŠMIGELSKAS, Kaunas, Lietuva

Arimantas TAMAŠAUSKAS, Kaunas, Lietuva

Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lietuva

LAYOUT

Aurelija PODLIPSKYTĖ

MAKETUOTOJA

Aurelija PODLIPSKYTĖ

Oficialus Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos (LBPD) leidinys
Remiamas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neuromokslų instituto
ir Palangos klinikos

LEIDĖJAI

Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos (LBPD)
Tvirtovės al. 90A LT-50154 Kaunas. Tel. (8 460) 30011,
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neuromokslų instituto
Elgesio medicinos laboratorija
Vydūno al. 4 LT-00135 Palanga. Tel. (8460) 30017

VIRŠELYJE – LSMU Psichiatrijos klinikos paciento darbas, atliktas meno ir užimtumo
terapijoje
PUSLAPIS INTERNETE <http://biological-psychiatry.eu>

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

EDITORIAL.....2

RESEARCH REPORTS

Egle Mikone, Viktorija Grazuliene, Vigintas Vilkas
Medical doctors attitudes towards individuals with mental
disorders.....3

Milda Dubininkiene, Aivaras Cerkauskas
Relationship of smoking with sociodemographic and disease-related
factors and quality of life in patients with depressive disorder.....9

CASE REPORT

Egle Milasauskiene, Vesta Steibliene
Residual atypical psychotic disorder and neuroborreliosis: a case
report.....15

TREATMENT RECOMMENDATIONS

Siegfried Kasper, Wieslaw J. Cubala, Andrea Fagiolini, Josep A. Ramos-Quiroga, Daniel Souery and Allan H. Young
Gydymui atsparios depresijos gydymo esketamino nosies purškalu
praktinės rekomendacijos: fundamentalus mokslas, įrodymais
pagrįstos žinios ir ekspertų rekomendacijos.....19

PhD THESES

Saulius Taroza – Associations among thyroid axis hormones,
genetic polymorphisms, and acute ischemic stroke
outcomes.....31

Dear readers,

Please find first issue of 23rd volume of the Journal that presents interesting original research studies, challenging case report and practice guidelines.

Mikone with colleagues evaluated prevalence and risk factors of mental health stigmatization among physicians, and found that stigmatization of mental disorders is common among healthcare professionals in major academic centers in Lithuania. These findings underscore urgent need for targeted educational interventions in order to improve knowledge of physicians about people with mental disorders.

A study by Dubininkiene and Cerkauskas confirmed that smoking is a common behavioral addiction in patients with depressive disorders treated in psychiatry unit, and is associated with more frequent hospitalizations for depressive disorder and health-related quality of life. These data suggest the importance of adequate therapies of co-morbid addictions in patients with mental disorders.

Milasauskienė and Steiblienė present a challenging case of schizophrenia-like psychotic symptoms in a patient with Lyme neuroborreliosis. Antibacterial and antipsychotic treatment resulted in only minor improvement in neuropsychiatric symptoms.

Readers will also find a detailed review with practical recommendations of esketamine nasal spray therapy for the management of treatment-resistant depression that were developed by Kasper and colleagues who are European experts in major depressive disorder and treatment resistant depression.

We also congratulate Saulius Taroza MD, PhD for successfully defending PhD degree focused on thyroid axis functioning in patients with ischemic stroke! We wish best of luck in academic career.

I would like to thank authors for their valuable and exciting contributions and editorial board members for their important work to make this issue possible during turbulent times of global pandemic.

Keep safe and vaccinated,

Sincerely,

Adomas Bunevicius MD, PhD

MEDICINOS GYDYTOJŲ POŽIŪRIS Į PSICHIKOS SUTRIKIMAIS SERGANČIUS ASMENIS

Medical doctors attitudes towards individuals with mental disorders

Eglė Mikonė¹, Viktorija Gražulienė², Vigintas Vilkas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Psichiatrijos klinika, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Šeimos medicinos klinika

SUMMARY

Introduction. Prejudice towards individuals with mental disorders often turns into a stigma, not only in the general population, but also among health professionals. The article reveals the attitude of Lithuanian resident doctors and doctors towards people with mental disorders.

Aim. This study aimed to assess doctors' attitudes towards individuals with mental disorders.

Methods. The study included 355 doctors and resident doctors, of whom 13.8% (n = 49) were men and 86.2% (n=306) were women, ranging in age from 24 to 67 years. Respondents completed questions of sociodemographic data, personal experiences with people with mental disorders, and questionnaire of Opening Minds Scale for Health Care Providers (OMS-HC), intended to assess health professionals' attitude toward people with mental disorders. An estimate of stigmatization of individuals with mental disorders was established and afterwards compared among different groups.

Results. The mean stigmatization was 61.39 (SD 10,25; 44–100) points for all respondents. Statistically significant (p=0.001) older respondents, from 40 years old and older (n=103) are more likely to stigmatize, the average of stigmatization was 64.35 (SD 10.66; 46–100) points. The mean stigmatization of resident doctors was 59.9 (SD 9.92; 46–98) points, which was statistically significantly (p=0.025) lower than the average stigmatization of doctors. The mean stigmatization of respondents who currently have mental disorders or a history of mental disorders was 58.33 (SD 8.17; 46–80) points, which was significantly lower (p=0.046) than respondents without mental disorders. There was no statistically significant difference in the estimate of stigmatization between men and women (p=0.207), respondents who have and do not have friends and relatives with mental disorders (p=0.855), respondents who have and do not have patients with mental disorders (p=0.286) and between physicians with different specialties (p=0.781).

Conclusions. The attitude of doctors towards patients with mental disorders is sufficiently stigmatized: 40 year and older medical doctors are more likely to stigmatize individuals with mental disorders. However, resident-doctors and doctors who have/had a history of mental disorders are less likely to stigmatize.

Keywords: mental health, stigma, suicides, doctors

SANTRAUKA

Įvadas. Išankstinės nuostatos dėl psichikos sutrikimų dažnai yra stigmatizuojančios – ne tik bendroje populiacijoje, bet ir tarp sveikatos priežiūros specialistų. Tyrimo metu atskleidžiamas Lietuvoje dirbančių gydytojų ir gydytojų rezidentų požiūris į psichikos sutrikimais sergančius asmenis.

Tikslas. Įvertinti gydytojų požiūrį į psichikos sutrikimais sergančius asmenis.

Metodai. Tyrime dalyvavo 355 gydytojai ir gydytojai rezidentai, iš kurių 13,8 proc. (n=49) buvo vyrai ir 86,2 proc. (n=306) – moterys; tiriamųjų amžius – nuo 24 iki 67 metų. Respondentai pildė anketą, sudarytą iš klausimų apie sociodemografinius duomenis ir asmeninę patirtį, susijusią su psichikos sutrikimais sergančiais asmenimis bei Sveikatos priežiūros specialistų nešališkumo vertinimo skalę (SPSN-VS), skirtą įvertinti asmens sveikatos priežiūros specialistų požiūrį į psichikos sutrikimais sergančius asmenis. Buvo nustatytas psichikos sutrikimais sergančių asmenų stigmatizavimo įvertis, kuris buvo palygintas skirtingose respondentų grupėse.

Rezultatai. Visų tiriamųjų bendras stigmatizacijos vidurkis 61,39 (SN 10,25; 44–100) balai. Statistiškai reikšmingai (p=0,001) daugiau stigmatizuoja vyresni nei 40 metų amžiaus respondentai (n=103); stigmatizavimo įverčio vidurkis 64,35 (SN 10,66; 46–100) balai. Gydytojų – rezidentų stigmatizavimo vidurkis 59,9 (SN 9,92; 46–98) balai, kuris yra statistiškai reikšmingai (p=0,025) mažesnis, nei gydytojų. Statistiškai reikšmingai (p=0,046) mažesnis stigmatizavimo vidurkis 58,33 (SN 8,17; 46–80) balai buvo respondentų sirgusių/sergančių psichikos sutrikimais nei nesirgusių/nesergančių. Stigmatizavimo įvertis tarp vyrų ir moterų (p=0,207), tarp respondentų, kurie turi ir neturi draugų, artimųjų sergančių psichikos sutrikimais (p=0,855), turinčių psichikos sutrikimais sergančių pacientų ir neturinčių (p=0,286) bei tarp skirtingų specializacijų gydytojų (p=0,781) statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Išvados. Gydytojų požiūris į psichikos sutrikimais sergančius asmenis yra pakankamai stigmatizuotas. Psichikos sutrikimais sergančius asmenis daugiau linkę stigmatizuoti vyresni nei 40 metų amžiaus gydytojai; o mažesnė stigmatizavimo tendencija stebima tarp gydytojų rezidentų bei gydytojų, kurie patys serga ar yra sirgę psichikos sutrikimais.

Raktiniai žodžiai: psichikos sveikata, stigma, savižudybės, gydytojai

Autorius susirašinėjimui: Eglė Mikonė, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Psichiatrijos klinika, Eivenių g. 2, Kaunas 50161, Lietuva. El.paštas: egle.kruminyte@gmail.com

IVADAS

Stigmatizuotas požiūris į psichikos sutrikimus daro neigiamą poveikį žmonių suvokimui, požiūriui ir elgesiui, susijusiam su specializuotos psichikos sveikatos priežiūros teikimu [1] ir tai yra vienas iš pagrindinių veiksnių, susijusių su psichikos sutrikimais sergančių ligonių savižudybės rizika [2], o pati savižudybė kartais laikoma priemone pabėgti nuo stigmos [3, 4].

Terminas „stigma“ kilo Graikijoje, juo buvo apibūdinami žmonės, pažymėti nudegimo ar įpjovimo žymių dėl jų atliktų nusikaltimų ar išdavystės. Vienas svarbiausių stigmos teoretikų sociologas Erving Goffman aprašė, kas yra stigma, ir ką reiškia būti stigmatizuojamu [5], pasak autoriaus, stigmos reikšmė neišvengiamai buvo siejama su psichikos sutrikimais [6]. Dabar stigma nėra tik fizinės žymės apibūdinimas, bet tapo ir socialinio nepriimtumo simboliu [7].

Moksliniuose darbuose pateikiami tyrimai ir sukurti modeliai, skirti conceptualizuoti psichikos sveikatos stigmą, nustatyti jos poveikį ir tai, kaip vartotojai, šeimos ir net viešasis sektorius su ja kovoja [8, 9]. Įvairūs autoriai aprašo, kad psichikos sutrikimų stigma ir diskriminacija gali turėti blogesnių pasekmių nei patys sutrikimai [10, 11].

Sveikatos priežiūros sistemoje psichikos sutrikimais sergančiųjų stigmatizavimas yra pagrindinė kliūtis gydytis ir pasveikti, bei suteikti ir gauti geresnę fizinę priežiūrą (slaugą) asmenims, sergantiems psichikos sutrikimais [12]. Stigma taip pat daro įtaką pagalbos ieškantiems sveikatos priežiūros specialistams ir neigiamai tarpininkauja jų darbo aplinkoje [10, 13]. Stigma riboja psichikos sutrikimais sergančių asmenų galimybes gyventi kokybišką gyvenimą, didina diskriminaciją ir atskirtį, skatina vengti kreiptis pagalbos ar efektyviai naudotis psichikos sveikatos paslaugomis [14].

Lietuvoje yra keli atlikti tyrimai nagrinėjant stigmatizacijos problemą. A. Pranckevičienė su bendraautorais [15] atliko tyrimą, kuriame nagrinėjo psichologijos ir socialinio darbo studentų nuostatas apie psichikos sutrikimais sergančius asmenis. Autoriai tyrimui naudojo specialiai sudarytus kelis skirtingus psichikos sutrikimų stigmą tiriančius instrumentus bei taikytos jau egzistuojančios skalės. Rezultatai atskleidė, kad vyresnių kursų psichologijos ir socialinio darbo studentai pasižymi palankesne nuostata dėl psichikos sutrikimų sergančių asmenų integracijos į bendruomenę. Nustatyta, kad asmeninė studentų psichikos sveikatos paslaugų patirtis susijusi su mažesniu atsiribojimu nuo psichikos sutrikimais sergančių asmenų ir mažesne stigma kreiptis pagalbos. Kitame tyrime, G. Daugėlaitė ir autoriai [16] tyrė visuomenės požiūrį į psichikos sutrikimais sergančius asmenis ir jo sąsajas su sociodemografinėmis charakteristikomis. Tyrime naudota autorių sudaryta anketa. Buvo lygintas respondentų požiūris į šizofreniją ir į depresiniu sutrikimais sergančius asmenis. Rezultatai atskleidė vyresnio amžiaus ir žemesnį išsilavinimą turinčių asmenų sąsajas su negatyvesniu požiūriu į psichikos sutrikimais sergančiuosius. O asmeninė respondentų patirtis, buvo siejama su pozityvesniu požiūriu į sergančiuosius psichikos sutrikimais. Dar viename lietuvių autorių atliktame tyrime [17] nagrinėtas būsimų medicininės, psichologinės ir socialinės pagalbos specialistų požiūris į priklausomybę

besigydančius asmenis. Tyrime naudotos Likerto ir Bogarduso skalės. Rezultatai atskleidė stigmatizuojančių aspektų turintį požiūrį į psichikos sutrikimais sergančius asmenis, kuomet yra išlaikoma socialinė distancija priklausomybę besigydančių asmenų atžvilgiu, dvejojama dėl jų priėmimo į darbą bei vengiama šią temą aptarinėti viešai. Tačiau Lietuvoje nėra naudota Sveikatos priežiūros specialistų nešališkumo vertinimo skalė (SPSN-VS), o taip pat nėra atliktų tyrimų, kurie atskleistų gydytojų požiūrį į psichikos sutrikimais sergančius asmenis. Šio tyrimo tikslas įvertinti gydytojų požiūrį ir stigmatizacijos laipsnį į asmenis sergančius psichikos sutrikimais.

TIRIAMŪJŲ KONTINGENTAS IR METODIKA

Anoniminė internetinė apklausa vykdyta 2020 metų birželio – lapkričio mėnesiais. Tyrimas atliktas gavus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Bioetikos centro leidimą Nr. BEC – LSMU(R) – 40. Tyrime pakviesti dalyvauti gydytojai – rezidentai ir gydytojai, dirbantys Lietuvoje ir sutinkantys dalyvauti apklausoje. Respondentai buvo kviečiami užpildyti anketą viešojoje erdvėje, internetiniame socialiniame tinkle „Facebook“ paskelbiant anketą uždaroje gydytojų, Vilniaus universiteto (VU) ir LSMU gydytojų rezidentų ir šeimos gydytojų grupėse. Pasikartojančių atsakymų išvengta, kadangi anketos parametruose buvo nustatyta, kad iš vieno kompiuterio galima atsakyti, tik vieną kartą.

Buvo užpildyta 369 respondentų anketų, iš kurių buvo vertintos 355 (14 nevertinta, dėl nepilnų duomenų). Anketą sudarė 2 dalys, pirmojoje dalyje yra 8 klausimai apie respondentų sociodemografinius duomenis bei asmeninę patirtį, susijusią su psichikos sutrikimais, o antroje dalyje – 20 Sveikatos priežiūros specialistų nešališkumo vertinimo skalės (SPSN-VS; angl. Opening Minds Stigma Scale for Healthcare Providers (OMS-HC)) teiginių, skirtų įvertinti asmens sveikatos priežiūros specialistų požiūrį į psichikos sutrikimais sergančius asmenis. Kassam ir aut. sukurta Sveikatos priežiūros specialistų nešališkumo vertinimo skalė (SPSN-VS) buvo paskelbta mokslinėje literatūroje 2012 metais [18]. Ši instrumentuotė buvo sukurta įvertinti sveikatos priežiūros paslaugų specialistų požiūrį į psichikos sutrikimais sergančius asmenis, vertinant tam tikrus stigmatizavimo komponentus – požiūrį į psichikos sutrikimais sergančius asmenis, pačio respondento atsiskleidimą ir pagalbos siekimą bei socialinį atstumą. Šiuo instrumentu įvertinami stigmos aspektai, kurie iki šiol nebuvo kruopščiai ištirti – emocinės reakcijos, socialinės atsakomybės stoka, empatija ar atjauta psichikos sutrikimais sergantiems žmonėms. Atliktoje 25 mokslinių tyrimų apžvalgoje [6] buvo išnagrinėtos ir lygintos dažniausiai naudojamos, 15 skirtingų skalių, vertinančių stigmatizavimo paplitimą. Nustatyta, kad SPSN-VS skalė atitinka patikimiausius rodiklius ir yra tinkamiausia naudoti vertinant sveikatos priežiūros specialistus. Šios skalės patikimumas vertinamas kaip geras (vidinis nuoseklumas koeficientas, Cronbacho alfa $\geq 0,70$), pagrįstumas – stiprus (koreliacijos koeficiento reikšmė 0,746). Skalė yra kelių variantų, kuriuos sudaro skirtingas kiekis klausimų [19]. Šią skalę pasirinkome remiantis atlikta mokslinė sisteminė apžvalga, kurioje buvo vertinamos ir gretinamos instrumentuotės, skirtos psichikos sveikatos priežiūros specialistų stigmatizuoto požiūrio į

psichikos sutrikimais sergančius asmenis vertinimui. Gavome autorių leidimą ją naudoti ir atlikome dvigubą vertimą specializuotame vertimų biure bei išverstą variantą aptarėme su autoriais ir gavome pritarimą ją naudoti. Skalėje kiekvienam teiginiui reikėjo pasirinkti labiausiai tinkamą atsakymą: „Visiškai sutinku“, „Sutinku“, „Nei sutinku, nei nesutinku“, „Nesutinku“, „Visiškai nesutinku“. Kiekvienam atsakymui buvo priskirtas skirtingas balas nuo 1 iki 5, išskyrus 3, 8, 9, 10, 11, 15, 19 klausimuose, kuriems balai priskiriami mažėjančia tvarka (nuo 5 iki 1). Vertinami surinkti balai (20 balų – mažiau stigmatizuoja, 100 balų – daugiau stigmatizuoja).

Statistinė duomenų analizė

Analizė atlikta naudojantis standartiniu statistinių programų paketu, IBM SPSS Statistics 23. Tolydiesiems dydžiams aprašyti buvo taikytos šios statistinės charakteristikos: vidurkis, standartinis nuokrypis (SN), minimalios ir maksimalios reikšmės. Hipotezės apie kiekybinio reiškinio požymio reikšmių skirstinio suderinamumą su normaliuoju skirstiniu tikrinamos Kolmogorovo-Smirnovo testu (hipotezė, kad skirstinys sutampa su normaliuoju atmetama, kai $p < 0,05$). Nesant normaliojo skirstinio dvi nepriklausomos imtys lyginamos Mano-Vitnio-Vilkoksono rangų sumų kriterijumi, o daugiau nei dviem imtims taikomas Kraskelo-Voliso testas. Duomenys statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Tyrimo dalyvavo 13,8 proc. ($n=49$) vyrų ir 86,2 proc. ($n=306$) moterų; respondentų amžius buvo nuo 24 iki 67 metų. Amžiaus vidurkis 35,78 metai (SN 10,43). Respondentai buvo įvairių specializacijų gydytojai, iš kurių 33,8 proc. ($n=120$) gydytojai-rezidentai ir 66,2 proc. ($n=235$) gydytojai.

Bendras visų tiriamųjų stigmatizacijos vidurkis 61,39 (SN 10,25) balai. Mažiausia reikšmė 44 balai, didžiausia reikšmė 100 balų.

Visi tiriamieji pagal amžių buvo suskirstyti į tris grupes (atsižvelgiant, kad kiekvienoje grupėje būtų panašus skaičius tiriamųjų), (1 lentelė). Nustatytas statistiškai reikšmingas ($p=0,001$) stigmatizacijos rodiklio skirtumas tarp amžiaus grupių. Jaunesnių nei 29 metų amžiaus grupėje stigmatizavimo įverčio vidurkis buvo mažiausias – 59,45 (SN 9,48; 44–98) balai, o vyresnių nei 40 metų amžiaus grupėje – stigmatizavimo įverčio vidurkis buvo didžiausias – 64,35 (SN 10,66; 46–100) balai. Gydytojų – rezidentų stigmatizavimo vidurkis buvo reikšmingai mažesnis – 59,9 (SN 9,92; 46–98) balai, nei gydytojų 62,14 (SN 10,35; 44–100) balai; $p=0,025$. Stigmatizavimo įvertis tarp lyčių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Psichikos sutrikimais sirgo/serga 13,5 proc. ($n=48$) tiriamųjų. Stigmatizavimo vidurkis reikšmingai mažesnis yra sirgusių/sergančių psichikos sutrikimais 58,33 (SN 8,17; 46–80) balai, lyginant su nesirgusių/neserGANčių psichikos sutrikimais – 61,86 (SN 10,47; 44–100) balai; $p=0,046$. Daugiau nei pusė, 52,4 proc. ($n=186$) tyrime dalyvavusių respondentų teigė, kad jų artimų draugų ar šeimos narių tarpe yra psichikos sutrikimais sergančių asmenų, tačiau stigmatizavimo vidurkis tarp respondentų, kurie turi draugų, artimųjų sergančių psichikos sutrikimais ir neturi, statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Taip pat nenustatyti statistiškai reikšmingi stigmatizavimo įverčio skirtumai tarp respondentų turinčių ir neturinčių kolegų tarpe sergančiųjų psichikos sutrikimais.

Visi tiriamieji, pagal savo specialybės buvo suskirstyti į 8 grupes (remiantis kitų tyrimų duomenimis) [18, 24]. Lyginant tarp specialybių grupių, statistiškai reikšmingo stigmatizacijos vidurkių skirtumų nenustatyta. Tačiau mažiausiai

1 lentelė. Stigmatizacijos rodiklio (pagal SPSN-VS) skirtumai tarp grupių

	Grupės	N (proc.)	SPSN-VS, vidurkis (SN), ribos	p
Amžius, metai	≤29	141 (39,7)	59,45 (9,48), 44–98	0,001
	30-39	111 (31,3)	61,6 (10,26), 46–98	
	≥40	103 (29,0)	64,35 (10,66), 46–100	
Gydytojai	Gydytojai rezidentai	120 (33,8)	59,9 (9,92), 46–98	0,025
	Gydytojai	235 (66,2)	62,14 (10,35), 44–100	
Lytis	Vyrai	49 (13,8)	59,22 (8,3), 46–86	0,207
	Moterys	306 (86,2)	61,73 (10,5), 44–100	
Psichikos sutrikimai	Sirgo/serga	48 (13,5)	58,33 (8,17), 46–80	0,046
	Nesirgo/neserGA	307 (86,5)	61,86 (10,47), 44–100	
Artimų draugų ar šeimos narių tarpe yra psichikos sutrikimais sergančiųjų asmenų	Taip	186 (52,4)	60,4 (10,5), 44–100	0,855
	Ne	144 (40,6)	62,75 (9,83), 46–100	
	Nežino	25 (7,0)	60,88 (10,28), 50–98	
Kolegų tarpe yra psichikos sutrikimais sergančiųjų asmenų	Taip	156 (43,9)	61,49 (11,96), 44–100	0,478
	Ne	66 (18,6)	62,48 (9,48), 46–98	
	Nežino	133 (37,5)	60,72 (8,28), 46–98	
Psichikos sutrikimais sergančių pacientų	Turi	332 (93,5)	61,3 (10,2), 44–100	0,286
	Neturi	7 (2,0)	58,86 (9,6), 46–70	
	Nežino	16 (4,5)	64,25 (11,82), 46–90	

stigmatizuoja skubios medicinos ir medicinos gydytojai bei psichiatrijos specialybės respondentai, o labiausiai – vidaus ligų specializacijos gydytojai, anesteziologai – reanimatologai ir chirurginių specialybių gydytojai (2 lentelė).

DISKUSIJA

Darbo pasirinkta tema yra įdomi ir aktuali įvairių specializacijų gydytojams, kurie susiduria su psichikos sutrikimais sergančiais asmenimis. Neretai kolegų tarpe tenka girdėti išsakomas baimes ir išankstines nuostatas, dėl psichikos sutrikimais sergančių pacientų bei įvairias dvejones, renkantis tyrimų bei gydymo planą. Pasirinkome nagrinėti šią temą, siekiant išsiaiškinti, koks yra medicinos gydytojų požiūris į psichikos sutrikimais sergančius asmenis ir kas jį galimai lemia. Kaip matyti iš mūsų atlikto tyrimo – labiausiai stigmatizuojanti grupė yra vyresnio amžiaus (≥ 40 metų) gydytojai.

Pats „stigos“ terminas yra suprantamas kaip sudėtingas socialinio ženklinimo, devalvavimo ir diskriminavimo procesas, apimantis kognityvinių, emocinių ir elgesio komponentų tarpusavio ryšį [20]. Mokslinėje literatūroje pateikiamas modelis apie stigmatizuotą požiūrį, apimantis stereotipinį, išankstinio nusistatymo ir diskriminacijos komponentus, kurie laikomi priežastiniais ryšiais. Pvz.: asmuo, manantis (pažinimas), kad psichikos sutrikimu sergantis asmuo yra pavojingas (stereotipas), gali neigiamai įvertinti ar bijoti (afektas) psichikos sutrikimu sergančio asmens, kas gali lemti išankstinį nusistatymą prieš jį. Rezultate tai sukeltų diskriminaciją (elgesys), kai asmuo būtų netinkamai gydomas dėl savo psichikos sutrikimo, nes jam suteikiama priežiūra būtų dalinė [18]. Labiausiai smerktinas stigos pavyzdys yra pavojingumas: kad „tie žmonės“ yra galimai smurtiniai nusikaltėliai [21, 37]. Pavojingumas labai susijęs su baime, dėl kurios vengiama ir atsitraukiama, tai yra diskriminacinis rezultatas [8]. Nepaisant didėjančios informacijos gausos, stigmatizavimas nepasikeitė arba net pablogėjo [19, 22]. Publikacijose pabrėžiama tai, kad dažniausiai stigmatizuoja galingos socialinės grupės [20].

Tyrimai parodė, kad pacientams, patiriantiems stigmą, dėl psichikos sutrikimų ar psichoaktyvių medžiagų vartojimo problemų, tikimybė gauti tinkamą sveikatos priežiūrą ir visapusišką gydymą yra mažesnė ir gali lemti neteisingą fizinės sveikatos problemų suvokimą, kaip šalutinius psichikos sutrikimo padarinius, vadinamus „diagnostiniais šešėliais“

[19]. Įrodyta, kad socialinis atstumas tarp sveikatos priežiūros specialisto ir paciento, neigiamai veikia sveikatos priežiūros paslaugų teikimą [21]. Deja, psichikos sveikatos stigma tarp gydytojų atsiranda anksti, jau pradėdant studijuoti medicinos mokslus, o taip pat medicinos studentų psichikos sveikata laikui bėgant blogėja. Nustatyta, kad depresija, palyginti su bendraamžiais, studijuojančiais kitose specialybose yra dažnesnė, o taip pat ir „perdegimas“, mintys apie savižudybę, bandymai nusižudyti ir mirtys nusižudžius. Amerikos savižudybių prevencijos fondas apskaičiavo, kad per metus dėl savižudybės miršta nuo 300 iki 400 gydytojų [23].

Yra atlikti keli naujausi tyrimai, naudojant SPSN-VS skales. Italijoje atlikto tyrimo metu, naudojant SPSN-VS 15 klausimų skalę, buvo vertinamas slaugos, kineziterapijos, ergoterapijos ir dietologijos specialybes studijuojančių studentų požiūris į psichikos sutrikimais sergančius asmenis [10]. Kitas tyrimas buvo atliktas Kanadoje, kurio metu naudota 20 klausimų SPSN-VS skalė ir tirti įvairūs sveikatos priežiūros specialistai (gydytojai, slaugos personalas, medicinos studentai, ergoterapeutai, farmakologai, socialiniai darbuotojai, kineziterapeutai ir maža dalis ne medicinos profilio darbuotojų). Respondentų amžius buvo nuo 18 iki 65 metų, viso tyrime dalyvavo 1027 asmenys [24]. Tyrimo metu išsiaiškinta, kad statistiškai reikšmingai, vyrai buvo linkę labiau stigmatizuoti psichikos sutrikimais sergančius asmenis nei moterys. Tačiau Italijoje atlikto tyrimo metu ir mūsų tyrime skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Kanadoje atliktame ir mūsų tyrime, statistiškai reikšmingai nustatyta, kad respondentai, turėję asmeninės patirties su psichikos sutrikimais yra mažiau linkę stigmatizuoti, nei respondentai neturėję asmeninės patirties. Italijos autorių atliktame tyrime, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp respondentų ir asmeninės patirties su psichikos sutrikimais, nenustatyta. Pasak autorių, ši išvada gali būti siejama su labiau išreikšta internalizuota respondentų stigma.

Mūsų atliktame tyrime ir italų autorių darbe nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp skirtingų specialybių respondentų ir stigmatizuoto požiūrio į psichikos sutrikimais sergančius asmenis. Analizuojant šiuos rezultatus, italų mokslininkai pabrėžia tai, kad visos studentų kategorijos priklausė tai pačiai mokymo įstaigai ir turėjo panašius mokymo standartus. Atlikus mūsų tyrimą, galime daryti prielaidą, kad nenustatytas stigmatizuoto požiūrio skirtumas tarp gydytojų specialybių, gali būti lemtas imties stokos, kadangi respondentai

2 lentelė. Stigmatizacijos rodiklio (pagal SPSN-VS) skirtumai tarp gydytojų specialybių

Gydytojų specialybės	N (proc.)	SPSN-VS, vidurkis (SN), ribos	p
Skubi medicina ir medicina	19 (5,4)	59,68 (8,54), 46–74	0,781
Psichiatrija	40 (11,3)	60,05 (11,53), 46–98	
Vaikų ligos ir neonatologija	22 (6,2)	60,18 (8,96), 46–78	
Šeimos gydytojai	94 (26,5)	61,85 (10,27), 46–100	
Vidaus ligų	72 (20,3)	62,36 (11,09), 48–100	
Anesteziologija-reanimatologija	25 (7,0)	62,48 (8,82), 48–84	
Chirurgija	21 (5,9)	62,67 (11,16), 46–90	
Kitos	62 (17,5)	60,48 (9,7), 44–98	

buvo baigę tuos pačius universitetus (LSMU, VU) ir turėjo panašius mokymosi standartus. Be to ir mūsų ir italų tyrimo metu, respondentams nebuvo suteikta papildoma informacija apie psichikos sutrikimus. Taigi tyrimo metu atskleistas požiūris, daugiausiai buvo formuojamas socialinės medijos, šeimos, visuomenės ir kultūrinės aplinkos požiūriu. Kanados autorių atlikto tyrimo rezultatai atskleidė, kad medicinos personalas (gydytojai, slaugytojos ir medicinos studentai) buvo statistiškai reikšmingai labiau linkę stigmatizuoti psichikos sutrikimais sergančius asmenis, nei socialiniai darbuotojai ($p < 0,05$). Anesteziologai ir chirurgai buvo statistiškai reikšmingai labiau linkę stigmatizuoti psichikos sutrikimais sergančius asmenis, nei kitų specialybių gydytojai ($p < 0,01$). Psichiatrai palyginus su kitų specialybių gydytojais, buvo linkę statistiškai reikšmingai mažiau stigmatizuoti ($p < 0,05$). Lietuviai psichiatrai taip pat stigmatizuoja kaip ir chirurgai, nenustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo, tai gali būti nulemta ir jau minėtos priežasties – tų pačių mokymo įstaigų baigimo, o taip pat dėl mūsų visoje visuomenėje paplitusio stigmatizuojančio požiūrio.

Italų mokslininkų darbe, nustatyti statistiškai reikšmingai žemesni stigmatizavimo balai vyresnių studentų tarpe, nei jaunesnių. Šią išvadą autoriai aiškina aukštesniu brandumu, susijusiu tiek su amžiumi, tiek su mokymo patirtimi studijų metu. Kadangi respondentų imtis buvo tik studentai ir tarp jų nebuvo didelio amžiaus skirtumo, dėl to, šios išvados negalime lyginti su mūsų tyrimo rezultatais, kurie atskleidė, kad vyresnio amžiaus gydytojai labiau stigmatizuoja psichikos sutrikimais sergančius asmenis ($p = 0,001$), nei jaunesnio amžiaus gydytojai. Šią išvadą galime sieti su sovietmečiu paplitusiu požiūriu į psichikos sutrikimais sergančius asmenis. A. Burneikienė teigė, kad sovietmečio laikotarpiu žmonės dešimtmečius nematė ir negirdėjo apie psichikos sutrikimus, jie buvo sieti su „nenormalumu“, siaubu ir agresija. Prie šio konteksto prisideda ir Lietuvos žiniasklaida. K. Levickaitės teigimu, žurnalistai savo straipsniuose vartoja diskriminuojančias sąvokas, tokias kaip „psichikos ligonis“. Trūksta adekvačios, pagrįstos informacijos, besiremiančios kompetentingais šaltiniais. Vietoj to, daugiausia orientuojamasi į skandalingus įvykius, dažniausiai kriminalinio pobūdžio naujienas, su skambiomis antraštėmis [5]. Pastaruju metu įvairiose pasaulio šalyse aktyviau vykdomos antidiskriminacinės programos, socialinės reklamos ir kitos priemonės, siekiant mažinti psichikos sutrikimais sergančių asmenų stigmatizuojančią patirtį [7].

Kitas tyrimas, taip pat atliktas Kanadoje [31], kurio metu buvo naudota 12 klausimų SPSN-VS skalė. Šio tyrimo metu buvo vertinamas ir lyginamas psichikos sutrikimais sergančių asmenų stigmatizavimas tarp studentų, medicinos studentų ir psichiatrų, bei stigmatizacijos sąsajos su išsilavinimu ir asmenine patirtimi su psichikos sutrikimais. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad psichiatrai buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,001$) mažiau linkę stigmatizuoti psichikos sutrikimais sergančius asmenis, nei medicinos ir kitų specialybių studentai. Taip pat, aprašytas statistiškai reikšmingai ($p < 0,001$) mažesnis respondentų polinkis į stigmatizavimą, kurie serga ar yra sirgę psichikos sutrikimais ir yra turėję asmeninės patirties su sergančiais. Autoriai daro prielaidą, jog aukštesnis išsilavinimo lygis ir asmeninė patirtis siejama

su mažesne stigma. Kitose publikacijose, žinių trūkumas ir psichoedukacinių programų stoka, taip pat siejama su didesne tendencija stigmatizuoti psichikos sutrikimais sergančius asmenis [20, 1].

Mūsų tyrimo metu, nustatyta, kad sergantieji/sirgusieji psichikos sutrikimais, taip pat mažiau stigmatizuoja. Šią išvadą galėtume sieti su tuo, kad sergantis daugiau susipažįsta su savo sutrikimu, juo domisi, gauna daugiau informacijos, o taip pat atsiranda didesnė empatija, ryšys su kitais sergančiais.

Literatūroje pateikiami įvairūs moksliniai tyrimai, vertinantys sveikatos priežiūros specialistų požiūrį į psichikos sutrikimais sergančius asmenis. Nors publikacijose naudojamos skirtingos instrumentuotės stigmatizavimo vertinimui, tačiau stebima panaši tendencija tarp gautų rezultatų. 2020 metais Portugalijoje buvo atliktas tyrimas tarp sveikatos priežiūros specialistų [13], naudojant AQ-27 instrumentuotę. Tyrimo rezultatai atskleidė statistiškai reikšmingai ($p < 0,001$) mažesnes stigmatizavimo tendencijas tarp gydytojų psichiatrų, nei kitų specialybių gydytojų ir studentų. Be to, aprašomas statistiškai reikšmingai ($p < 0,001$) pozityvesnis požiūris į psichikos sutrikimais sergančius asmenis tarp jaunesnio amžiaus respondentų. Kelios publikacijos, taip pat, pateikia reikšmingas sąsajas tarp vyresnio amžiaus sveikatos priežiūros specialistų ir labiau stigmatizuoto požiūrio į psichikos sutrikimais sergančius asmenis [11, 33, 35]. O mažesnės stigmatizavimo tendencijos tarp gydytojų psichiatrų nei kitų specialybių gydytojų, aprašomos ir kituose moksliniuose tyrimuose [32, 36].

Stigma ne tik sukelia kliūtį psichikos sveikatos gydymui [25, 34], bet ir sutrikdo pastangas ankstyvosios ligos stadijose [21, 26]. Stresas susijęs su stigmatizavimu gali sukelti beviltiškumą ir paskatinti savižudišką elgesį [27, 28]. Mokslinėje literatūroje yra pateikiamas suicidinių tendencijų ir stigos sąsajų mechanizmas. Tiesioginis mechanizmas, susijęs su stigma ir yra sukonfigūruotas kaip kliūtis naudotis psichikos sveikatos paslaugomis, ir netiesioginis mechanizmas, susijęs su stigma, kuris didina pažeidžiamumą dėl depresijos epizodų ir pasikartojančio savęs žalojimo elgesio, kas rezultate baigiasi savižudybe [29].

Tyrimais nustatyta, kad apie 35 proc. gydytojų nesikreipia dėl reguliaraus sveikatos patikrinimo. Vieno tyrimo metu beveik 50 proc. moterų gydytojų nesikreipė pagalbos, nepaisant to, kad pajuto simptomus, atitinkančius psichikos sutrikimo kriterijus. Mokslinėje literatūroje aptinkame prielaidą, kad nenoro kreiptis pagalbos šaltinis yra glaudžiai susijęs su licencijavimo praradimo problemomis/baime ir psichikos sutrikimų stigmatizavimu medicinos darbuotojų bendruomenėje. Skaičiai, rodantys prastą gydytojų sveikatos priežiūrą – yra dramatiški, atsižvelgiant į tai, kad savižudybių skaičius tarp gydytojų yra 1,4–2,3 karto didesnis nei bendros populiacijos [23]. Be to, mokslinėje literatūroje nurodoma, kad tarp stigos ir savižudybės egzistuoja reciprokinis ryšys: savižudybė gali sukelti stigmatizuojantį požiūrį, tačiau psichikos sutrikimų stigma gali būti savižudybės rizikos veiksnys [3]. Tiek savižudybes, tiek psichikos sutrikimus vis dar slepia atitinkamos neigiamos nuostatos, kurias galima įveikti tik pastebimai pasikeitus visuomenės supratimui apie šias problemas [30].

Mūsų tyrime stebimi tam tikri trūkumai. Tiksliesiems rezultatams gauti galėtų būti surenkama didesnė tyrimo imtis, o taip pat galima būtų išskirti psichikos sutrikimus pagal tam tikras diagnozių grupes. Vėliau galima būtų plėtoti šią stigmatizavimo temą ir panaudoti SPSN-VS skalę antistigmatizavimo programose, vertinant pokytį prieš ir po atliktų psichoedukacinių intervencijų. Taip pat, ateities moksliniuose tyrimuose galėtų būti daugiau tiriamas trumpalaikis ir ilgalaikis antistigmos intervencijų poveikis savižudybei. Lietuvoje stigmatizavimo tema yra aktuali, tačiau nepakankamai tirama ir nagrinėjama, nėra sukurtų mechanizmų, mažinančių stigmatizavimą.

Kadangi psichikos sveikatos specialistai įgauna vis didesnę pasitikėjimą viešojoje erdvėje, dėl to, jie galėtų skatinti kovą prieš psichikos sutrikimais sergančių asmenų stigmatizavimą, dalintis savo patirtimi, naujausia informacija socialinėse medijose. Universitetinėse studijose medicinos studentams, rezidentams, o ypač psichiatrijos specialybės rezidentams

galėtų būti įdiegti papildomi, pasirenkami kursai stigmos valdymo, mažinimo klausimais. Klinikiniame darbe siūloma įdiegti programas gydytojams, skirtas skatinti pacientus kovoti su numatoma ir patirta, ar patiriama diskriminacija. Taip pat būtų tikslinga naudoti psichoedukacines intervencijas, siekiant sumažinti stigmos visuomenėje ir pagerinti savižudybių prevenciją.

IŠVADOS

Tyrimo metu nustatyta, kad Lietuvoje dirbančių gydytojų požiūris į psichikos sutrikimais sergančius asmenis yra pakankamai stigmatizuotas. Psichikos sutrikimais sergančius asmenis daugiau linkę stigmatizuoti vyresnio amžiaus gydytojai; mažesnė stigmatizavimo tendencija stebima tarp gydytojų rezidentų bei gydytojų, kurie patys serga ar yra sirgę psichikos sutrikimais.

LITERATŪRA

1. Dalky HF, Abu-Hassan HH, Dalky AF et al. Assessment of Mental Health Stigma Components of Mental Health Knowledge, Attitudes and Behaviors Among Jordanian Healthcare Providers. *Community Ment Health J* 2020;56:524–531.
2. Oexle N, Ajdacic-Gross V, Kilian R et al. Mental illness stigma, secrecy and suicidal ideation. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2017; 26:53–60.
3. Carpiniello B, Pinna F. The Reciprocal Relationship between Suicidality and Stigma. *Front Psychiatry* 2017;8:35.
4. Oexle N, Waldmann T, Staiger T et al. Mental illness stigma and suicidality: the role of public and individual stigma. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2018;27:169–175.
5. Skubiejūtė G., Bukelskis L., Petružytė D. Šizofrenija sergančių artimųjų santykių; pokyčiai ir stigmatizacijos patirtis pirminiam socialiniame tinkle. *Tiltai*, 2017;2:73–88.
6. Sastre-Rus M, Garsia-Lorenzo A, Lluich-Canut MR et al. Instruments to assess mental health-related stigma among health professionals and students in health sciences: a systematic psychometric review. *J Adv Nurs* 2019;75(9):1838–1853.
7. Telles-Correia D, Marques JG, Gramaça J, Sampaio D. Stigma and Attitudes towards Psychiatric Patients in Portuguese Medical Students. *Acta Médica Portuguesa* 2015;28(6):715–9.
8. Flynn S, Gask L, Shaw J. Newspaper reporting of homicide-suicide and mental illness. *BJPsych Bulletin* 2015; 39:268–272.
9. Kosyluk KA, Al-Khouja M, Bink A et al. Challenging the Stigma of Mental Illness Among College Students. *Journal of Adolescent Health* 2016;59:325–331.
10. Destrebecq A, Ferrara P, Frattini L et al. The Italian Version of the Opening Minds Stigma Scale for Healthcare Providers: Validation and Study on a Sample of Bachelor Students. *Community Ment Health J* 2018;54:66–72.
11. Hansson L, Stjernsward S, Svensson B. Changes in attitudes, intended behaviour, and mental health literacy in the Swedish population 2009–2014: an evaluation of a national antistigma programme. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2016;134(446):71–9.
12. Eksteen H-C, Becker PJ, Lippi G. Stigmatization towards the mentally ill: Perceptions of psychiatrists, pre-clinical and post-clinical rotation medical students. *International Journal of Social Psychiatry*. 2017;63(8):782–791.
13. Oliveira AM, Machado D, Fonseca JB. Stigmatizing Attitudes Toward Patients With Psychiatric Disorders Among Medical Students and professionals. *Frontiers in Psychiatry* 2020;11:326.
14. Corrigan PW, Druss BG, Perlick DA. The Impact of Mental Illness Stigma on Seeking and Participating in Mental Health Care. *Psychological Science in the Public Interest* 2014;15(2):37–70.
15. Pranckevičienė A., Endriulaitienė A., Markšaitytė R. ir kt. Psichologijos ir socialinio darbo studentų nuostatos dėl psichikos liga sergančių asmenų. *Visuomenės sveikata*, 2016;1:72.
16. Daugėlaitė G., Domantaitė G., Steiblienė V. Darbingo amžiaus asmenų požiūris į pacientus, sergančius psichikos sutrikimais ir sąsajos su respondentų sociodemografinėmis charakteristikomis. *Biologinė Psichiatrija ir Psichofarmakologija*, 2018;2:20.
17. Jasiukevičiūtė T., Danilevičiūtė V., Pajarskienė B. Būsimų medicininės, psichologinės ir socialinės pagalbos specialistų požiūris į priklausomybę besigančius asmenis. *Visuomenės sveikata*, 2010;3:50.
18. Kassam A, Papish A, Modgill G, Patten S. The development and psychometric properties of a new scale to measure mental illness related stigma by health care providers: The opening minds scale for Health Care Providers (OMS-HC). *BMC Psychiatry* 2012;12:62.
19. Maas M, Stuart H, Patten SB. Examining the Application of the Opening Minds Survey in the Community Health Centre Setting. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2018;63(1):30–36.
20. Knaak S, Mantler E, Szeto A. Mental illness-related stigma in healthcare: Barriers to access and care and evidence-based solutions. *Healthcare Management Forum* 2017;30(2):111–116.
21. Kopera M, Suszek H, Bonar E et al. Evaluating Explicit and Implicit Stigma of Mental Illness in Mental Health Professionals and Medical Students. *Community Ment Health J* 2015;51:628–634.
22. Corrigan PW. Lessons learned from unintended consequences about erasing the stigma of mental illness. *World Psychiatry* 2016;15:67–73.
23. Mehta SS, Edwards ML. Suffering in Silence: Mental Health Stigma and Physicians' Licensing Fears. *The American Journal of Psychiatry Residents' Journal* 2018;13(11):2–4.
24. Modgi G, Patten SB, Knaak S et al. Opening Minds Stigma Scale for Health Care Providers (OMS-HC): Examination of psychometric properties and responsiveness. *BMC Psychiatry* 2014;14:120.
25. Vidourek RA, Burbage M. Positive mental health and mental health stigma: A qualitative study assessing student attitudes. *Mental Health and Prevention* 2019;13:1–6.
26. Hanisch SE, Twomey CD, Szetos ACH et al. The effectiveness of interventions targeting the stigma of mental illness at the workplace: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2016;16:1.
27. Kučukalić S, Kučukalić A. Stigma and Suicide. *Psychiatria Danubina* 2017;29(5):895–899.
28. Hayes J, Marston L, Walters K, King M, Osborn D. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014. *British Journal of Psychiatry* 2017;211(3):175–181.
29. Campo-Arias A, Herazo E. The Stigma-discrimination Complex Associated With Mental Disorder as a Risk Factor for Suicide. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2015;44(4):243–250.
30. Gronholm PC, Henderson C, Deb T et al. Interventions to reduce discrimination and stigma: the state of the art. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2017;52:249–258.
31. Sandhu HS, Arora A, Brasch J, Streiner DL. Mental Health Stigma: Explicit and Implicit Attitudes of Canadian Undergraduate Students, Medical School Students, and Psychiatrists. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2019;64(3):209–217.
32. Corrigan PW, Powell KJ, Michaels PJ. Brief battery for measurement of stigmatizing versus affirming attitudes about mental illness. *Psychiatry Res* 2014;215(2):466–70.
33. Winkler P, Csemy L, Janouskova M et al. Reported and intended behaviour towards those with mental health problems in the Czech Republic and England. *Eur Psychiatry* 2015;30(6):801–6.
34. Fontesse S, Rimez X, Maurage P. Stigmatization and dehumanization perceptions towards psychiatric patients among nurses: A path-analysis approach. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2021;35(2):153–161.
35. Vistorte AOR, Ribeiro WS, Jaen D, Jorge MR, Evans-Lacko S, Mari J de J. Stigmatizing attitudes of primary care professionals towards people with mental disorders: A systematic review. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2018;53(4):317–338.
36. Vijay KM, Raghuram M, Kumar RP, Sateesh B. Attitude toward mental illness among medical students and nonpsychiatric doctors. *Arch Ment Health* 2019;20(1):9–13.
37. Noblett JE, Lawrence R, Smith JG. The attitudes of general hospital doctors toward patients with comorbid mental illness. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2015;50(4):370–382.

Received 09 March 2021, accepted 16 April 2021
Straipsnis gautas 2021-03-09, priimtas 2021-04-16

RŪKYMO RYŠYS SU SOCIODEMOGRAFINIAIS BEI SU LIGA SUSIJUSIAIS VEIKSNIAIS IR GYVENIMO KOKYBE SERGANT DEPRESINIU SUTRIKIMU

Relationship of smoking with sociodemographic and disease-related factors and quality of life in patients with depressive disorder

Milda Dubininkienė, Aivaras Čerkauskas

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos Psichiatrijos klinika, Kaunas, Lietuva

SUMMARY

Introduction. Individuals suffering from depressive disorder smoke two times more often; they smoke more cigarettes a day and are less likely to quit smoking than general population. [2] As a result of comorbidity between smoking and major depressive disorder [1], we evaluated the connection between smoking and sociodemographic disease-related factors and quality of life.

The aim of this research is to evaluate the relationship between smoking and sociodemographic and disease-related factors, and quality of life of depression inpatients.

Methods. The clinical testing was carried out in the Department of Psychiatry of Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos. 52 patients suffering from depressive disorder were examined using sociodemographic questionnaire, Fagerström Test for Nicotine Dependence, and SF-36 (quality of life) questionnaire. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software was used to investigate the statistical data.

Results. It was established that 24 out of 52 patients suffering from depressive disorder smoke, which is 46,15proc. of sample. In addition, the intensity of physical addiction to nicotine was assessed: very low dependence was ascertained to 8 patients (33,33%), low – 7 (29,17%), moderate – 2 (8,33%), high – 7 (29,17%).

Conclusions. The study of patients suffering from depressive disorder established that more patients smoke in less than 40 years group. In addition, it was ascertained that patients who do not smoke are more likely to be hospitalized from 1 to 5 times and patients who smoke are more likely to be hospitalized from 6 to 10 times or more than 10 times. Social role functioning, emotional role functioning and mental health was evaluated higher in patients who do not smoke group but all of the other analytes were evaluated higher in low, very low and moderate dependence from nicotine group.

Keywords: depression, smoking, quality of life

SANTRAUKA

Įvadas. Depresiniu sutrikimu sergantys žmonės dvigubai dažniau rūko lyginant su bendrąja populiacija. Taip pat depresija sergantys pacientai surūko daugiau cigarečių per dieną, sunkiau meta rūkyti nei nesergantys depresija asmenys. [2, 15] Kadangi pastebėtas komorbidiskumas tarp rūkymo ir depresinio sutrikimo, [1], buvo numatytas tyrimo tikslas iširti depresiniu sutrikimu sergančių pacientų rūkymo ryšį su sociodemografiniais, su liga susijusiais veiksniais ir gyvenimo kokybe.

Metodai. Tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Psichiatrijos klinikoje. Naudojantis sociodemografiniu klausimynu, Fagerström K.O. (1991) priklausomybės nuo nikotino testu ir SF-36 gyvenimo kokybės klausimynu buvo iširti 52 depresiniu sutrikimu sergantys pacientai.

Rezultatai. Iš 52 depresiniu sutrikimu sergančių pacientų rūko 24 (46,15 proc.). Taip pat nustatytas depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų priklausomybės laipsnis nuo rūkymo: labai mažas buvo nustatytas 8 tiriamiesiems (33,33 proc.), mažas – 7 (29,17 proc.), vidutinis – 2 (8,33 proc.), aukštas – 7 (29,17 proc.).

Išvados. Reikšmingai daugiau rūkančių yra jaunesnių nei 40 metų grupėje. Tarp nerūkančių daugiau buvo tiriamųjų, kurie buvo stacionarizuoti nuo 1 iki 5 kartų, o tarp rūkančių buvo daugiau tų, kurie buvo stacionarizuoti nuo 6 iki 10 kartų ir tų, kurie buvo stacionarizuoti daugiau nei 10 kartų. Socialinė funkcija, emocinė būklė ir bendra psichikos sveikata buvo įvertinta aukščiau tarp nerūkančių, o visose kitose srityse rezultatai buvo įvertinti aukščiau tarp mažą, labai mažą ir vidutinę priklausomybę turinčių pacientų.

Raktiniai žodžiai: depresija, rūkymas, gyvenimo kokybė.

IVADAS

Yra mokslškai įrodyta, kad tarp depresijos sutrikimo ir rūkymo yra komorbidiškumas [1]. Yra pastebėta, kad rūkymas tarp depresiniu sutrikimu sergančių pacientų yra dvigubai dažnesnis nei bendrojoje populiacijoje [2]. Nustatyta kad sergantys depresijos ar nerimo sutrikimu asmenys dažniau pradeda rūkyti ateityje, o sveiki žmonės, kurie rūko, dažniau ateityje susergera depresiniu sutrikimu arba pradeda jausti nerimą [16]. Kitas tyrimas nustatė, kad moterys, surūkančios daugiau nei 10 gramų tabako per parą turi ženkliai padidėjusią riziką susirgti depresiniu sutrikimu nei nerūkančios. Moterims surūkančioms 11–20 gramų tabako per parą rizika susirgti depresiniu sutrikimu padidėja vidutiniškai 1,74 karto, o moterims, surūkančioms daugiau nei 20 gramų tabako per parą, rizika padidėja 2,17 karto. Tuo tarpu vyrams padidėja rizika susirgti depresiniu sutrikimu 1,9 karto, jei surūkoma daugiau nei 20 gramų tabako per parą [17]. Vertinant depresinio sutrikimo ir rūkymo komorbidiškumo priežasčių buvo iškeltos dvi hipotezės: pirmoji teigia, kad depresiniu sutrikimu sergantiems pacientams rūkymas yra savipagalbos priemonė, nes padeda sumažinti sutrikimo simptomus [3]. Kita hipotezė teigia, kad rūkymas gali sukelti depresijos ar nerimo simptomus, didindamas žmogaus imlumą aplinkos stresoriams [3].

Mūsų tyrimo tikslas: ištirti ryšį tarp rūkymo ir sociodemografinių veiksnių, su liga susijusių veiksnių ir gyvenimo kokybės sergant depresiniu sutrikimu.

TYRIMO KONTINGENTAS IR METODIKA

Tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Psichiatrijos klinikos stacionare. Tyrimo trukmė: nuo 2018 metų gruodžio mėnesio iki 2019 metų birželio mėnesio. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos komitetas suteikė leidimą atlikti šį tyrimą (BEC-MF-84).

Tyrimo metu buvo apklausti 18 metų ir vyresni, nesergantys lėtinėmis ar kitomis somatinėmis ligomis 52 depresiniu sutrikimu sergantys pacientai. Tyrimui atlikti buvo naudojamas autorių sudarytas sociodemografinis klausimynas, kuriame buvo klausimai apie pacientų lytį, amžių, gyvenamąją vietą, išsimokslinimą, darbinę padėtį, psichiatrines hospitalizacijas ir susirgimo trukmę metais.

Priklausomybei nuo nikotino nustatyti ir įvertinti buvo naudotas Fagerström K.O. (1991) priklausomybės nuo nikotino testas (angl., *The Fagerström Test for Nicotine Dependence*) [4]. Tai greita ir patogi, šešių klausimų instrumentuotė, kurios tikslas yra nustatyti pacientų priklausomybės nuo nikotino laipsnį. Kiekvienas atsakymas vertinamas balais, nurodytais autoriaus. Taip/ne atsakymai buvo vertinami 0 arba 1, o daugybinio pasirinkimo atsakymai buvo vertinami nuo 0 iki 3. Surinkti balai buvo sumuojami ir gaunamas bendras balas, ribose nuo 0 iki 10. Pagal bendrą balų sumą, nustatomas priklausomybės sunkumo laipsnis: suma 0–2 balai – labai maža priklausomybė; 3–4 balai – maža priklausomybė, 5 balai – vidutinė priklausomybė, 6–7 balai – aukšta priklausomybė ir 8–10 balai – labai aukšta priklausomybė.

Gyvenimo kokybė buvo vertinama, naudojant SF-36 klausimyną (Trumpa sveikatos apklausos forma, angl.

Short Form 36 Medical Outcomes Study questionnaire) [5]. Šioje instrumentuotėje pateikiami tiksliniai klausimai apie fizinį aktyvumą, veiklos apribojimą dėl fizinių negalavimų ir emocinių sutrikimų, socialinius ryšius, emocinę būseną, energingumą/gyvybingumą, skausmą ir bendrąjį sveikatos vertinimą. Atsakymai vertinami balais, kurie suskaičiuojami pagal algoritmą: pasirinkti variantai konvertuojami į balus, nurodytus instrukcijoje; po to konvertuoti balai įkeliami į specialią formulę ir gaunamas rezultatas. Kiekviena sritis vertinama nuo 0 iki 100 balų (kuo aukštesnis įvertinimas, tuo geresnė paciento gyvenimo kokybė).

Statistinė analizė

Naudojantis „SPSS 23“ programos paketu, atlikta statistinė analizė. Apskaičiuota aprašomoji statistika: kokybiniais duomenimis – dažnis (procentais), kiekybiniais duomenimis: vidurkis ir standartinis nuokrypis (SN). Kada reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$, tada skirtumai ir ryšys buvo laikomi statistiškai reikšmingais. Naudojant susietų lentelių metodą, buvo tikrinamas kokybinių požymių statistinis ryšys. Taikant tikslų chi kvadrato (χ^2) kriterijų (mažoms imtims) ir asimptotinį chi kvadrato (χ^2) kriterijų buvo vertinamas kokybinių požymių tarpusavio priklausomumas. Tikslusis Fišerio ir normalinės aproksimacijos kriterijai taikyti tikimybėms palyginti, priklausomai nuo imčių dydžių. Taikant z-kriterijų, atlikti poriniai palyginimai. Atliekant Kolmogorovo-Smirnovo testą, buvo tikrinamas tolydžiųjų kintamųjų skirstinių normalumas. Naudojantis neparametrinių dydžių lyginamaisiais testais buvo lygintini kiekybiniai duomenys, neturėję normaliojo skirstinio. Taikant Mano-Withney (U) testą, buvo nustatomi skirtumai tarp dviejų nepriklausomų grupių [14].

REZULTATAI

Iš 52 depresiniu sutrikimu sergančių pacientų rūkė 24 (46,2 proc.). Vertinant sociodemografinius ir su liga susijusius veiksnius, rastas statistiškai reikšmingas ryšys tarp rūkymo ir amžiaus ir stacionarizavimų dažnio tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų (lentelė 1).

Vertinant depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų lyties ir rūkymo ryšį, nustatyta ir įvertinta, kad vyrai ir moterys rūko panašiai ($p=0,444$). Iš vyrų rūkė 7 ir nerūkė 11, o iš moterų rūkė ir nerūkė po 17.

Vertinant depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų amžių ir rūkymo ryšį, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$). Iš vyresnių nei 40 metų rūkančių buvo 8 ir nerūkančių 25, o iš jaunesnių – rūkančių 16, o nerūkančių 3.

Vertinant rūkymo ir šeimyninės padėties ryšį, tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo rasta. Buvo nustatyta ir įvertinta, kad iš susituokusių rūkė 10 ir nerūkė 17, o tarp vienišų šie skaičiai yra 14 ir 11 ($p=0,171$).

Vertinant rūkymo ir išsilavinimo ryšį, taip pat nerasta statistiškai reikšmingo skirtumo. Nustatyta ir įvertinta, kad iš aukštąjį išsilavinimą turinčių depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų rūkė 6 ir nerūkė 12, o iš žemesnį išsilavinimą turinčių pacientų rūkė 18 ir nerūkė 16 ($p=0,177$).

Mieste ir kaime gyvenantys depresiniu sutrikimu sergantys tiriamieji taip pat rūko panašiai: mieste rūkė 18 ir nerūkė 20, o

1 lentelė. Sociodemografinių bei su liga susijusių veiksnių palyginimas tarp rūkančių ir nerūkančių depresiniu sutrikimų sergančių tiriamųjų

Rizikos veiksnys	Analitė	Rūko n (proc.)	Nerūko	p reikšmė
Lytis	Vyrai	7 (13,5)	11 (21,2)	0,444
	Moterys	17 (32,7)	17 (32,7)	
Amžius	<40	16 (30,8)	3 (5,8)	<0,001
	≥40	8 (15,4)	25 (48,1)	
Šeimyninė padėtis	Gyvenantys santuokoje	10 (19,2)	17 (32,7)	0,171
	Vieniši	14 (26,9)	11 (21,2)	
Išsilavinimas	Neaukštasis	18 (34,6)	16 (30,8)	0,177
	Aukštasis	6 (11,5)	12 (23,1)	
Gyvenamoji vieta	Miestas	18 (34,6)	20 (38,5)	0,772
	Kaimas	6 (11,5)	8 (15,4)	
Darbinis statusas	Dirbantis	13 (25,0)	14 (26,9)	0,463
	Bedarbis	10 (19,2)	10 (19,2)	
	Dalinis darbingumas	1 (1,9)	4 (7,7)	
Ligos trukmė, metai	0–10	23 (44,2)	21 (40,4)	0,381
	11–20	1 (1,9)	4 (7,7)	
	>20	2 (3,8)	1 (1,9)	
Kelintas gydymas stacionarinis	0–5	16 (30,8)	27 (51,9)	0,014
	6–10	5 (9,6)	0 (0,0)	
	>10	3 (5,8)	1 (1,9)	

kaime atitinkamai 6 ir 8 ($p=0,772$).

Tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų rūkymo ryšio su darbu statistiškai reikšmingo skirtumo taip pat nerasta. Iš dirbančių depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų rūkė 13 ir nerūkė 14, tarp bedarbių rūkančių ir nerūkančių buvo po 10, o tarp dalinį darbingumą turinčių tiriamųjų šie skaičiai atitinkamai yra 1 ir 4 ($p=0,463$).

Nerastas statistiškai reikšmingas ryšys tarp rūkymo ir depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų sutrikimo trukmės. Tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų, kurie serga trumpiau nei 10 metų rūkančiųjų buvo 23, o nerūkančiųjų 21. Iš tiriamųjų, kurių ligos trukmė yra 11–20 metų rūkančiųjų buvo 1, o nerūkančiųjų 4. Tarp tiriamųjų sergančių ilgiau nei 20 metų šie skaičiai buvo atitinkamai 2 ir 1 ($p=0,381$).

Tarp rūkymo ir stacionarizavimo dažnio rastas statistiškai reikšmingas skirtumas. Iš tiriamųjų, kurie buvo stacionarizuoti iki 5 kartų, rūkančiųjų buvo 16, nerūkančiųjų 27. Iš tų, kurie buvo stacionarizuoti 6–10 kartų rūkančiųjų buvo 5 ir nerūkančiųjų nebuvo visai, tarp tų, kurie buvo stacionarizuoti daugiau nei 10 kartų, rūkančiųjų buvo 3, o nerūkančiųjų 1 ($p=0,014$).

Depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų priklausomybės nuo rūkymo laipsnis – labai mažas buvo nustatytas 8 tiriamiesiems (33,3 proc.), mažas – 7 (29,2 proc.), vidutinis – 2 (8,3 proc.), aukštas – 7 (29,2 proc.) (2 lentelė).

Kaip matyti 2 lentelėje, lyginant depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų skirtingus priklausomybės laipsnius, statistiškai reikšmingo skirtumo vertinant sociodemografinius bei su liga susijusius veiksnius nepastebėta.

Vertinant gyvenimo kokybę, taip pat buvo nustatyta, kad

tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų fizinis aktyvumas, skausmas, fizinė sveikata, socialinė funkcija, emocinė būklė, psichikos sveikata turi reikšmingą ryšį su priklausomybės nuo rūkymo laipsniu.

Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas pagal fizinį aktyvumą tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų: daugiausiai balų nustatyta tiems, kurių priklausomybės laipsnis mažas, labai mažas ir vidutinis – 81,7, o mažiausiai aukšto ir labai aukšto priklausomybės laipsnio – 47,2 ($p=0,001$).

Veiklos apribojimas dėl fizinių negalavimų buvo labiausiai išreikštas tarp tiriamųjų, kurių aukštas ir labai aukštas priklausomybės nuo rūkymo laipsnis (vidutiniškai 2,8 balai), o mažiausiai tarp mažo, labai mažo ir vidutinio priklausomybės laipsnio (vidutiniškai 31,7 balai), tačiau rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p=0,094$).

Depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų, esant aukštam ir labai aukštam priklausomybės nuo rūkymo laipsniui būdinga statistiškai reikšmingai stipriau išreikštas skausmas (27,2 balai), lyginant kai priklausomybės laipsnis yra mažas, labai mažas ir vidutinis, skausmas buvo mažiausiai išreikštas (67,4 balai) ($p=0,001$).

Tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų bendras sveikatos vertinimas buvo statistiškai reikšmingai aukštesnis nerūkančių tiriamųjų grupėje – 41,8, lyginant su aukšto ir labai aukšto priklausomybės laipsnio grupės vertinimu – 21,1 ($p=0,023$).

Vertinant depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų bendrai fizinę sveikatą, aukščiausias įvertinimas nustatytas mažo, labai mažo ir vidutinio priklausomybės nuo rūkymo laipsnio

2 lentelė. Priklausomybės nuo rūkymo laipsnis tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų ir sociodemografinių bei su liga susijusių veiksnių palyginimas tarp rūkančių depresiniu sutrikimų sergančių tiriamųjų

Rizikos veiksnys	Analitė	Labai maža priklausomybė (0–2 FTND balai)	Maža priklausomybė (3–4 FTND balai)	Vidutinė priklausomybė (5 FTND balai)	Aukšta priklausomybė (6–7 balai)	p reikšmė
		n (proc.)				
Depresija sergantys tiriamieji		8 (33,3)	7 (29,2)	2 (8,3)	7 (29,2)	
Lytis	Vyras	4 (16,7)	2 (8,3)	1 (4,2)	0 (0,0)	0,173
	Moteris	4 (16,7)	5 (20,8)	1 (4,2)	7 (29,2)	
Amžius	<40	5 (20,8)	4 (16,7)	2 (8,3)	5 (20,8)	0,701
	>40	3 (12,5)	3 (12,5)	0 (0,0)	2 (8,3)	
Šeimyninė padėtis	Vieniši	4 (16,7)	3 (12,5)	2 (8,3)	5 (20,8)	0,417
	Susituokę	4 (16,7)	4 (16,7)	0 (0,0)	2 (8,3)	
Išsilavinimas	Neaukštasis	5 (20,8)	6 (25,0)	2 (8,3)	5 (20,8)	0,613
	Aukštasis	3 (12,5)	1 (4,2)	0 (0,0)	2 (8,3)	
Gyvenamoji vieta	Miestas	6 (25,0)	5 (20,8)	2 (8,3)	5 (20,8)	0,859
	Kaimas	2 (8,3)	2 (8,3)	0 (0,0)	2 (8,3)	
Darbingumo statusas	Dirbantis	5 (20,8)	6 (25,0)	1 (4,2)	2 (8,3)	0,185
	Bedarbis	3 (12,5)	1 (4,2)	1 (4,2)	5 (20,8)	
Ligos trukmė, metai	<10	7 (29,2)	7 (29,2)	2 (8,3)	5 (20,8)	0,301
	11–20	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	
	>20	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,3)	
Kelintas stacionarinis gydymas	0–5	7 (29,2)	4 (16,7)	1 (4,2)	4 (16,7)	0,681
	6–10	0 (0,0)	2 (8,3)	1 (4,2)	2 (8,3)	
	>10	1 (4,2)	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (4,2)	

grupėje (55,4 balų), o mažiausiai – aukšto ir labai aukšto priklausomybės nuo rūkymo laipsnio tiriamųjų grupėje – 24,6 ($p<0,001$).

Vertinant energingumą, buvo nustatyta, kad mažiausias energingumas būdingas aukšto ir labai aukšto priklausomybės nuo rūkymo laipsnio tiriamųjų grupėje (21,1 balas), o didžiausias – mažai, labai mažai ir vidutiniškai priklausomų nuo rūkymo depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų grupėje (40,7), bet nereikšmingai ($p=0,114$).

Tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų socialinė funkcija aukščiausiai įvertinta tarp nerūkančių depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų (50,4 balai), o mažiausiai – aukšto ir labai aukšto priklausomybės nuo rūkymo laipsnio grupėje (9,9 balų) ($p=0,003$).

Nustatyta ir įvertinta, kad tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų veikla dėl emocinių sunkumų labiausiai apribota aukšto ir labai aukšto priklausomybės laipsnio grupėje – 3,7 balai, o mažiausiai – mažo, labai mažo ir vidutinio laipsnio priklausomybės nuo rūkymo grupėje – 26,7 balai ($p=0,261$). Tiriant emocinę būklę, nustatyta, kad ji yra žemiausiai įvertinta aukšto ir labai aukšto priklausomybės nuo rūkymo grupėje – 24,0 balai, o aukščiausiai nerūkančių tiriamųjų grupėje – 45,4 balų. Tai buvo statistiškai reikšmingas rezultatas ($p=0,029$). Vertinant bendrai psichinę sveikatą tarp depresiniu sutrikimu sergančių pacientų, aukščiausias įvertinimas buvo nerūkančių tiriamųjų grupėje – 39,2 balai, o mažiausias aukšto ir labai aukšto priklausomybės laipsnio tiriamųjų grupėje – 14,7

($p=0,014$); (3 lentelė).

DISKUSIJA

Mūsų atlikto tyrimo metu išsiaiškinome, kad 46,2 proc. depresiniu sutrikimu sergantys tiriamieji tyrimo metu rūkė. Kitame raste tyrime gauti rezultatai skiriasi. Tyrime, atlikame pietų Vokietijoje, gauti duomenys rodo, kad depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų, kurie tyrimo metu rūkė, buvo 27,4 proc. [6]. Kitame tyrime, gauti panašūs duomenys kaip mūsų tyrime – rūkančių depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų buvo 39,9 proc. [7].

Vertindami sociodemografinių veiksnių ryšį su rūkymu tarp depresiniu sutrikimu sergančių pacientų, nustatėme, kad tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų rūko daugiau jaunų tiriamųjų nei vyresnio amžiaus ($p<0,001$). Šie duomenys buvo palyginti su kitu tyrimu, kuriame tirtas rūkymo ryšys su gyvenimo kokybe tarp sergančiųjų depresiniu sutrikimu, šizofrenija ir bipoliniu sutrikimu, tačiau statistiškai reikšmingas ryšys tarp šių veiksnių nebuvo rastas [8]. Kitame tyrime atrasti statistiškai reikšmingi duomenys ($p=0,003$), nurodantys, kad nuolatos rūkantys asmenys yra jaunesnio amžiaus [1].

Šiame tyrime nustatyta, kad tarp depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų priklausomybės nuo rūkymo ir stacionarizavimo dažnio yra statistiškai reikšmingas ryšys ($p=0,014$). Mažiausiai kartų stacionarizuoti buvo nerūkantys depresiniu sutrikimu sergantys tiriamieji, o dažniau stacionarizavimų buvo tarp rūkančiųjų. Kitame straipsnyje,

3 lentelė. Ryšys tarp rūkymo priklausomybės laipsnio ir gyvenimo kokybės tarp depresiniu sutrikimu sergančių pacientų

Nerūkymas/priklausomybės laipsnis	Pacientų skaičius, n (proc.)	Gyvenimo kokybės sritis	SF-36 surinktų balų vidurkis, (SN)	p reikšmė
Nerūko	28 (53,8)	Fizinis aktyvumas	72,7 (21,0)	0,001
Mažas, labai mažas ir vidutinis	15 (28,8)		81,7 (19,1)	
Aukštas ir labai aukštas	9 (17,3)		47,2 (21,7)	
Nerūko	28 (53,8)	Veiklos apribojimas dėl fizinių negalavimų	30,7 (30,4)	0,094
Mažas, labai mažas ir vidutinis	15 (28,8)		31,7 (30,6)	
Aukštas ir labai aukštas	9 (17,3)		2,8 (8,3)	
Nerūko	28 (53,8)	Skausmas	60,3 (35,3)	0,001
Mažas, labai mažas ir vidutinis	15 (28,8)		67,4 (28,3)	
Aukštas ir labai aukštas	9 (17,3)		27,2 (29,5)	
Nerūko	28 (53,8)	Bendras sveikatos vertinimas	41,8 (19,0)	0,023
Mažas, labai mažas ir vidutinis	15 (28,8)		41,0 (24,4)	
Aukštas ir labai aukštas	9 (17,3)		21,1 (8,6)	
Nerūko	28 (53,8)	Fizinė sveikata	51,3 (18,8)	<0,001
Mažas, labai mažas ir vidutinis	15 (28,8)		55,4 (17,7)	
Aukštas ir labai aukštas	9 (17,3)		24,6 (10,1)	
Nerūko	28 (53,8)	Energingumas	39,6 (23,0)	0,114
Mažas, labai mažas ir vidutinis	15 (28,8)		40,7 (25,8)	
Aukštas ir labai aukštas	9 (17,3)		21,1 (25,5)	
Nerūko	28 (53,8)	Socialinė funkcija	50,4 (30,8)	0,003
Mažas, labai mažas ir vidutinis	15 (28,8)		43,7 (30,4)	
Aukštas ir labai aukštas	9 (17,3)		9,9 (18,8)	
Nerūko	28 (53,8)	Veiklos apribojimas dėl emocinių sunkumų	21,4 (37,6)	0,261
Mažas, labai mažas ir vidutinis	15 (28,8)		26,7 (33,8)	
Aukštas ir labai aukštas	9 (17,3)		3,7 (11,1)	
Nerūko	28 (53,8)	Emocinė būklė	45,4 (22,3)	0,029
Mažas, labai mažas ir vidutinis	15 (28,8)		43,7 (18,9)	
Aukštas ir labai aukštas	9 (17,3)		24,0 (17,9)	
Nerūko	28 (53,8)	Psichikos sveikata	39,2 (24,3)	0,014
Mažas, labai mažas ir vidutinis	15 (28,8)		38,7 (20,8)	
Aukštas ir labai aukštas	9 (17,3)		14,7 (12,1)	

kuris tyrė rūkančių tiriamųjų ryšį su stacionarizavimo dažniu, kuriame rūkančiųjų populiacijoje 21,6 proc. pacientų sirgo vidutinio sunkumo depresiniu sutrikimu, 15 proc. lengvu depresiniu sutrikimu ir 12,6 proc. sunkiu depresiniu sutrikimu, buvo nustatyta, kad rūkantys pacientai buvo statistiškai reikšmingai dažniau hospitalizuoti [11]. Kitame tyrime nustatyta, kad depresiniu sutrikimu sergantys rūkantys asmenys taip pat yra dažniau hospitalizuojami lyginant su nesergančiais depresiniu sutrikimu niekada nerūkusių asmenimis [12]. Taip pat tyrime, atliktame Ispanijoje, nustatyta, kad rūkantys pacientai, kurie serga depresiniu sutrikimu, panaudoja daugiau sveikatos sistemos resursų ir jų gydymui skiriamos didesnės išlaidos lyginant su praecyje rūkusių ar niekada nerūkusių ispanais bendrojoje populiacijoje [13].

Šiame tyrime, vertinant fizinę sveikatą, nustatyta, jog yra statistiškai reikšmingi rezultatai vertinant fizinį aktyvumą, skausmą, bendrą sveikatos vertinimą ir bendrai fizinę sveikatą.

Iš fizinio aktyvumo vertinimo bei bendrai fizinės sveikatos vertinimo daugiausiai balų surinko labai mažą, mažą ir vidutinę priklausomybę nuo rūkymo turintys asmenys. Taip pat ši populiacija turėjo ir mažiausiai išreikštą skausmą. Tačiau nerūkantys pacientai surinko daugiausiai balų iš bendro sveikatos vertinimo. Kitų autorių tyrime, vertinančiame ryšį tarp rūkymo, depresinio sutrikimo ir gyvenimo kokybės tarp pacientų, sergančių išemine širdies liga, nebuvo nustatyta jokie statistiškai reikšmingo ryšio tarp fizinės sveikatos ir rūkymo [10]. Tyrime, atliktame Belgrade, kuris tyrė rūkymo, depresinio sutrikimo ir gyvenimo kokybės ryšį, buvo pastebėta, kad rūkančiųjų buvo žemesnis bendrai fizinės sveikatos komponentas ir aukštesnis BDI (angl. *Beck Depression Inventory*) balas [9].

Mūsų atliktame tyrime, vertinant SF-36 instrumentuotės psichinės sveikatos būklę (socialinę funkciją, emocinę būklę ir bendrai psichinę sveikatą), buvo gauti statistiškai reikšmingi

duomenys ir nustatyta, kad nerūkantys depresiniu sutrikimu sergantys tiriamieji surinko daugiau balų iš šių sričių nei rūkantys depresija sergantys tiriamieji. Šie duomenys buvo palyginti su tyrimu, tiriančiu Belgrado Universiteto studentų gyvenimo kokybę ir depresinio sutrikimo ryšį tarp rūkančių ir nerūkiančių studentų. Gauti duomenys, kurie panašūs su mūsų duomenimis – iš SF-36 instrumentuotės psichinės sveikatos komponento studentai, kurie bent kada nors gyvenime rūkė, surinko žemesnius balus lyginant su studentais, kurie niekada gyvenime nerūkė. Taip pat šiame darbe iširta, kad studentai, kurie kada nors gyvenime rūkė, turėjo aukštesnį BDI balą lyginant su studentais, kurie niekada nerūkė [9]. Kitame tyrime, tiriančiame ryšį tarp rūkymo ir depresinio sutrikimo bei gyvenimo kokybės tarp tiriamųjų, sergančių išemine širdies liga, buvo taip pat pastebėtas rūkymo ryšys su prastesniu psichinės sveikatos komponentu, vertinant SF-36 instrumentuotės balus [10].

Apibendinant galima teigti, kad pusė depresija sirgusių tiriamųjų rūkė ir tyrimu nustatyta, kad depresiniu sutrikimu sergančių tiriamųjų amžiaus ir gydymo stacionare dažnio yra statistiškai reikšmingas ryšys su rūkymu: reikšmingai daugiau rūkančių yra jaunesnių nei 40 metų grupėje ir tarp rūkančių buvo daugiau staconarizavimų – nuo 6 iki 10 ir daugiau kartų. Socialinė funkcija, emocinė būklė ir bendra psichikos sveikata buvo įvertinta aukščiau tarp nerūkiančių, o visose kitose srityse rezultatai buvo įvertinti aukščiau tarp mažą, labai mažą ir vidutinę priklausomybę turinčių pacientų.

Interesų konfliktas

Autoriams tyrimo metu interesų konflikto nebuvo.

LITERATŪRA

1. Bakhshae J, Zvolensky MJ, Goodwin RD. Cigarette smoking and the onset and persistence of depression among adults in the United States: 1994–2005. *Comprehensive Psychiatry*. 2015;60:142–8.
2. Mathew AR, Hogarth L, Leventhal AM, Cook JW, Hitsman B. Cigarette smoking and depression comorbidity: systematic review and proposed theoretical model. *Addiction*. 2016;112(3):401–12.
3. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine & Tobacco Research*. 2016;19(1):3–13.
4. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119–27.
5. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30(6):473–83.
6. Taylor L, Loerbroks A, Herr RM, Lane RD, Fischer JE, Thayer JF. Depression and Smoking: Mediating Role of Vagal Tone and Inflammation. *Annals of Behavioral Medicine*. 2011Aug5;42(3):334–40.
7. Jia H, Zack MM, Gottesman II, Thompson WW. Associations of Smoking, Physical Inactivity, Heavy Drinking, and Obesity with Quality-Adjusted Life Expectancy among US Adults with Depression. *Value in Health*. 2018;21(3):364–71.
8. Li X-H, An F-R, Ungvari GS, Ng CH, Chiu HFK, Wu P-P, et al. Prevalence of smoking in patients with bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia and their relationships with quality of life. *Scientific Reports*. 2017Aug16;
9. Milic M, Gazibara T, Pekmezovic T, Tepavcevic DK, Maric G, Popovic A, et al. Tobacco smoking and health-related quality of life among university students: Mediating effect of depression. *Plos One*. 2020;15(1).
10. Stafford L, Berk M, Jackson HJ. Tobacco smoking predicts depression and poorer quality of life in heart disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013;13(1).
11. Castro MRP, Matsuo T, Nunes SOV. Clinical characteristics and quality of life of smokers at a referral center for smoking cessation. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):67–74
12. Vargas HO, Nunes SOV, Castro MRP, Vargas MM, Barbosa DS, Bortolasci CC, et al. Oxidative stress and inflammatory markers are associated with depression and nicotine dependence. *Neuroscience Letters*. 2013;544:136–40.
13. Aldecoa ALID, Gómez SC, Bruguera E, García-Portilla M-P, Bobes J. Smoking Status and Cost of Illness in Patients with Depressive Disorder Based on the National Health Survey in Spain. *Substance Use & Misuse*. 2018;54(5):713–23.
14. Čerkauskas A, Rupšytė M, Šepetauskienė E. Alkoholio vartojimo ryšys su sociodemografiniais, su liga susijusiais veiksniais ir gyvenimo kokybe sergant šizofrenija. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas*. 2020;24(6).
15. Weinberger AH, Khashan RS, Shpigel DM, Esan H, Taha F, Lee CJ, et al. Depression and cigarette smoking behavior: A critical review of population-based studies. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2016;43(4):416–31.
16. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine & Tobacco Research*. 2016;19(1):3–13.
17. Flensburg-Madsen T, Bay von Scholten M, Flachs EM, Mortensen EL, Prescott E, Tolstrup JS. Tobacco smoking as a risk factor for depression. A 26-year population-based follow-up study. *Journal of Psychiatric Research*. 2011;45(2):143–9.

*Received 02 April 2021, accepted 11 May 2021
Straipsnis gautas 2021-04-02, priimtas 2021-05-11*

Rezidualinis atipinis psichozinis sutrikimas ir neuroboreliozė: klinikinio atvejo analizė

Residual atypical psychotic disorder and neuroborreliosis: a case report

Eglė Milašauskienė¹, Vesta Steiblienė^{1,2}

¹Psichiatrijos klinika, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

²Elgesio medicinos laboratorija, Neuromokslų institutas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

SUMMARY

Background. In this case report we present a clinical history of the 41 years-old male patient, hospitalized into Psychiatry department with a schizoprenia-like psychotic symptoms, for diagnostic consideration and treatment. Together with psychosis symptoms, neurological symptoms and cerebrospinal fluid findings (Lyme antibody IgG) led to the diagnosis of Lyme neuroborreliosis.

Results. After diagnostic consideration, the patient received treatment with intravenous ceftriaxone 2g daily for 14 days, following oral doxycycline 200 g daily (21 day and 14 days) for the treatment of neuroborreliosis and oral Olanzapine titrated to 20 mg for 20 days, following oral Risperidone 6 mg daily and oral Quetiapine 400 mg daily for 2,5 months for the treatment of psychotic symptoms. However, treatment of with antibiotics and two different atypical antipsychotics showed only minor improvement in neuropsychiatric symptoms.

Conclusions. Late diagnosis of Lyme neuroborreliosis was associated with residual neuropsychiatric symptoms and poor treatment outcomes with residual symptoms of organic psychosyndrome. Therefore, during a treatment of patients from the endemic areas clinicians should consider Lyme borreliosis during the differential diagnosis of any atypical psychiatric presentation.

Key words: neuroborreliosis, residual psychosis, endemic area, neuropsychiatric symptoms, Lyme disease

SANTRAUKA

Įvadas. Pristatome 41 m. amžiaus pacientą, stacionarizuotą į Psichiatrijos Kliniką diferencinei diagnostikai, diagnozės patikslinimui ir gydymui su į šizofreniją panašiu psichoziniu sutrikimu. Remiantis neurologiniais simptomais, IgG prieš B. Burgdorferi nustatymu likvoro ir psichozės simptomais, buvo patvirtinta Laimo neuroboreliozės diagnozė.

Rezultatai. Nustačius klinikinę diagnozę, pacientui taikytas gydymas antibiotikais Ceftriaksonu į veną 2 g paros doze 14 dienų ir Doksliciklinu per burną 200 mg paros doze (21 dienų ir 14 dienų) ir Olanzapinu iki 20 mg paros doze 20 dienų, keistas į Risperidoną iki 6 mg paros doze kartu su Kvetiapinu 400 mg paros doze 2,5 mėnesio laiko psichozinių simptomų korekcijai. Neuropsichiatrinų simptomų gydymas antibiotikais ir dviem skirtingais atipiniais antipsichotikais buvo mažai veiksmingas.

Išvados. Vėlyva laimo neuroboreliozės diagnostika susijusi su rezidualiniais neuropsichiatriniais simptomais, blogu atsaku į gydymą antipsichoziniais vaistais ir prastomis gydymo išėjimais, išliekant psichoorganinio sindromo klinikai. Gydytojams, dirbantiems endeminėse zonose, svarbu įtraukti Laimo boreliozę į diferencinę diagnostiką pacientams su atipiniu psichiatrinu sutrikimu.

Raktažodžiai: neuroboreliozė, rezidualinė psichozė, endeminė sritis, neuropsichiatriniai simptomai, Laimo liga

IVADAS

Psichozė yra vienas pagrindinių šizofrenijos simptomų, taip pat gali pasireikšti esant nuotaikos sutrikimams, vartojant psichoaktyvias medžiagas, sergant neurologinėmis ar somatinėmis ligomis [1]. Psichozėi debiutavus netipiniais simptomais, esant lėtinei eigai, nepaisant esamų pirmo rango šizofrenijos simptomų, būtina įvertinti ir diferencijuoti organinio tipo sutrikimų kilmę. Organinės kilmės psichozė gali būti sąlygota epilepsijos, neurodegeneracinių, cerebrovaskulinių, endokrininių, metabolinių, autoimuninių centrinės nervų sistemos (CNS) ir infekcinių (neuroboreliozės, neurosifilio, ŽIV neuroinfekcijos) susirgimų [2].

Laimo boreliozė [LB] yra *Ixodes* genties erkių pernešama infekcija, kurią sukelia *Borellia* genties bakterijos, iš kurių dažniausios yra *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*. Lietuvoje nustatomas vienas didžiausių Laimo ligos susirgimų skaičius Europoje [3]. Pagal Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro metinės ataskaitos duomenis, 2019 m. Lietuvoje patvirtinti 3292 Laimo ligos atvejai ir 711 erkių platinamo encefalito atvejų [4]. Šiam infekciniam susirgimui būdingi įvairios trukmės latentiniai periodai, simptomų polimorfiškumas priklausomai nuo ligos stadijos, epizodinė, remituojanti eiga, skirtinga prognozė bei rezidualiniai – tiek neurologiniai, tiek psichiatriniai simptomai [5]. Pristatome klinikinį neuroboreliozės atvejį, pasireiškusį atipinės eigos, gydymui atspariu psichiatrinu sutrikimu.

KLINIKINIS ATVEJIS

41 m. amžiaus, dirbantis, turintis aukštąjį išsilavinimą vyras pirmą kartą pas gydytoją psichiatrą kreipėsi 34 m. amžiuje, dėl išryškėjusių nemalonių pojūčių, kuriuos apibūdino kaip „krebždėjimo jausmas galvoje“, kuris pasireiškėdavo epizodiškai kas kelias savaites, bet nesutrikdė paciento kasdieninio funkcionavimo ir darbingumo. Eigoje pojūčiai intensyvėjo, dažnėjo, pacientas išsakė sunkumą įsiminti naują informaciją. Pacientas kitas somatines ligas, vartojamus medikamentus, alergijas, piktnaudžiavimą psichoaktyviomis medžiagomis ir galvos smegenų traumas neigė. Šeimoje sergančių psichikos sutrikimais nebuvo.

Ryškesnis psichikos sutrikimas stebėtas prieš 1 metus, 40 m. amžiuje, kai išryškėjo nuolatinis fizinio nuovargio jausmas, bendras silpnumas, epizodinis, spaudžiančio pobūdžio galvos skausmas, atsirado silpnas sąnarių skausmas, sutriko dėmesio koncentracija, atsirado „energijos judėjimo kojose pojūtis“, sutrikimo eigoje sumažėjo paciento darbingumas. Ambulatoriškai būsena vertinta kaip somatizuotos depresijos epizodas ir skirtas gydymas Flupentiksoliu per burną 1 mg per parą, Mirtazapinu per burną 15 mg per parą; po 1,5 mėnesio vartojimo jokios simptomų dinamikos nestebėta ir gydymas vertintas kaip neefektyvus. Tačiau atliekant diferencinę diagnostiką dėl organinės/simptomines psichikos sutrikimo kilmės, atliktuose kraujo tyrimuose nustatyti antikūnai (Ak) prieš *B. Burgdorferi*: IgG >100 U/ml (teigiamas), IgM 5,0 U/ml (teigiamas), Ak prieš *T. Pallidum* ir ŽIV virusą – neigiami. Neurologinio ištyrimo duomenimis – meninginiai simptomai neigiami, Rombergo pozoje svyravo, susilpnėję pateliųiniai sausgysliniai refleksai, patologiinių refleksų

nestebėta. Erkės įkandimą, migruojančios eritemos bėrimą neigė. Atliktame galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrime (MRT) – supra- bei subtentorialiai židinių galvos smegenų magnetinio rezonanso signalo intensyvumo pakitimų, aiškaus tūrinio proceso, limbiniam encefalitui būdingų pakitimų nestebėta. Įtariant neuroboreliozę, pacientas stacionarizuotas į Neurologijos skyrių, atlikta juosmeninė punkcija – nustatytas padidėjęs baltymo kiekis 0,57 g/l (normos ribos: 0,15–0,45 g/l), IgG prieš *B. Burgdorferi* 11,3 U/ml (teigiami), IgM prieš *B. Burgdorferi* – neigiami. Infekcinių ligų gydytojui patvirtinus neuroboreliozės diagnozę, skirtas gydymas Ceftriaksonu 2 g į veną per parą 14 dienų, po to ambulatoriškai tęstas gydymas Doksiciklinu 200 mg per burną 21 dieną. Po 2 mėnesių, ryškiai blogėjant psichikos būsenai, stacionarizuotas į Psichiatrijos skyrių.

Atvykus psichikos būsenoje stebėta psichozės klinika: nerimastingumas, išsakomos senestopatijos („lyg energija juda per kūną“), vėliau progresavusios į visceralines haliucinacijas („jaučiu kaip borelijos juda per mano kūną“), poveikio kliedesinė simptomatika („bandoma manimi manipuliuoti, apgauti, išskaidyti emocijas“), kinezinio automatizmo reiškiniai („kažkas judina mano akis, rankas“), smulkmeniškasis, simbolinis mąstymas (terminą emocijos aiškina kaip „filmų žiūrėjimas“, „vaikščiojimas“, „mintys“), emocinis labilumas, fiksacinės atminties sutrikimas, paviršutiniškas nakties miegas su dažniais prabudimais, interesų rato susiaurėjimas, suprastėjęs socialinis ir darbinis funkcionavimas, lydimi galvos skausmo, raumenų silpnumo, nuovargio. Psichologinis pažintinių funkcijų ištyrimas parodė susilpnėjusį netiesioginį įsiminimą, dėmesio koncentracijos ir perkėlimo sutrikimus. Pakartotas galvos smegenų MRT, nustatyti nespecifiniai, galimai angiopatinės kilmės magnetinio rezonanso signalo pokyčiai bifrontaliai periventrikuliariai, kitų kliniškai reikšmingų pakitimų galvos smegenyse nestebėta. Atliktuose kraujo tyrimuose nustatyti Ak prieš *B. Burgdorferi*: IgG 100 U/ml (teigiamas), IgM 4,8 U/ml (ribinis). Pakartota juosmeninė punkcija: citozė $1 \times 10^6/l$, bendro baltymo koncentracija likvoroje 0,62 g/l (normos ribos 0,15–0,45 g/l), Ak prieš *B. Burgdorferi*: IgG 12,3 U/ml (teigiamas), IgM – neigiami. Diferencinės diagnostikos tikslu, iširti Ak prieš autoimuninius encefalitus smegenų skystyje – neigiami. Atliktoje elektroneuromiografijoje: N. peroneus atsakus registruojant nuo distalinio pėdos raumens, stebimi motorinių skaidulų dalinės aksonopatijos požymiai, atsakus registruojant nuo blauzdos raumens – normos ribose. Psichozinų simptomų gydymui skirtas Olanzapinas per burną iki 20 mg per parą doze, tęsiant 20 dienų. Nestebint klinikinio efekto atliktas Olanzapino koncentracijos tyrimas kraujo serume, 45,9 $\mu g/l$ (normos ribos 20–80 $\mu g/l$); keistas gydymas į Risperidoną per burną 4 mg per parą doze ir tęstas 4 savaites. Infekcinių ligų gydytojo rekomendacija tęstas gydymas Doksiciklinu per burną 200 mg per parą doze 14 d. Ambulatoriškai gydytojo psichiatro rekomendacija Risperidono paros dozė titruota iki 6 mg ir papildomai skirtas Kvetiapinas per burną 400 mg nakčiai. Po 2,5 mėnesių gydymo, neurologiniame ištyrime židininės neurologinės simptomatikos nestebėta, psichikos būsenoje stebėta nežymi teigiama dinamika – psichozinė simptomatika

prablėso, neteko aktualumo pacientui, koregavosi sutrikęs nakties miegas, pacientas netgi grįžo į darbą, tačiau išlika psichoorganinio sindromo klinika su astenizacija, emociniu labilumu, dėmesio koncentracijos susilpnėjimu, nuovargio jausmu, epizodiniais galvos skausmais.

Klinikinės būsenos ir atliktų tyrimų dinamika 4 mėnesių laikotarpiu pavaizduota 1 lentelėje.

DISKUSIJA

Šiuo klinikiu atveju pristatome Laimo neuroboreliozę, pasireiškusia atipinės eigos progresuojančiu psichiatrinu susirgimu, nepaisant taikyto gydymo antibiotikais bei psichotropiniais medikamentais. Pacientas nestebėjo erkės įkandimo ar migruojančios eritemos bėrimo, dėl ko ankstyva LB diagnostika buvo apsunkinta. Uždelsta LB diagnozė galimai lėmė išplitimą į CNS, sukeldama rezidualinius neuropsichiatrinus simptomus.

Literatūros duomenimis, atskiroms LB ligos stadijoms būdingas skirtingas klinikinis pasireiškimas. Skiriamos ankstyvos ir vėlyvos/lėtinės LB stadijos [6, 7, 8]. Ankstyva infekcija gali pasireiški lokalizuota (<30 d. trukmės) arba diseminuota formomis (<3 mėn. trukmės). Ankstyvai lokalizuotai formai būdinga lokalizuota migruojančioji eritema, kuri yra patognominis ligos simptomas. Negydoma lokalizuota LB, *Borrelia* bakterijoms išplitus į kitas organų sistemas, įskaitant centrinę ir periferinę nervų sistemas, pasireiškia ankstyva diseminuota ligos forma. Retai, tik apie 1,7–7 proc. ankstyvosios ligos stadijos atvejų būna asimptominiai [8].

Iki 15 proc. negydytų LB atvejų yra pažeidžiama nervų sistema ankstyvosios ar vėlyvosios diseminacijos (>3 mėn. trukmės) stadijose [9]. Ankstyvosios neuroboreliozės stadijoje dažniausiai pasireiškia meningo simptomai (stiprūs galvos skausmai, kaklo raumenų rigidiškumas, nuovargis, silpnumas, pykinimas, vėmimas, raumenų skausmai, svyruojanti nuotaika, silpna dėmesio koncentracija, miego sutrikimai ir parestezijos),

galvinių ir periferinių nervų pažaida. Vėlyvos stadijos neuroboreliozė dažniausiai pasireiškia meningoencefalito požymiais, būdingi fotofobija, emocijų labilumas, dirglumas, nuotikos sutrikimai, kognityvinių ir atminties funkcijų sutrikimai [9, 10]. Vėlyvos stadijos neuroboreliozė taip pat gali pasireikšti cerebriniu vaskulitu ir į smulkiųjų kraujagyslių išeminį insultą panašiais simptomais kartu su būdingais pakitimais MRT, jauniems asmenims be būdingų rizikos veiksnių [11, 12]. Psichoze yra labai retas neuroboreliozės simptomas, daugiausiai aprašytas atskirais klinikiniais atvejais [13].

Tarptautinė Laimo ir susijusių ligų asociacija (angl. International Lyme and Associated Diseases Society, ILADS) lėtinę Laimo ligą apibūdina kaip lėtinį multisisteminių susirgimą, pasireiškiantį plačiu simptomų spektru, kuris tęsiasi bent 6 mėnesius [5]. Remiantis ILADS darbo grupės duomenimis, dažniausi anksčiau negydytos lėtinės boreliozės simptomai buvo altralgija, nuovargis, suvokimo sutrikimai (hipoestezija, parestezijos), sąnarių patinimas, galvos skausmas ir odos spalvos pakitimai. Dažniausi anksčiau gydytos lėtinės boreliozės simptomai buvo altralgija, nuovargis, suvokimo sutrikimai (hipoestezija, parestezijos), galvos skausmas, atminties sutrikimai, migalgija.

Dėl simptomų nespecifiškumo ir polimorfiškumo esant lėtinei/vėlyvai neuroboreliozei diagnostika yra sudėtinga. Anamnezės duomenys (erkės įkandimas ir eriteminis bėrimas) tampa itin svarbūs, tačiau tik 34–46 proc. pacientų atžymi pastebėję eriteminį bėrimą [6]. Laboratorinio tyrimo auksinio diagnostikos standarto taip pat nėra, tačiau Ljostad [14] duomenimis, dažniausiai nustatomi pleocitozė ir Ak prieš *B. Burgdorferi* smegenų skystyje. Remiantis Europos Neurologijos asociacijų federacijos gairėmis (angl. European Federation of Neurological Societies, EFNS), tiksliai Laimo neuroboreliozės diagnozė yra patvirtinama tik esant visiems trimis kriterijams: neurologiniams simptomams, pleocitozei

1 lentelė. Psichozinių simptomų, laboratorinių rodiklių ir neurovizualinių tyrimų dinamika 4 mėnesių laikotarpiu

	Pirminis ištyrimas	Po 4 mėnesių
Psichoziniai simptomai	Yra	Išlieka
Kraujo tyrimai		
<i>IgG</i> prieš <i>B. Burgdorferi</i>	>100 U/ml (teigiamas)	100 U/ml (teigiamas)
<i>IgM</i> prieš <i>B. Burgdorferi</i>	5,0 U/ml (teigiamas)	4,8 U/ml (ribinis)
<i>IgG</i> ir <i>IgM</i> prieš <i>T. Pallidum</i> ir <i>ŽIV virusą</i>	Neigiami	–
Lumbalinė punkcija		
<i>Citozė</i>	0 x 10 ⁶ /l	1 x 10 ⁶ /l
<i>Bendro baltymo koncentracija (normos ribos: 0,15-0,45 g/l)</i>	0,57 g/l (padidėjęs)	0,62 g/l (padidėjęs)
<i>IgG</i> prieš <i>B. Burgdorferi</i>	11,3 U/ml (teigiamas)	12,3 U/ml (teigiamas)
<i>IgM</i> prieš <i>B. Burgdorferi</i>	Neigiamas	Neigiamas
<i>Antikūnai prieš autoimuninius encefalitus</i>	–	Neigiami
Galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimas	Be pakitimų	Nespecifiniai, galimai angiopatinės kilmės pokyčiai bifrontaliai periventrikuliariai.
Elektroneuromiografija	–	N. peroneus atsakus registruojant nuo distalinio pėdos raumens, stebimi motorinių skaidulų dalinės aksonopatijos požymiai.

smegenų skystyje ir Ak Prieš B. Burgdorferi smegenų skystyje. Jei yra nustatomi tik du simptomai – patvirtinama galima Laimo neuroboreliozės diagnozė [3]. Esant vėlyvai neuroboreliozei, visada nustatomi aukšti IgG titrai [15].

Šiuo klinikiu atveju diferencinė diagnostika apėmė ir endogeninę psichozę. Pacientas galėjo turėti genetinę predispoziciją endogeniniam psichoziniam susirgimui, o neuroinfekcija buvo veiksnys, lemiantis jos pasireiškimą. Tačiau ši diagnozė buvo atmesta dėl nebūdingo susirgimo amžiaus, psichopatologinių sindromų vystymosi dinamikos, stebėtos organinio psichosindromo klinikos.

Remiantis literatūra, gydymo efektyvumas ir prognozė labiausiai priklauso nuo ligos stadijos ir vyraujančių klinikių simptomų [15]. Ankstyvos lokalizuotos LB diagnostika ir savalaikis gydymas >90 proc. atvejų baigiasi pilna simptomų remisija [16]. Remiantis EFNS gairėmis, esant neuroboreliozei rekomenduojamas 2–3 savaičių trukmės gydymas antibiotikais [3]. Tačiau net ir po taikyto gydymo antibiotikais, 28 proc. pacientų išlieka rezidualiniai simptomai [15]. Rezidualiniai simptomai dažnesni esant CNS pažeidimams ir uždelstam gydymui [3]. Švedijoje atlikto tyrimo rezultatais, 50 proc. pacientų

sirgusių neuroborelioze ir tik 16 proc. pacientų sirgusių ankstyva lokalizuota forma, praėjus 2,5 metų po gydymo skundėsi rezidualiniais simptomais [17]. Priešingai nei mūsų aprašytu klinikiu atveju, atskiri klinikiniai atvejai aprašo psichozės redukciją esant Laimo neuroboreliozei taikant gydymą tik antibiotikais arba antibiotikais ir antipsichotikais, kuomet tęstinis ambulatorinis gydymas buvo nereikalingas [13]. Rezidualinių neuropsichiatrinė simptomų patogenezė nėra aiški, tačiau manoma jog B. Burgdorferi sukelia kryžmines imunines reakcijas (angl. immune cross-reaction) ir dėl to atsiranda neuronų, glijos ląstelių ir smegenų žievės pažeidimas, kas ir nulemia negrįžtamus simptomus [10].

Apibendrinant vertėtų akcentuoti, kad gydytojams psichiatrams, gydantiems pacientus, kurie gyvena endeminėse zonose svarbu įtraukti Laimo boreliozę į diferencinę diagnostiką pacientams su atipiniu psichiatrinu sutrikimu. Šis klinikius atvejis taip pat išryškina bendradarbiavimo tarp gydytojų specialistų svarbą. Ankstyva LB diagnostika ir gydymas susiję su geresnėmis išeitimis, priešingai – vėlyvos neuroboreliozės gydymas susijęs su rezidualiniais neuropsichiatriniais simptomais.

LITERATŪRA

1. Arciniegas, DB. Psychosis. Continuum (Minneapolis, Minn.). Continuum (Minneapolis, Minn.). 2015 Jun;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):715–36.
2. Keshavan MS, Kaneko Y. Secondary psychoses: an update. World Psychiatry. 2013;12(1):4–15.
3. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol. 2010 Jan;17(1):8–16, e1–4.
4. Užkrečiamų ligų ir AIDC centro statistika. Internetinis puslapis. Prieiga: <http://www.ulac.lt/ataskaitos#metines>
5. Shor S, Green C, Szantyr B, Phillips S, Liegner K, Burrascano J et al. Chronic Lyme Disease: An Evidence-Based Definition by the ILADS Working Group. Antibiotics. 2019 Dec 16;8(4):269.
6. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz H, Hunfeld K et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology – Lyme neuroborreliosis. Ger Med Sci. 2020; 18: Doc03.
7. Sanchez, J. L. Clinical Manifestations and Treatment of Lyme Disease. Clin Lab Med. 2015 Dec;35(4):765–78.
8. Hatcher TF, Davis I, Johnston BL. Lyme disease: clinical diagnosis and treatment. Can Commun Dis Rep. 2014;40(11):194–208.
9. Miklossy J. Chronic or late Lyme neuroborreliosis: analysis of evidence compared to chronic or late neurosyphilis. Open Neurol J. 2012;6:146–157.
10. Brodziński S, Nasierowski T. Psychosis in Borrelia burgdorferi infection - part I: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of neuroborreliosis. Psychiatr Pol. 2019 Jun 30;53(3):629–640.
11. Topkian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Aichner FT. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. Cerebrovasc Dis. 2008;26(5):455–61.
12. Zajkowska J, Garkowski A, Moniuszko A, Czupryna P, Ptaszyńska-Sarosiek I, Tarasów E et al. Vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis – a review. Infect Dis (Lond). 2015 Jan;47(1):1–6.
13. Brodziński S, Nasierowski T. Psychosis in Borrelia burgdorferi infection - part II: case reports. Psychiatr. Pol. 2019; 53(3): 641–65.
14. Ljøstad U, Mygland Å. Chronic Lyme: diagnostic and therapeutic challenges. Acta Neurol Scand Suppl. 2013;(196):38–47.
15. Rauer S, Kastenbauer S, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Dersch R. Lyme Neuroborreliosis. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(45):751–756.
16. Torbahn G, Hofmann H, Rücker G, Bischoff K, Freitag MH, Dersch R, Fingerle V, Mutschall E, Meerpohl JJ, Schmucker C. Efficacy and Safety of Antibiotic Therapy in Early Cutaneous Lyme Borreliosis: A Network Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2018 Nov 1;154(11):1292–1303.
17. Vrethem M, Hellblom L, Widlund M, et al. Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis – a questionnaire follow-up study. Acta Neurol Scand 2002;106: 205–208.

Received 24 May 2021, accepted 02 June 2021
Straipsnis gautas 2021-05-24, priimtas 2021-06-02

Gydymui atsparios depresijos gydymo esketamino nosies purškalu praktinės rekomendacijos: fundamentalus mokslas, įrodymais pagrįstos žinios ir ekspertų rekomendacijos

Spausdinama *WFSBP*, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu.
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2020 Nov 12;1-15.

Siegfried Kasper^a, Wiesław J. Cubała^b, Andrea Fagiolini^c, Josep A. Ramos-Quiroga^{d,e,f,g}, Daniel Souery^h and Allan H. Youngⁱ

^a Smegenų tyrimų centras, Vienos medicinos universitetas, Viena, Austrija

^b Psichiatrijos klinika, Medicinos fakultetas, Gdanskio Medicinos Universitetas, Gdanskas, Lenkija

^c Molekulinės medicinos katedra, Sienos universitetas, Siena, Italija

^d Psichiatrijos klinika, Vall d'Hebron Universitetinė ligoninė, Barselona, Ispanija

^e Psichiatrijos, psichinės sveikatos ir priklausomybės ligų tyrimų grupė, Vall d'Hebron tyrimų institutas (VHIR), Barselona, Ispanija

^f Psichikos sveikatos biomedicininų tyrimų centras (CIBERSAM), Barselona, Ispanija

^g Psichiatrijos ir teismo medicinos skyrius, Barcelonos autonominis universitetas, Barselona, Ispanija

^h Europos psichologinės medicinos centras, Psy Pluriel, Briuselis, Belgija

ⁱ Psichologinės medicinos katedra, Londono Karališkasis Koledžas, Londonas, Didžioji Britanija

SANTRAUKA

Tikslai. Nepaisant prieinamų gydymui atsparios depresijos (GAD) gydymo galimybių, įrodymais pagrįstų ir efektyvių gydymo galimybių skaičius šiai sunkiai gydomai populiacijai, yra ribotas. Esketamino nosies purškalas, intranasalinis N-metil-D-aspartato (NMDA) glutamato receptorių antagonistas, yra naujas, greito poveikio gydomasis preparatas šiai pacientų populiacijai. Šiame rankraštyje pateikiamos ekspertų rekomendacijos dėl esketamino nosies purškalo praktinių vartojimo aspektų.

Metodai. Šešių Europos depresinio sutrikimo (DS) ir GAD ekspertų grupė, turinti klinikinės, pacientų gydymo esketamino nosies purškalu, patirties, pirmiausia parengė praktines rekomendacijas, vėliau internetinio susitikimo metu jas koregavo ir balsavo, taip priimdami bendro sutarimo pareiškimus.

Rezultatai. Galutiniai sutarimo pareiškimai apima ne tik veiksnius, kuriuos reikia įvertinti prieš pradant gydymą esketamino nosies purškalu, pacientams, sergantiems GAD, bet ir specialias gaires gydytojams, apie preparato skyrimo metodiką ir būklės stebėjimą po skyrimo.

Išvados. Esketamino nosies purškalas yra naujas, greito poveikio preparatas, pacientams, sergantiems GAD, kuriems ankstesni keli gydymai buvo neefektyvūs. Čia pateikiamos rekomendacijos remiasi autorių klinikine patirtimi ir esamais literatūros duomenimis; ateityje, reali gydymo esketamino nosies purškalu patirtis, papildys turimas žinias apie šį gydymą pacientams, sergantiems GAD. Gairėse pateikiamos praktinės rekomendacijos gydytojams, kurie nėra susipažinę su esketamino nosies purškalu.

Adresas susirašinėti: Siegfried Kasper, Center for Brain Research, Medical University Vienna, Spitalgasse 4, Vienna, 1090, Austria, el. paštas: siegfried.kasper@meduniwien.ac.at

ĮVADAS

Depresinis sutrikimas (DS) yra kompleksinė ir sekinanti liga, 2017 m. paveikusi daugiau nei 25,8 milijonus žmonių visame pasaulyje (Liu ir kt., 2020). Nepaisant didelės antidepresantų pasirinkimo galimybės DS gydyti (Bauer ir kt., 2019), šios ligos kompleksiskumas daugeliui pacientų apsunkina remisijos pasiekimo galimybę (Trivedi ir Daly 2008); maždaug 30 proc. pacientų nestebimas atsakas į gydymą antidepresantais (Al-Harbi 2012). DS gydymo galimybės yra ribotos dėl uždelstos antidepresantų veikimo pradžios, anksti pasireiškiančių nepageidaujamų poveikių (Kaur ir kt., 2019) ir mažo atsako į gydymą antidepresantais dažnio (Gaynes ir kt., 2008). Todėl atsirado greito poveikio ir efektyvaus GAD gydymo poreikis (Duman ir kt., 2016).

DS patofiziologijos tyrimai aprašo glutamaterginės transmisijos sutrikimus, kur N-metil-D-aspartato (NMDA) glutamato receptoriai nustatyti kaip galimas farmakoterapijos taikynys DS ir kitų nuotaikos sutrikimų gydymui (Mathews ir kt., 2012). Ketaminas, glutamato receptorių antagonistas, yra nekonkurencinis, didelio afiniteto NMDA receptorių antagonistas, yra vartojamas ne pagal patvirtintas indikacijas (angl. „off-label“) dėl greitai pasireiškiančio antidepresinio poveikio (Kraus ir kt., 2017). Tačiau ketamino vartojimas kaip gydymosi terapijos yra ribotas, dėl piktnaudžiavimo juo rekreaciniais tikslais, kuomet esant kartotiniam vartojimui atsiranda priklausomybės išsivystymo rizika (Kraus ir kt., 2017). Esketaminas, raceminis ketamino S-enantiomeras, turi keturis kartus didesnę afinitetą NMDA receptoriams nei R-enantiomeras (Muller ir kt., 2016). Esketamino nosies purškalo (Spravato®) yra glutamato receptorių antagonistas, kuris selektyviai blokuoja NMDA receptorių, esančius ant gama aminosviesto rūgšties (GARS) slopinančių interneuronų, taip sukeldamas glutamato išskyrimo padidėjimą (Kadriu ir kt., 2019). Klinikiniai tyrimai parodė, jog esketamino nosies purškalo sukėlė greitą antidepresinį poveikį (mažiausių kvadratų metodu nustatytas Montgomery-Åsberg depresijos vertinimo skalės, [MADRS] pokytis balais $-3,3$ [95 proc. PI: $-5,75$, $-0,85$] 24 valandos po pirmosios dozės) pacientams, sergantiems GAD (1 lentelė). Esketamino nosies purškalo, 2019 m. buvo pirmasis, JAV maisto ir vaistų administracijos (angl. FDA), GAD gydymui patvirtintas glutamaterginę transmisiją veikiantis vaistinis preparatas (Kaur ir kt., 2019). Europos vaistų agentūra (angl. EMA) vėliau patvirtino esketamino nosies purškalo vartojimą kartu su selektyviuoju serotonino reabsorbcijos inhibitoriumi (SSRI) arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriumi (SNRI) suaugusiems, sergantiems gydymui atspariu DS, kuriems nepasireiškė atsakas į gydymą bent dviem skirtingais antidepresantais, esant vidutinio sunkumo ar sunkiam depresijos epizodui (EMA 2019). Pradinė rekomenduojama dozė suaugusiems <65 metų amžiaus yra 56 mg, ≥ 65 metų amžiaus ir Japonų kilmės suaugusiems yra 28 mg (EMA 2019). Šios rekomendacijos skiriasi nuo FDA patvirtintų indikacijų, kurios nenurodo specifinės antidepresanto klasės ir nesėkmingo gydymo atvejų skaičiaus, norint nustatyti GAD ir rekomenduojama 56 mg dozė visoms pacientų grupėms, kartu su vartojimu antidepresantu (FDA 2019b).

Europoje, esketamino nosies purškalo yra pripažintas kaip veiksmingas GAD gydymo metodas, pasižymintis kitokiu

saugumo profiliu, ir skirtingu nuo esamų antidepresantų (Carvalho ir kt., 2016) – intranazaliniu vartojimo būdu (EMA 2019). Šio rankraščio tikslas yra pateikti praktines esketamino nosies purškalo vartojimo rekomendacijas ir taip palengvinti klinikinių sprendimų priėmimą dėl pacientų, sergančių GAD, gydymo.

METODAI

Šį rankraštį parengė šeši Europos DS ir GAD ekspertai, turintys gydymo esketamino nosies purškalo klinikinės patirties. Rekomendacijų rengimo metu, šie ekspertai jau turėjo kelerių metų, daugiau nei 120 pacientų gydymo esketamino nosies purškalu, patirtį.

Autoriai sutiko parengti tikslinės pacientų grupės nustatymo ir jų gydymo esketamino nosies purškalu praktines rekomendacijas sutarimo pareiškimų forma, remiantis klinicine patirtimi ir literatūros duomenimis apie GAD gydymą. Visi autoriai sutarė dėl keturių temų, kurios aptariamos šiame rankraštyje – jos buvo aptartos, peržiūrėtos ir patvirtintos visų autorių.

Pirmiausiai autoriai praktines rekomendacijas aptarė bendro internetinio susitikimo metu ir elektroniniais laiškais, vėliau jas koreguodami ir balsuodami, taip parengdami bendro sutarimo pareiškimus (šis procesas nebuvo anonimiškas). Buvo šios šešios balsavimo galimybės: „visiškai sutinku“, „dažniausiai sutinku“, „šiek tiek sutinku“, „kiek nesutinku“, „dažniausiai nesutinku“ ir „visiškai nesutinku“. Autoriai vieningai „visiškai sutiko“ su 5 iš 11 pareiškimų. Dėl likusių pareiškimų autoriai balsavo arba „visiškai sutinku“, arba „dažniausiai sutinku“, o tik už vieną pareiškimą, vienas autorius balsavo „šiek tiek sutinku“. Visi autoriai peržiūrėjo ir patvirtino posėdžio ataskaitą, kurioje apibendrinti esminiai posėdžio metu aptarti punktai ir koreguoti sutarimo pareiškimai.

Autoriai gavo paramą iš medicininės literatūros rašymo agentūros (finansuota „Janssen Pharmaceutica NV“), kuri palengvino procesą ir parengė sutarimo pareiškimus bei rankraštį, remdamasi autorių nurodymais. Šis rankraštis buvo parengtas remiantis gerąja leidybos praktika (angl. Good Publications Practice, GPP3; Battisti ir kt., 2015). „Janssen Pharmaceutica NV“ tiesiogiai ar netiesiogiai nedalyvavo kuriant sutarimo pareiškimus, temas ar rankraštį.

REZULTATAI

Praktinės rekomendacijos gydytojams, skiriantiems esketamino nosies purškalo

Pateikiame sutarimo pareiškimus dėl pacientų, sergančių GAD, gydymo esketamino nosies purškalu aspektų, aktualių prieš gydymą, gydymo metu ir po gydymo. Pareiškimuose nuo 1 iki 4, pateikiamos rekomendacijos, apie veiksnius, į kuriuos reikia atsižvelgti prieš pradėdant gydymą; pareiškimuose nuo 5 iki 11 pateikiami gydymo esketamino nosies purškalu ypatumai ir rekomendacijos dėl klinikinio būklės stebėjimo po gydymo.

Skirtingi gydymui atsparios depresijos aspektai

(1) GAD yra sudėtingas, daugialypis sutrikimas, susijęs su daugybe neurobiologinių, genetinių, klinikinių ir psichosocialinių veiksnių

GAD patofiziologija susijusi su daugybe struktūrinių ir

1 lentelė. Pacientų, sergančių GAD, gydymo esketamino nosies purškalu, 3 fazės klinikinių tyrimų santrauka

Klinikinis tyrimas	Tyrimo metodika	Esketamino nosies purškalas + AD, n	Placebo + AD, n	Esminiai rezultatai
ESKETINTRD3001 NCT02417064 (Fedgchin ir kt., 2019)	Suaugusių (18–64 m. amžiaus), sergančių GAD, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyvios kontrolės tyrimas	231	113	Statistiškai reikšmingo MADRS balų pokyčio tarp prieš vartojimą ir 28 dienos po vartojimo, lyginant su placebo, nenustatyta (p=0,088).
ESKETINTRD3002 NCT02418585 (Popova ir kt., 2019)	Suaugusių (18–64 m. amžiaus), sergančių GAD, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyvios kontrolės tyrimas	115	109	Pasireiškė greitas antidepresinis poveikis po 24 val. po pirmos dozės suvartojimo (mažiausių kvadratų metodu nustatytas MADRS balų pokytis –3,3 [95 proc. PI: –5,75, –0,85]. Reikšmingas MADRS balų pokytis tarp prieš ir po 28 dienų po esketamino nosies purškalo vartojimo, lyginant su placebo (p=0,020).
ESKETINTRD3005 NCT02422186 (Ochs-Ross ir kt., 2020)	Senyvų (≥65 metų amžiaus), sergančių GAD, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyvios kontrolės tyrimas	72	65	Statistiškai reikšmingo MADRS balų pokyčio tarp prieš vartojimą ir 28 dienos po esketamino nosies purškalo vartojimo, lyginant su placebo, nenustatyta (p=0,059) Esketamino nosies purškalo grupėje atsako į gydymą ir remisijos dažniai buvo didesni, palyginti su placebo grupe.
ESKETINTRD3003 NCT02493868 (Daly ir kt., 2019)	Suaugusių (18–64 m. amžiaus), sergančių GAD, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, nutraukimo tyrimas	619 ^a	145	Esketamino nosies purškalas 51 proc. sumažino atkryčio riziką pacientams, pasiekusiems stabilią remisiją (p=0,003) ir 70 proc. pacientams, kuriems buvo stabilus atsakas į gydymą (p≤0,001), palyginti su placebo.
ESKETINTRD3004 NCT02497287 (Wajs ir kt., 2020)	Suaugusių ir senyvo amžiaus pacientų, sergančių GAD, atviras saugumo tyrimas	802 ^b	–	Suaugę ir senyvo amžiaus pacientai ilgalaikį gydymą esketamino nosies purškalu toleravo gerai. NP, pasireiškę 1 metų laikotarpyje po gydymo, sutapo su trumpalaikių 2 ir 3 fazių klinikinių tyrimų metu pasireiškusiems NP. Nustatytas mažas nutraukimo dėl NP dažnis ir mažas sunkių NP dažnis. Daugelis NP buvo nuo lengvo iki vidutinio sunkumo.

AD: antidepresantas; NP: nepageidaujamas poveikis; PI: pasikliautinis intervalas; MADRS: Montgomery-Asberg Depresijos vertinimo skalė, angl. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; GAD: gydymui atspari depresija; n – tiriamųjų skaičius

a Įtraukti 182 pacientų iš ESKETINTRD3001 ir ESKETINTRD3002 tyrimų, duomenys.

b Įtraukti 111 pacientų iš ESKETINTRD3005 tyrimo, duomenys (55 pacientai esketamino nosies purškalo grupėje ir 56 pacientai placebo grupėje; Doherty ir kt., 2020).

neurobiologinių veiksnių. Pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies aktyvumo padidėjimas buvo susijęs su gliukokortikoidų ir mineralokortikoidų receptorių disbalansu ir didele kortizolio koncentracija, pacientams, sergantiems GAD (Juruena ir kt., 2009). Taip pat, pacientams, sergantiems GAD, nustatytas sustiprėjęs uždegiminis atsakas, pasireiškiantis dideliais interleukino (IL)-6, IL-8, naviko nekrozės faktoriaus, C reaktyvaus baltymo ir makrofagų uždegimo baltymo-1 kiekiais (Strawbridge ir kt., 2019). Struktūrinės GAD charakteristikos apima baltosios medžiagos pakitimus smegenelėse, kurie susiję su klinikiniais GAD simptomais, pvz.: kognityvinių funkcijų sutrikimu (Peng ir kt., 2013). Sergantiems GAD, nustatyti funkciniai neuronų ryšių pokyčiai (Hahn ir kt., 2019) medialiniame-frontoparietaliniame tinkle (angl. default mode network), kurie buvo susiję su depresijos simptomų sunkumu (Yan ir kt., 2019). Pakitimai uodeguotame branduolyje ir parietalinės baltosios medžiagos neuronų aksonų pluoštuose, taip pat siejami su GAD simptomais (Klok ir kt., 2019). Šios neurobiologinės charakteristikos, streso ir uždegiminis atsakas siejami su GAD, atspindi daugialypę šio sutrikimo

patofiziologiją.

Specifiniai genai siejami su padidėjusia GAD rizika, tačiau literatūros duomenys šia tema yra riboti ir tyrimų rezultatai tarpusavyje skiriasi. Manoma, kad serotonino transporterio promotoriaus geno trumpojo alelio polimorfizmas sukelia serotoninerginės sistemos pokyčius, kas lemia atsparumą SSRI (Coplan ir kt., 2014). Tiksliau, trumpasis alelis sumažina serotonino transporterio, kuris yra SSRI poveikio taikynys, geno transkripciją (Lesch ir kt., 1996). Taip pat, kelių atskirų genų nukleotidų polimorfizmai, susiję su serotonineragine sistema, nustatyti ir sergantiems GAD (Bartova ir kt., 2019), pvz.: CREB1, BDNF ir 5HTR2A (Schosser ir kt., 2012). Tyrimų, pateikiančių duomenis apie GAD genetinį kompleksumą ir jo poveikį antidepresantų veiksmingumui, kiekis yra ribotas (Fabbri ir kt., 2019); reikalingi tolesni tyrimai.

Tam tikros klinikinės charakteristikos taip pat siejamos su GAD, įskaitant gretutinius susirgimus, dabartinio depresijos epizodo ypatybes ir simptomus, paciento ligos ir gydymo istoriją. Komorbidinės psichiatrinės ir somatinės ligos gali padidinti GAD išsivystymo riziką (Kornstein ir

Schneider 2001), įskaitant nerimo sutrikimus, priklausomybės ligas ir asmenybės sutrikimus, bei neurodegeneracines, neurovaskulines ir autoimunines ligas (Bennabi ir kt., 2019). Dabartinio depresijos epizodo ypatybės ir simptomatika gali būti susiję su ilgesne GAD epizodo trukme ir epizodo pasikartojimu. Nurodomi šie įtakojantys veiksniai: dabartinio depresijos epizodo sunkumas ir trukmė, ankstyva ligos pradžia (Bennabi ir kt., 2019), melancholiniai broožai (Jaffe ir kt., 2019) ar savižudybės rizika (Souery ir kt., 2007), kuri siejama su „Val66Met“ ir „rs10501087“ polimorfizmais (Schosser ir kt., 2017). Paciento ligos ir gydymo istorijos ypatybės, siejamos su didesne GAD išsivystymo rizika yra neigiamos vaikystės patirtys (Tunnard ir kt., 2014), ankstesnių depresijos epizodų skaičius (Bartova ir kt., 2019), trauminiai ar stresogeniniai gyvenimo įvykiai, ankstesnių epizodų gydymo metu nepasiekta remisija ar pasiekta tik dalinė remisija (Murphy ir kt., 2017). Manoma jog šie klinikiniai veiksniai prisideda prie didesnės GAD išsivystymo rizikos, dar labiau padidindami šios ligos kompleksiskumą.

(2) Yra daugybė skirtingų GAD apibrėžimų; tačiau šiame kontekste, norint priimti klinikinius sprendimus, pateikiamas praktinis GAD apibrėžimas: „nepakankamas atsakas į gydymą bent dviem skirtingais antidepresantais, esant adekvačiai gydymo trukmei ir medikamento dozei, esant vidutinio sunkumo ar sunkiam depresijos epizodui (EMA 2019), kuris sutampa su EMA pateikiamu GAD apibrėžimu (EMA 2013).

Šiuo metu nėra vieno, visuotinai pripažinto, klinikinio GAD apibrėžimo. Plačiausiai naudojami GAD apibrėžimai remiasi mažiausiai dvejomis gydymo nesėkmėmis, neatsižvelgiant į medikamentų klasę (Bartova ir kt., 2019; Brown ir kt., 2019). Remiantis autorių patirtimi, taip gali būti dėl to, kad vienos gydymo nesėkmės slenkstis, nustatyti GAD, būtų per žemas. Nepaisant to, neseniai atlikta sisteminė apžvalga nustatė 155 skirtingus GAD apibrėžimus; tačiau daugelio apibrėžimų kriterijai persidengė ar/ir buvo remiamasi gydytojo nuomone, o ne validuotu apibrėžimu (Brown ir kt., 2019). Įdomu tai, kad klinikinių tyrimų metu naudojami GAD apibrėžimai taip pat skiriasi; sisteminė apžvalga nustatė, jog tik 17 proc. intervencinių tyrimų GAD apibrėžė remiantis mažiausiai dvejomis gydymo nesėkmėmis (Gaynes ir kt., 2020). Šie duomenys pabrėžia GAD apibrėžčių įvairovę tiek klinikinėje praktikoje, tiek moksliniuose tyrimuose.

GAD apibrėžties nepastovumas gali būti aiškinamas daugeliu veiksnių. Terminologija gali būti paini, pavyzdžiui, anglų kalboje GAD apibūdinama skirtingais terminais: „treatment-resistant depression“ ir „treatment-refractory depression“. „Treatment-resistant depression“ apibrėžimas remiasi dvejomis gydymo antidepresantais nesėkmėmis, o „treatment-refractory depression“ apibrėžimas remiasi trejomis ir daugiau gydymo nesėkmėmis, įskaitant ir elektros impulsų terapiją (EIT) (Kasper ir Frazer 2019). Be to, „pseudorezistentiškumas“ gali atsirasti, kuomet atsparumas gydymui atsiranda dėl klaidingai nustatytos diagnozės, individualių gydytojų skirtumų (Murphy ir kt., 2017), neadekvačios antidepresantų dozės ir gydymo trukmės ar gydymo režimo nesilaikymo (Dold ir kt., 2018). Nėra tarptautinių gairių, nurodančių „adekvačią gydymo antidepresantais trukmę ir dozę“; siūloma gydymo trukmė yra

nuo 4 iki 6 savaičių (Bennabi ir kt., 2019), mažiausiai nuo 2 iki 3 savaičių vartojant terapinę dozę (Dold ir Kasper 2017). Medikamento netoleravimas taip pat gali apriboti paciento galimybes užbaigti adekvačią gydymą antidepresantais (Ashton ir kt., 2005).

Be to, gydytojais turėtų sistemingai vertinti psichikos būklės pagerėjimą kuo anksčiau, nes ankstyvo pagerėjimo nustatymas gali padėti optimizuoti gydymą (Oluboka ir kt., 2018) ir yra susijęs su atsako į gydymą ir remisijos dažniais (Kraus ir kt., 2019). Norėdami įvertinti atsaką į gydymą, gydytojai gali remtis įvairiais klasifikacijos metodais, apibrėžiančiais GAD, taip pat ir jų pačių klinikiu vertinimu (2 lentelė). Tačiau šių metodų patikimumui ir pagrįstumui, vertinant atsaką į gydymą, patvirtinti reikia tolesnių mokslinių tyrimų (Gaynes ir kt., 2020). Alternatyvūs atsako į gydymą nustatymo metodai gali būti skaitmeninės platformos, tokios kaip „HumanITcare“ (Jones 2019).

Rekomendacijos, dėl esketamino nosies purškalo skyrimo, remiasi trečios fazės klinikinio tyrimo duomenimis (1 lentelė), kur nurodomas toks GAD apibrėžimas: atsako nebuvimas į adekvačią gydymą (dozę, trukmę ir medikamento vartojimą) bent dviem skirtingais antidepresantais dabartinio depresijos epizodo metu (iš kurių vienas vertintas prospektyviai) (Popova ir kt., 2019). Kadangi tyrime pateikiamas GAD apibrėžimas nereikalauja jog antrasis antidepresantas būtų kitos klasės, pacientas, gavęs du iš eilės SSRI ar SNRI klasių antidepresantus, buvo laikomas atspariu gydymui.

Nepaisant GAD apibrėžčių įvairovės, Europos gydytojai, nusprendę GAD sergančius pacientus gydyti esketamino nosies purškalu, visada turėtų remtis vaistinio preparato charakteristikų santraukoje pateiktu apibrėžimu (EMA 2019), kuris remiasi EMA pateikiamu GAD apibrėžimu (EMA 2013).

Veiksniai, kuriuos reikia įvertinti prieš pradėdant gydymą esketamino nosies purškalu

(3) Gydytojas, sprenddamas, ar pacientui, sergančiam GAD, pradėti gydymą esketamino nosies purškalu, ar rinktis alternatyvias trečio pasirinkimo gydymo galimybes, turėtų atidžiai įvertinti paciento ankstesnio gydymo istoriją, gretutines ligas ir šiuo metu vartojamus vaistus, taip pat kiekvieno paciento individualias ypatybes ir pageidavimus gydymui

Pacientams, sergantiems GAD, be esketamino nosies purškalo, yra ir keletas kitų medikamentinio ir nemedikamentinio gydymo galimybių (apibendrinta 1 pav.). Medikamentinio gydymo galimybės apima keitimą į kitą medikamentą (Moret 2005), vartojamo medikamento dozės didinimą, gydymą deriniais ir augmentaciją (Dold ir kt., 2018). Šiuo metu, ūminės fazės GAD gydymui, FDA yra patvirtinta tik kombinuota terapija olanzapinu ir fluoksetinu (Philip ir kt., 2010). Kiti atipiniai antipsichoziniai vaistai, kurie buvo efektyvūs augmentacijai sergant DS yra aripiprazolas, kvetiapienas (Dold ir kt., 2018) ir breksiprazolas (Wang ir kt., 2016). Neseniai atlikta metaanalizė parodė, kad esketamino nosies purškalas buvo beveik du kartus veiksmingesnis pacientams, sergantiems GAD, nei augmentacijos strategijos (metaanalizė apėmė olanzapino monoterapiją, o ne olanzapino ir fluoksetino derinį; Dold ir kt., 2020). STAR*D tyrimo

2 lentelė. Klasifikacijos metodų pavydžiai, kurie gali būti taikomi apibrėžti GAD

Klasifikacijos metodas	Baziniai klasifikacijos metodo principai, taikomi apibrėžti GAD
Thase and Rush klasifikacijos modelis (Thase ir Rush 1997)	Modelio II etapas: Nesėkmingas gydymas antru adekvačiu antidepresanto gydymo kursu. Antras antidepresantas turi būti kitos klasės, nei vartotas I etape Gydymo etapams progresuojant, gydymo strategijos pereina nuo paprastesnių link sudėtingesnių, EIT paliekant atsparios depresijos (III ir IV etapai) gydymui
Europos klasifikacijos modelis (angl. European Staging Model, ESM) (Souery ir kt., 1999)	Modelio B etapas: Atsparumas gydymui dvejais ar daugiau adekvačių skirtingų klasių antidepresantų kursais (Ruhe ir kt., 2012; gydymo trukmė: nuo 12 iki 16 savaičių) Siūloma LAD apibrėžtis: atsparumas gydymui keliais antidepresantų kursais, įskaitant augmentacijos strategiją (gydymo trukmė: mažiausiai 12 mėnesių)
Gydymo antidepresantais istorijos forma (angl. Antidepressant Treatment History Form, ATHF) (Ruhe ir kt., 2012) (Sackeim ir kt., 2019)	Formos 1 etapas: Nesėkmingas gydymas adekvačia doze ir trukme bent vienu, bet kokių antidepresantų (mažiau nei 4 savaites arba mažesne nei minimalia terapine paros doze). Pateikiami išsamūs, gydymo kiekvienu antidepresantu, rezultatai depresijos epizodo metu, atsižvelgiant į gydymo trukmę ir dozės pakankamumą, gydymo režimo laikymąsi, derinius/augmentaciją ir DS rūšis.
Dviejų etapų modelis, skirtas operaciniam GAD apibrėžimui pateikti (Conway ir kt., 2017)	Siūlomas I etapo GAD apibrėžimas: nesėkmingas gydymas dvejais, skirtingų klasių, tinkamos dozės ir trukmės antidepresantais arba psichoterapija dabartinio epizodo metu (taikytas kombinuotas gydymas arba vienas po kito) (STAR*D, 3 lygis)
Maudsley klasifikacijos modelis (MSM) (Fekadu ir kt., 2018)	MSM balų suma nuo 7 iki 10: nesėkmingas, mažiausiai 6 savaičių trukmės ir adekvačios dozės, gydymas vienu antidepresantu Vertina klinikinius veiksnius, susijusius su GAD, pvz.: epizodo sunkumas ir trukmė
Nuoseklus gydymo optimizavimo schema (Kraus ir kt., 2019)	Gydymo strategijos atitinkančios GAD etapus: 1 etapas: Monoterapija/dozės didinimas; 2 etapas: Augmentacija/medikamento keitimas; 3 etapas: EIT, KNS, TBS, ketaminas, MAOI; 4 etapas: Eksperimentinės gydymo strategijos

LAD: lėtinė atspari depresija (angl. chronic-resistant depression); EIT: elektros impulsų terapija; MAOI: monoaminooksidazės inhibitoriai; DS: depresinis sutrikimas; MSM: Maudsley klasifikacijos modelis; TBS: teta bangų stimuliacija (angl. theta-burst stimulation); GAD: gydymui atspari depresija; KNS: klajoklio nervo stimuliacija.

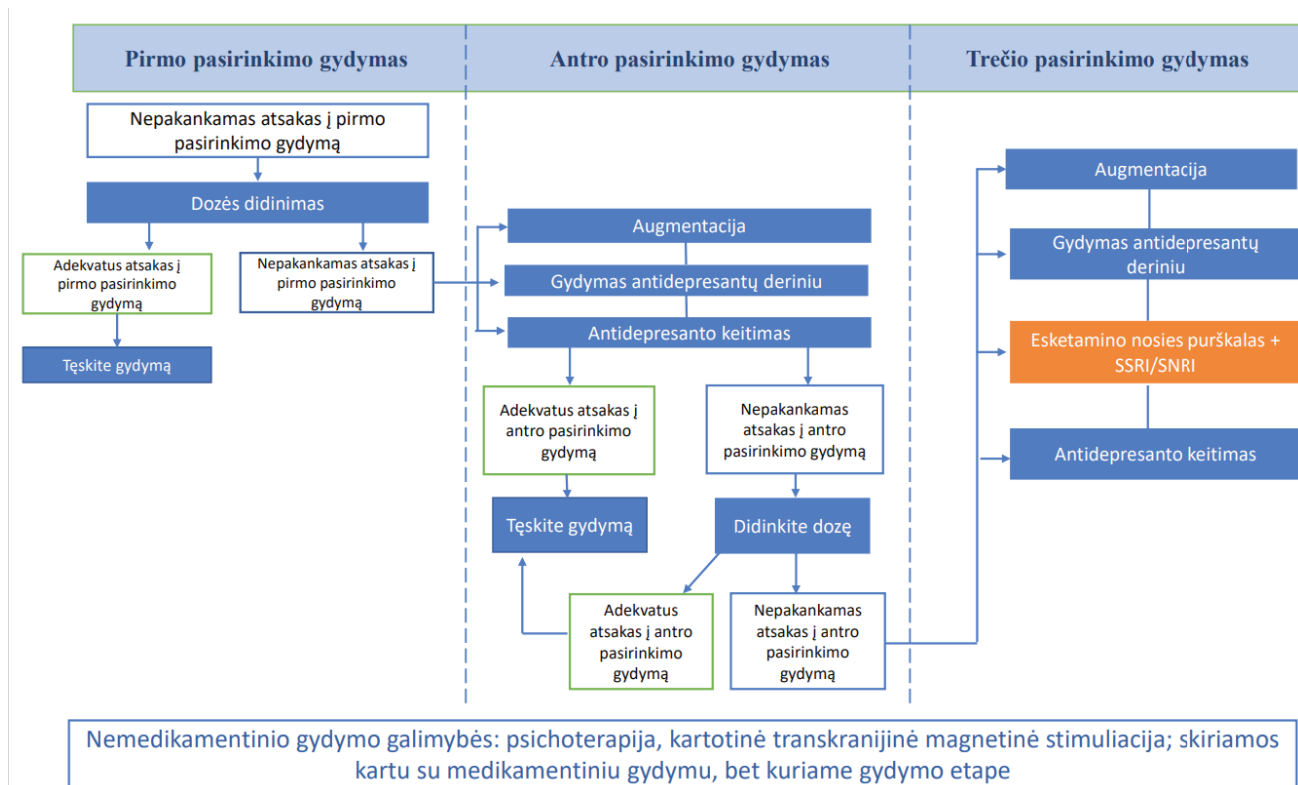
duomenimis, pacientų, sergančių GAD, 14 savaičių gydymas augmentuojant ličiu, lėmė 16,2 proc. atsako į gydymą dažnį (Gaynes ir kt., 2008). Nepaisant šių galimų augmentacijos strategijų, įrodymai dėl gydymo antidepresantų deriniais yra riboti (Bennabi ir kt., 2019). Nemedikamentinio gydymo galimybės pacientams, sergantiems GAD, yra kognityvinė elgesio terapija (KET), klajoklio nervo stimuliacija, fizinis aktyvumas (McAllister-Williams ir kt., 2020), šviesos terapija (Camardese ir kt., 2015), EIT ir psichoterapija, gydant deriniais (Moret 2005). Metaanalizės duomenimis, papildomas gydymas KET pagerino atsaką į gydymą, lyginant su gydymu tik farmakoterapija, ir padėjo išlaikyti pagerėjusią būklę iki vienerių metų po gydymo (Li ir kt., 2018). Nors yra GAD nemedikamentinio gydymo galimybių, jos yra ribotos dėl uždelsto antidepresinio poveikio pasireiškimo (Kaur ir kt., 2019) ir patikimų duomenų trūkumo (Gartlehner ir kt., 2017).

Daugybė veiksnių gali turėti įtakos GAD gydymo strategijos pasirinkimui, įskaitant pacientų pasirinkimą ir jų medicininę bei gydymo istoriją. Pirma, paciento gydymo pasirinkimą gali įtakoti gydymo trukmė ir poveikio pradžia, dozavimo grafikas ir simptomų sunkumas (Gelhorn ir kt., 2011). Paciento gydymo pasirinkimui gali turėti įtakos esketamino nosies purškalo skirtingas nei geriamųjų antidepresantų, intranazalinis vartojamo būdas (EMA 2019); autoriai pataria įtraukti pacientus į sprendimų dėl gydymo priėmimą. Gretutiniai susirgimai taip pat gali apspręsti tinkamiausią GAD gydymą. Pavyzdžiui, esketamino nosies purškalo susijęs su didesne arterinio kraujo spaudimo (AKS) padidėjimo rizika pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių

ligomis (EMA 2019). Jei pacientui nustatomi aukšto AKS rodmenys (>140/90 mmHg pacientams iki 65 metų amžiaus ir >150/90 mmHg 65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams) apsvaistykite galimybę atidėti gydymą esketamino nosies purškalu (EMA 2019). Apibendrinant, gydytojai ir pacientai turėtų bendradarbiauti vertindami kiekvienos GAD gydymo strategijos riziką ir naudą.

(4) Dėl galimų ūmių nepageidaujamų poveikių, reikalingas klinikinis būklės stebėjimas po esketamino nosies purškalo vartojimo, kuriam atlikti reikalingas papildomas logistikos ir išteklių planavimas

Prieš pradėdant gydymą esketamino nosies purškalu, reikia atsižvelgti į svarbius logistikos veiksnius, apibendrintus 1 santraukoje. Esketamino nosies purškalo gali sukelti laikiną AKS padidėjimą; todėl EMA pataria įvertinti AKS prieš ir po preparato vartojimo. Be to, gydant pacientus, kuriems yra kliniškai reikšmingos ar nestabilios kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių sistemos būklės, turėtų būti prieinama tinkama gaivinimo įranga ir sveikatos priežiūros specialistai, gebantys atlikti kardiopulmoninį gaivinimą (EMA 2019). Esketamino nosies purškalo taip pat susijęs su kitais ūmiai nepageidaujamais poveikiais, pasireiškiančiais po preparato vartojimo (EMA 2019); todėl klinikinis būklės stebėjimas gali būti reikalingas iki 3 valandų po preparato vartojimo (Popova ir kt., 2019). Sveikatos priežiūros specialistas, remdamasis klinikiniu vertinimu, nusprendžia kuomet paciento būklė yra stabili ir stebėjimas nebereikalingas; yra prieinamas kontrolinis būklės vertinimo sąrašas (EMA 2019). Trečios fazės klinikinio tyrimo, tyrusio suaugusių (18–64 metų amžiaus) sergančius



1 paveikslas. Esketamino nosies purškalo vieta depresinio sutrikimo gydyme. SNRI: serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius; SSRI: selektyvus serotonino reabsorbcijos inhibitorius.

GAD, duomenimis, 93 proc. pacientų, gydytų esketamino nosies purškalu, buvo pasirengę išvykti praėjus 1,5 valandai, o likusieji 7 proc. pacientų – praėjus 3 valandoms po dozės suvartojimo (Popova ir kt., 2019). Remiantis autorių patirtimi, logistikos planavimas laikui bėgant tampa lengvesnis, remiantis kiekvieno preparato dozės vartojimo seanso patirtimi, panaudojant ją sekantiems seansams. Apibendrinant, esketamino nosies purškalas yra susijęs su specifiniais ūminiais nepageidaujama poveikiais, kuriems administruoti, gydymo įstaiga turi turėti reikiamą įrangą ir klinikinio būklės stebėjimo galimybę preparato vartojimo metu ir po jo.

1 santrauka. Esketamino nosies purškalo gydymo patalpos ypatumai

1. Suteikite pacientams patogią kėdę, galinčią atsiolti iki 45 laipsnių kampo (EMA 2019)
2. Autorių patirtis rodo, kad rami patalpa su minimaliais baziniu triukšmu ir kitais trukdžiais, gali padėti pacientams jaustis ramiais
3. Autorių patirtis rodo, kad remiantis klinikinio vertinimu, palaikomosios gydymo fazės metu, kognityviniai dirgikliai (pvz.: aplinkos apšvietimas ir (arba) paveikslai patalpoje) gali būti sustiprinti
4. Gaivinimo įrangą turėtų būti prieinama gydant pacientus, su kliniškai reikšmingais ar nestabiliais, širdies ir kraujagyslių ar kvėpavimo rizikos veiksniais (EMA 2019)
5. Remiantis autorių patirtimi, gali būti naudinga sveikatos priežiūros specialistams, preparato vartojimo metu ir po jo, likti šalia paciento ir esant reikalui, turėti lengvai prieinamą specializuotą įrangą.

Praktiniai gydymo esketamino nosies purškalu aspektai

5–11 pareiškimuose pateikiamos praktinės rekomendacijos dėl GAD gydymo esketamino nosies purškalu klinikinėje praktikoje.

(5) Esketamino nosies purškalas yra vartojamas kartu su SSRI/SNRI (EMA 2019); įvertinkite paciento atsaką į gydymą, kad nuspręstumėte, ar tęsti gydymą dabartiniu SSRI/SNRI, pradėti gydymą nauju tos pačios klasės antidepresantu ar pradėti gydymą nauju, kitos klasės antidepresantu (SSRI/SNRI)

Esketamino nosies purškalas turi būti vartojamas kartu su SSRI/SNRI (EMA 2019); sprendimas dėl konkretaus medikamento pasirinkimo, remiasi klinikinio vertinimu. Nors vienu metu dažniausiai keičiame tik vieną kompleksinio gydymo kintamąjį, klinikinį tyrimų duomenys rodo, jog esketamino nosies purškalas kartu su nauju geriamuoju antidepresantu buvo kliniškai veiksmingesnis nei placebo ir naujas geriamasis antidepresantas, remdami pasirinkimą keisti du gydymo kintamuosius vienu metu (Popova ir kt., 2019).

Jei nepasireiškia atsakas į gydymą ar šalutiniai reiškiniai yra netoleruojami, gydytojai turėtų apsvarstyti galimybę keisti antidepresantą (Kudlow ir kt., 2014). Esant daliniam atsakui į gydymą, gydytojai turėtų užtikrinti gydymo režimo laikymąsi (QIDS 2009), prieš svarstydami augmentacijos, gydymo deriniais, ar keitimo į kitą medikamentą, galimybę. Detalesnės rekomendacijos pateiktos 2 paveiksle.

Dabartiniai STAR*D tyrimo duomenys rodo, kad atsako į gydymą dažnis nesiskiria, kai gydymas keičiamas nauju tos pačios ar kitos klasės antidepresantu (Gaynes ir kt., 2008). Kai

kuriems pacientams gali būti naudinga rinktis naują tos pačios klasės antidepresantą, nes vieno SSRI ar SNRI netoleravimas, nerodo visos antidepresantų klasės netoleravimo (Al-Harbi 2012). Apibendrinant, pateikti duomenys rodo, kad kai kuriais atvejais gali nebūti naudinga keisti gydymą naujos klasės antidepresantu, lyginant su keitimu į tos pačios klasės antidepresantą.

Reikalingi tolimesni tyrimai nustatyti ar kitų klasių antidepresantai, pvz.: mirtazapinas, gali būti alternatyva vartoti kartu su esketamino nosies purškalu GAD gydymui. Vis dėlto, esketamino nosies purškalas šiuo metu yra patvirtintas vartoti tik derinyje su SSRI arba SNRI (EMA 2019).

(6) Esketamino nosies purškalo dozė yra kintanti viso gydymo metu, o dozavimo režimas po pradinės palaikomosios fazės yra lankstus. Sprendimas pakeisti dozę arba sumažinti dozavimo dažnumą turėtų remtis klinikinio vertinimu, pagrįstu gydymo veiksmingumo rezultatais

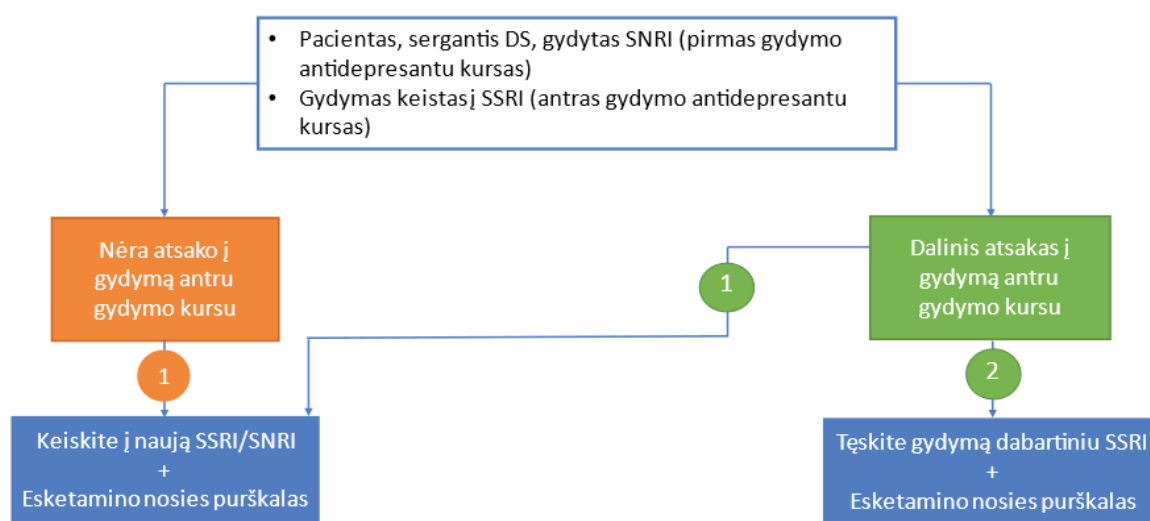
Esketamino nosies purškalo dozavimo režimas skiriasi nuo ankstesnių GAD gydymo galimybių ir turi būti reguliariai vertinamas. Keturių savaitių indukcijos fazėje esketamino nosies purškalo dozė gali būti įvairi, rekomenduojamos skirtingos dozės du kartus per savaitę, atsižvelgiant į amžių ir rasę (EMA 2019). Po pirmųjų 4 savaitių EMA rekomenduoja pacientams tęsti palaikomosios fazės gydymą, kurioje dozavimo režimas yra lankstus: kartą per savaitę arba kas antrą savaitę (EMA 2019). Pavyzdžiui, 3 fazės nutraukimo tyrimo metu, suaugusių (18–64 metų), sergančių GAD, esketamino nosies purškalo ilgalaikio dozavimo režimas buvo skirtingas; dauguma pacientų, pasiekusių stabilią remisiją, didžiąją palaikomosios fazės dalį buvo gydomi kas antrą savaitę (68,9 proc.), tuo tarpu dauguma pacientų kuriems pasireiškė stabilus atsakas į gydymą (remisija nepasiekta) buvo gydomi dažniau, dažniausiai kartą per savaitę (54,8 proc.; Daly ir kt., 2019). Rekomenduojamas individualus dozavimo režimas, nes 76 proc. pacientų, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą esketamino nosies purškalu, nustatytas ilgalaikis arba

didėjantis veiksmingumas, net ir esant retesniai dozavimo režimui (Nijs ir kt., 2020). Be to, pradinę dozę skirtą indukcijos fazėje galima padidinti iki 84 mg, jei manoma, kad tai tinkama (EMA 2019). Pavyzdžiui, vienas iš autoriaus pacientų nuo 2017 m. (3 metai iki šių rekomendacijų rašymo), kaip 3-ios fazės tęstinės priežiūros tyrimo dalį (ClinicalTrials.gov 2020a), vartojo esketamino nosies purškala; šiuo metu jis vartoja 84 mg mėnesinę dozę (kaip tiriamąjį dozavimo režimą) kartu su kasdien vartojamu venlafaksinu. Remiantis autorių patirtimi, jei gydymas yra gerai toleruojamas, skiriamą dozę reikia išlaikyti. Gydytojai, remdamiesi savo vertinimu ir klinicine patirtimi, kartu su paciento ir gydytojo pateikiamais gydymo veiksmingumo rezultatais (3 lentelė), turėtų įvertinti atsaką į gydymą esketamino nosies purškalu, per apibrėžtą laikotarpį.

Pacientų edukacija gali pagerinti esketamino nosies purškalo dozavimo režimo laikymąsi; tyrimai rodo, kad pacientas gali nesilaikyti gydymo režimo, dėl preparato veikimo mechanizmo nesupratimo (Kornstein ir Schneider 2001). Autoriai siūlo, jog su pacientu aptarus GAD apibrėžtį ir išsivystymo priežastis, simptomų atpažinimą ir gydymo esketamino nosies purškalu praktinius aspektus, pagerėtų gydymo režimo laikymasis. Autoriai taip pat nustatė, kad priminimo skambučiai, trumposios žinutės ar skaitmeniniai kalendoriai skatino laikytis gydymo režimo. Jei pacientas nesilaiko rekomendacijų prieš gydymo pradžią – vengti maisto ir skysčių ir nevertoti intranazaliųjų kortikosteroidų ar dekongestantų – apsvarstykite galimybę atidėti gydymą ar suplanuoti kitą vartojimo laiką. Remiantis autorių patirtimi, pacientų edukacija skatina pacientų supratimą ir įsitraukimą į gydymo esketamino nosies purškalu procesą.

Klinikiniai nepageidaujamų gydymo poveikių valdymo aspektai

(7) Dėl nepageidaujamų poveikių pasireiškimo laikotarpio eigos, pacientai, po esketamino nosies purškalo vartojimo, turi būti kliniškai stebimi, ypač dėl padidėjusio AKS,



2 paveikslas. Įvairių gydymo galimybių pavyzdys pradedant GAD gydymą esketamino nosies purškalu.

DS: depresinis sutrikimas; SNRI: serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius; SSRI: selektyvus serotonino reabsorbcijos inhibitorius; GAD: gydymui atspari depresija.

disociacijos ir sedacijos (EMA 2019)

Remiantis autorių patirtimi, tam tikri rizikos veiksniai gali būti susiję su esketamino nosies purškalo nepageidaujama poveikiais. Autoriai teigia, kad didesnė rizika gali būti pacientams, turintiems gretutinį emociškai nestabilaus tipo asmenybės sutrikimą, nerimo, potrauminio streso sutrikimą, arba tiems, kuriems pasireiškė daug nepageidaujamų poveikių vartojant kitus antidepresantus. Todėl, autorių nuomone, naudinga išsiaiškinti šiuos rizikos veiksnius, atliekant būklės stebėjimą dėl su esketamino nosies purškalu susijusių nepageidaujamų poveikių pasireiškimo. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, jog su esketamino nosies purškalo vartojimu susijusių nepageidaujamų poveikių trukmė buvo panaši; dauguma buvo laikini, atsirado netrukus po preparato vartojimo (per pirmąsias 30–40 minučių) ir išnyko per 1,5 valandos po dozės vartojimo (Popova ir kt., 2019). Pavyzdžiui, dauguma nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinų pasireiškė netrukus po vaisto vartojimo ir sumažėjo per 1,5 valandos po dozės (Doherty ir kt., 2020); nepageidaujamų poveikių trukmė sutampa su esketamino nosies purškalo farmakokinetika (FDA 2019a).

(8) AKS padidėjimas: Jei paciento AKS yra aukštas ir išlieka padidėjęs tam tikrą laiką, toliau reguliariai stebėkite AKS ir apsvastykite galimybę skirti antihipertenzinius vaistus, remiantis klinikiniu vertinimu, kol AKS vertės normalizuosis

Norint sumažinti ūmaus AKS padidėjimo riziką, prieš skiriant esketamino nosies purškala, reikia gydyti ir stabilizuoti arterinę hipertenziją (>140/90 mmHg pacientams iki 65 metų amžiaus ir >150/90 mmHg 65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams) (EMA 2019). Taip pat, gydytojai turėtų įvertinti, ar vartojamas ir toleruojamas antihipertenzinis gydymas. Klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu nustatyta, jog ūminis AKS padidėjimas kaip nepageidaujamas poveikis

dažniau pasireiškė tiriamiesiems, sergantiems arterine hipertenzija (Doherty ir kt., 2020). Šie duomenys parodo arterinės hipertenzijos gydymo svarbą prieš pradėdant gydymą esketamino nosies purškalu.

Gydantis gydytojas ir pacientas turėtų žinoti, kad dauguma su AKS susijusių nepageidaujamų poveikių pasireiškia netrukus po vaisto vartojimo, yra trumpalaikiai ir savaime praeinantys. Klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu, AKS maksimaliai padidėjo per 40 minučių po dozės vartojimo ir normalizavosi per 1,5–2 valandas (Doherty ir kt., 2020). Dauguma padidėjusio AKS atvejų buvo besimptomiai, nesukėlė rimtų pasekmių širdies ir kraujagyslių sistemai ir neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio elektrokardiogramos parametrams, ir tik mažiau nei 2 proc. pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų kardiovaskulinių poveikių (Doherty ir kt., 2020). Šie duomenys rodo, kad ūmus AKS padidėjimas paprastai yra laikinas ir savaime praeinantis.

Klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu, dauguma padidėjusio AKS atvejų buvo savaime praeinantys ir nereikalavo medikamentinio gydymo (Popova ir kt., 2019; Doherty ir kt., 2020). Tačiau trumpalaikio, dvigubai aklo tyrimo metu, mažai daliai tiriamųjų, anamnezėje nesirgusių arterine hipertenzija, prireikė gydymo antihipertenziniais vaistais (2,1 proc. esketamino grupėje ir 1,2 proc. placebo grupėje; Doherty ir kt., 2020). Esketamino grupėje skirti antihipertenziniai vaistai buvo amlodipinas, kaptoprilis, losartanas, metoprololis ir propranololis (Doherty et al. 2020). Esant ūmiam AKS padidėjimui, sprendimas dėl antihipertenzinio vaisto skyrimo ir konkretaus medikamento pasirinkimo, priimamas remiantis klinikiniu vertinimu ir individualiomis paciento ypatybėmis.

(9) Disociacija: Paprastai disociacija nereikalauja specifinės intervencijos, nes yra laikina; tačiau retais atvejais, kai pasireiškia stiprus sujaudinimas ar nerimas, apsvastykite galimybę skirti benzodiazepiną, pvz.: lorazepamą

3 lentelė. Gydymo efektyvumo vertinimo metodai, skirti patvirtinti klinikinį būsenos vertinimą

Gydymo efektyvumo vertinimo metodas	Apibūdinimas
Depresijos simptomų savizinos indeksas (angl. Inventory of Depressive Symptomatology self-report, IDS-SR) (Rush ir kt., 2000)	<ul style="list-style-type: none"> Paciento nurodyti depresijos simptomų sunkumas ir depresijos simptomų pokyčiai
Depresijos simptomų trumpasis savizinos indeksas (angl. Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report, QIDS-SR) (Rush ir kt., 2000)	<ul style="list-style-type: none"> Sutrumpintas IDS-SR variantas
Klinikinė bendro įspūdžio skalė (angl., Clinical Global Impression scale, CGI) (Kadouri ir kt., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> Gydytojo pildomas klausimynas, skirtas paciento ligos sunkumo, bendro būklės pagerėjimo ir medikamentinio gydymo efektyvumo vertinimui
Protinės būklės tyrimas (angl. Mental State Examination, MSE) (Snyderman ir Rovner 2009)	<ul style="list-style-type: none"> Apima paciento pateiktus ir stebėjimo duomenis, kuriuos gydytojas surinko klinikinio interviu metu Vertina paciento išvaizdą, bendrą elgesį, nuotaiką, mintis ir jausmus
Europos gyvenimo kokybės skalės – vizualinės analogijos skalės (angl. EuroQol-visual analogue scales, EQ-VAS) (Feng ir kt., 2014)	<ul style="list-style-type: none"> Paciento pildoma vertikali vizualinė analogijos skalė, vertinant nuo 0 (blogiausia įsivaizduojama sveikata) iki 100 balų (geriausia įsivaizduojama sveikata)
Montgomery Asberg Depresijos vertinimo skalės savizinos variantas (angl. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale-Self, MADRS-S) (Wikberg ir kt., 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Paciento pildomas 9 punktų įrankis, vertinimas nuo 0 (mažiausias) iki 6 (didžiausias) balų
Hamiltono Depresijos vertinimo skalė (angl. Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) (Kautzky ir kt., 2017)	<ul style="list-style-type: none"> Gydytojo pildoma 17 punktų skalė Nurodo vidutinio sunkumo depresijos simptomų buvimą po adekvataus gydymo laikotarpio

Disociacija pasireiškia plačiu simptomų spektru ir simptomų sunkumas gali būti subjektyvus; todėl kiekvieno paciento patirtis yra skirtinga ir gali būti teigiama arba neigiama (Nijenhuis 2001). Disociacija gali pasireikšti disociacine amnezija, depersonalizacija, derealizacija, tapatumo sutrikimu/fragmentacija, subjektyviu jausmu, kad yra atskirtas nuo supančios aplinkos ar savo kūno (Nijenhuis 2001) ir praeinančiu atsiskyrimo nuo erdvės ir laiko jausmu (EMA 2019). Nors disociacija pacientams pasireiškia skirtingai, svarbu pažymėti, kad disociacija yra nepageidaujamas poveikis, susijęs su gydymu esketamino nosies purškalu, ir neturėtų būti naudojamas terapiniu tikslu, norint suprasti paciento „nesąmoningą pasaulį“.

Pacientų edukacija yra pagrindinis būdas valdyti pacientų lūkesčius dėl nepageidaujimų disociacinių simptomų (2 Santrauka). Esminis pacientų edukacijos aspektas yra nuolatinė gydančio gydytojo priežiūra ir nuraminimas prieš gydymą ir jo metu. Remiantis autorių patirtimi, gali būti naudinga paskatinti pacientus galvoti apie teigiamas savo gyvenimo patirtis preparato vartojimo metu, nes tai gali sumažinti riziką patirti neigiamą disociacinį poveikį. Be to, svarbu pabrėžti, kad klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu, nepageidaujami disociaciniai poveikiai buvo laikini, savaime praeinantys, atsirandantys preparato vartojimo dieną ir daugeliu atvejų išnykę per 1,5 val. po dozės vartojimo be medicininės intervencijos (EMA 2019; Popova ir kt., 2019). Klinikinių tyrimų metu disociacijos gydymui nebuvo naudojami medikamentai; tačiau nerimą ar sujaudinimą, susijusį su disociacija, galima būtų gydyti trumpo veikimo benzodiazepiniais; 3 fazės GAD tyrimuose, tik 10 iš 1601 pacientų, gydytų esketamino nosies purškalu, buvo skirti tokie medikamentai (neskelbti duomenys pateikti „Janssen Pharmaceutica NV“). Remiantis autorių patirtimi, medikamentai disociacijos simptomų gydymui gali būti naudingi. Tačiau, autorių nuomone, pacientų švietimas buvo naudingiausias (2 Santrauka).

(10) Sedacija: jei pacientas patiria sunkią sedaciją arba praranda sąmonę, rekomenduojama atidžiai stebėti kvėpavimo slopinimo požymius ir hemodinamikos parametrų pokyčius

Keli veiksniai gali padėti valdyti nepageidaujamo sedacinio poveikio sunkumą dėl esketamino nosies purškalo vartojimo. Pirmiausia, pacientų edukacija padeda valdyti pacientų lūkesčius. Gydytojai gali nuraminti savo pacientus, kad sedacijos atvejai dažnai būna trumpalaikiai ir lengvo ar vidutinio sunkumo. Klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu, dėl nepageidaujamo sedacijos poveikio, kvėpavimo sutrikimo požymių nepastebėta, ir sedacija nebuvo susijusi su hipoksemija (Popova ir kt., 2019). Be to, visuose 3 fazės klinikiniuose tyrimuose (1 lentelė) sunkūs sedacijos atvejai buvo nedažni (EMA 2019). Pavyzdžiui, iš 802 pacientų, dalyvavusių ilgalaikiame saugumo tyrime, 5 pacientai (<1 proc.) patyrė sunkią sedaciją, įvertintą Modifikuotos tyrėjo budrumo ir sedacijos vertinimo skalės (angl. *Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation (MOAA/S) scale*) balais 0 (jokios reakcijos į skausmingą trapecinio raumens suspaudimą) arba 1 (tikslingas refleksinis atsitraukimas reaguojant į skausmingą trapecinio

raumens suspaudimą (Wajs ir kt., 2020). Antra, autoriams taip pat atrodo naudinga, jei gydymo patalpa yra tinkamai apšviesta ir yra numatyta patogė sėdima vieta preparato vartojimui. Trečia, remiantis autorių patirtimi, buvo naudinga pradėti nuo mažos esketamino nosies purškalo dozės ir ją didinti vėliau, tik jei reikia, remiantis klinikiniu vertinimu.

Trečios fazės esketamino nosies purškalo ilgalaikio saugumo tyrimo metu, sedacijos atvejais (EMA 2019) buvo įvertinti gyvybiniai požymiai ir deguonies prisotinimas arteriniame kraujyje, taip pat visi kvėpavimo sutrikimo simptomai (Wajs ir kt., 2020). Remdamiesi šiais duomenimis, autoriai pataria reguliariai vertinti gyvybinius požymius, norint išvengti kvėpavimo sutrikimų ar hipotenzijos, esant nepageidaujamam sedacijos poveikiui. Be to, remiantis autorių patirtimi, naudinga įvertinti kognityvines funkcijas ir budrumą, siekiant nustatyti, jog pacientas nebepatiria sedacijos.

2 Santrauka. Paciento ir gydytojo diskusijos temos, dėl disociacijos, kaip nepageidaujamo, gydymo esketamino nosies purškalo, poveikio

Esketamino nosies purškalo klinikinių tyrimų įrodymai

- Profesionali priežiūra bus suteikta viso gydymo esketamino nosies purškalo metu (EMA 2019)
- Nepageidaujami disociaciniai poveikiai bus monitoruojami gydančio sveikatos priežiūros specialisto (EMA 2019)
- Disociaciniai simptomai yra įvairūs ir gali būti patirti kaip teigiami arba neigiami (EMA 2019)
- Paprastai disociacija pasireiškia netrukus po esketamino nosies purškalo vartojimo (EMA 2019; Popova ir kt., 2019)
- Paprastai disociacijos simptomai išnyksta gana greitai ir savaime (per 1,5 val. po dozės vartojimo; EMA 2019; Popova ir kt., 2019)
- Esant kartotiniam gydymui, disociacinių simptomų sunkumas mažėja (EMA 2019; Popova ir kt., 2019)
- Klinikinių tyrimų metu sunkios disociacijos dažnis buvo mažas (<4 proc.; EMA 2019)
- Iš 802 pacientų, dalyvavusių ilgalaikiame saugumo tyrime, tyrimą dėl pasireiškios disociacijos nutraukė tik 5 pacientai (0,6 proc.; Wajs ir kt., 2020)

Autorių siūlymai:

- Prieš preparato vartojimą gali būti naudinga sutelkti dėmesį į teigiamas ir (arba) sąmoningas mintis
- Disociaciniai nepageidaujami poveikiai neturėtų būti naudojami terapiniu tikslu.

Remiantis klinikiniu vertinimu, apsvaistykite galimybę riboti bet kokius kartu vartojamus benzodiazepinus (Kaur ir kt., 2019) arba tam tikrus antipsichozinius vaistus (Miller 2004), dėl didesnės sedacijos rizikos (Kaur ir kt., 2019).

(11) Prieš nusprendžiant tęsti gydymą esketamino nosies purškalu, įvertinkite nepageidaujimų poveikių dažnį ir sunkumą, dozės pritaikymą, atsaką į gydymą, paciento pageidavimą, kartu vartojamus medikamentus ir psichiatrinę istoriją

Visų klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu, sunkūs nepageidaujami poveikiai buvo nedažni (EMA 2019); tačiau norint valdyti šiuos poveikius, būtinas reguliarius

klinikinis stebėjimas. Preparato vartojimo nutraukimo dėl nepageidaujamų poveikių dažniai klinikiniuose tyrimuose buvo nedideli; 3 fazės suaugusių (18–64 metų amžiaus), sergančių GAD, klinikinio tyrimo, 4 savaitių trukmės dvigubai akloje fazėje, gydymą esketamino nosies purškalu nutraukė 7 proc. pacientų (Popova ir kt., 2019) ir 3,8 proc. pacientų nutraukė gydymą 48 savaitių trukmės ilgalaikio saugumo tyrimo atviros optimizacijos/palaikomosios gydymo fazės metu (Wajs ir kt., 2020). Be to, 3 fazės klinikinių tyrimų aposteriorinė (angl. post-hoc) analizė parodė, kad, nors nepageidaujami poveikiai, tokie kaip disociacija, buvo gana dažni, jie nebūtinai lėmė preparato vartojimo nutraukimą (Citrome ir kt., 2020).

Sprendimas, ar tęsti gydymą esketamino nosies purškalu pasireiškus sunkiam nepageidaujamam poveikiui, priklauso nuo nepageidaujamo poveikio tipo ir jo intensyvumo bei trukmės, kartu vartojamų medikamentų, paciento pageidavimų, bendro klinikinio įvertinimo ir padidėjusio AKS buvimo. Pavyzdžiui, vieno iš autorių pacientui, pirmą kartą vartojant esketamino nosies purškalą (56 mg doze), pasireiškė hipertenzinė krizė – sistolinis AKS padidėjo iki 210 mmHg. Nepaisant taikyto gydymo kaptoprilu, pacientas nusprendė nutraukti gydymą esketamino nosies purškalu (Wajs ir kt., 2020).

Nors nėra konkrečių gydymo trukmės gairių, EMA rekomenduoja tęsti gydymą esketamino nosies purškalu

mažiausiai 6 mėnesius po depresijos simptomų pagerėjimo. Be to, gydytojai turėtų periodiškai iš naujo įvertinti indikacijas gydymo tęsimui, visos palaikomosios gydymo fazės metu (EMA 2013). Klinikinio nutraukimo tyrimo duomenys (Daly ir kt., 2019) parodė, kad esketamino nosies purškalas pacientams, kuriems pasireiškė stabilus atsakas į gydymą, 70 proc. sumažino atkryčio riziką, palyginti su placebo (rizikos santykis 0,30; 95 proc. PI: 0,16–0,55). Be to, vidutinis laikas iki atkryčio buvo mažesnis pacientams, kurie esketamino nosies purškalu buvo gydomi 20 mėnesių, palyginti su pacientais, kurie buvo gydomi tik 4 mėnesius (atitinkamai 635 dienos ir 88 dienos; Daly ir kt., 2019). Tolimesnės gydymo trukmės gairės gali būti papildytos realaus gydymo praktikos patirtimi, ir įžvalgomis iš šiuo metu vykstančio ilgalaikio saugumo tyrimo (ClinicalTrials.gov 2020a). Apibendrinant, gydymo tęsimis priklauso nuo daugelio veiksnių ir turi būti priimtas bendradarbiaujant gydytojui ir pacientui.

IŠVADOS

Remiantis autorių klinicine patirtimi ir literatūros duomenimis, šiame rankraštyje pateiktos praktinio esketamino nosies purškalo vartojimo rekomendacijos dėl gydymo pradžios, aspektų, aktualių prieš gydymą, gydymo metu ir po gydymo (apibendrinta 4 lentelėje).

4 lentelė. Esketamino nosies purškalo vartojimo sutarimo rekomendacijų santrauka

Nr.	Sutarimo pareiškimai
Skirtingi gydymui atsparios depresijos aspektai	
1	GAD yra sudėtingas, daugialypis sutrikimas, susijęs su daugybe neurobiologinių, genetinių, klinikinų ir psichosocialinių veiksnių
2	Yra daugybė skirtingų GAD apibrėžimų; tačiau šiame kontekste, norint priimti kliniskus sprendimus, pateikiamas praktinis GAD apibrėžimas: „nepakankamas atsakas į gydymą bent dviem skirtingais antidepresantais, esant adekvačiai gydymo trukmei ir medikamento dozei, esant vidutinio sunkumo ar sunkiam depresijos epizodui (EMA 2019), kuris sutampa su EMA pateikiamu GAD apibrėžimu (EMA 2013) Veiksniai, kuriuos reikia įvertinti prieš pradėdant gydymą esketamino nosies purškalu
3	Gydytojas, sprenddamas, ar pacientui, sergančiam GAD, pradėti gydymą esketamino nosies purškalu, ar rinktis alternatyvias trečio pasirinkimo gydymo galimybes, turėtų atidžiai įvertinti paciento ankstesnio gydymo istoriją, gretutines ligas ir šiuo metu vartojamus vaistus, taip pat kiekvieno paciento individualias ypatybes ir pageidavimus gydymui
4	Dėl galimų ūmių nepageidaujamų poveikių, reikalingas klinikinis būklės stebėjimas po esketamino nosies purškalo vartojimo, kuriam atlikti reikalingas papildomas logistikos ir išteklių planavimas Praktiniai gydymo esketamino nosies purškalu aspektai
5	Esketamino nosies purškalas yra vartojamas kartu su SSRI/SNRI (EMA 2019); įvertinkite paciento atsaką į gydymą, kad nuspręstumėte, ar tęsti gydymą dabartiniu SSRI/SNRI, pradėti gydymą nauju tos pačios klasės antidepresantu ar pradėti gydymą nauju, kitos klasės antidepresantu (SSRI/SNRI)
6	Esketamino nosies purškalo dozė yra kintanti viso gydymo metu, o dozavimo režimas po pradinės palaikomosios fazės yra lankstus. Sprendimas pakeisti dozę arba sumažinti dozavimo dažnumą turėtų remtis klinikinio vertinimu, pagrįstu gydymo veiksmingumo rezultatais Klinikiniai nepageidaujamų gydymo poveikių valdymo aspektai
7	Dėl nepageidaujamų poveikių pasireiškimo laikotarpio eigos, pacientai, po esketamino nosies purškalo vartojimo, turi būti kliniškai stebimi, ypač dėl padidėjusio AKS, disociacijos ir sedacijos (EMA 2019)
8	AKS padidėjimas: Jei paciento AKS yra aukštas ir išlieka padidėjęs tam tikrą laiką, toliau reguliariai stebėkite AKS ir apsvaistykite galimybę skirti antihipertenzinius vaistus, remiantis klinikinio vertinimu, kol AKS vertės normalizuosis
9	Disociacija: Paprastai disociacija nereikalauja specifinės intervencijos, nes yra laikina; tačiau retais atvejais, kai pasireiškia stiprus sujaudinimas ar nerimas, apsvaistykite galimybę skirti benzodiazepiną, pvz.: lorazepamą
10	Sedacija: jei pacientas patiria sunkią sedaciją arba praranda sąmonę, rekomenduojama atidžiai stebėti kvėpavimo slopinimo požymius ir hemodinamikos parametrų pokyčius
11	Prieš nusprendžiant tęsti gydymą esketamino nosies purškalu, įvertinkite nepageidaujamų poveikių dažnį ir sunkumą, dozės pritaikymą, atsaką į gydymą, paciento pageidavimą, kartu vartojamus medikamentus ir psichiatrinę istoriją

Esketamino nosies purškalo skirtas GAD gydymui, turintis kitokį veikimo mechanizmą nei kiti GAD gydymo variantai ir yra dar viena gydymo galimybė pacientams, kuriems ankstesni keli gydymai buvo neefektyvūs. Dabartiniai moksliniai įrodymai pabrėžia jo greitą antidepresinį poveikį (Popova ir kt., 2019), gerą atsaką į gydymą dažnį (Kaur ir kt., 2019) ir trumpalaikius nepageidaujamus poveikius (Popova ir kt., 2019). Tęsimi tolesni esketamino nosies purškalo tyrimai pacientams, sergantiems GAD: ilgalaikio saugumo tyrimas (ClinicalTrials.gov 2020a) ir tyrimas, kuriame tiriama esketamino nosies purškalo efektyvumas, lyginant su kvetiapino pailginto atpalaidavimo forma (ClinicalTrials.gov 2020b). Esketamino nosies purškalo efektyvumas taip pat tiriama DS sergantiems pacientams, kurie turi suicidinių minčių ir ketinimų. Šioje populiacijoje esketamino nosies purškalo, po 24 valandų po pirmosios dozės vartojimo, buvo susijęs su greitu depresijos simptomų pagerėjimu; tačiau jis nebuvo reikšmingai efektyvesnis nei placebo, suicidiškumo sunkumui mažinti (Fu ir kt., 2020; Ionescu ir kt., 2020). Remdamasi šiais duomenimis, „Janssen Pharmaceutica NV“ kreipėsi į EMA dėl papildomų indikacijų patvirtinimo (JNJ 2020).

Pateikiame rekomendacijas, pagrįstas autorių klinicine patirtimi ir turimais moksliniais įrodymais. Ateityje, esketamino nosies purškalo, realios gydymo praktikos patirtis papildys turimas žinias apie šį gydymą pacientams, sergantiems GAD.

Autorių indėlis

Visi autoriai prisidėjo prie rankraščio koncepcijos ir metodikos kūrimo, parengė ir peržiūrėjo rankraštį dėl svarbaus intelektualinio turinio ir patvirtinto galutinį rankraščio variantą, parengtą publikavimui.

Finansavimas

Medicininio rašymo paslaugą finansavo „Janssen Pharmaceutica NV“.

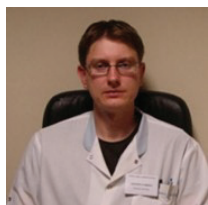
**Rekomendacijas vertė ir parengė publikavimui
gyd. Eglė Milašauskienė, LSMU Psichiatrijos klinika.**

LITERATŪRA

1. Al-Harbi KS. 2012. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 6:369–388.
2. Ashton AK, Jamerson BD, Weinstein LW, Wagoner C. 2005. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: results of a patient survey. *Curr Ther Res Clin Exp*. 66:96–106.
3. Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Zohar J, Montgomery S, et al. 2019. Results of the European group for the study of resistant depression (GSRD) – basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry*. 20:427–448.
4. Battisti WP, Wager E, Baltzer L, Bridges D, Cairns A, Carswell CI, Citrome L, Gurr JA, Mooney LA, Moore BJ, et al.; International Society for Medical Publication Professionals. 2015. Good publication practice for communicating company-sponsored medical research: GPP3. *Ann Intern Med*. 163:461–464.
5. Bauer M, Rush AJ, Ricken R, Pilhatsch M, Adli M. 2019. Algorithms for treatment of major depressive disorder: efficacy and cost-effectiveness. *Pharmacopsychiatry*. 52: 117–125.
6. Bennabi D, Yroni D, Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, Allaili N, Bellivier F, Bougerol T, Camus V, et al. 2019. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the Fondation FondaMental). *BMC Psychiatry*. 19:50.
7. Brown S, Rittenbach K, Cheung S, McKean G, MacMaster FP, Clement F. 2019. Current and common definitions of treatment-resistant depression: findings from a systematic review and qualitative interviews. *Can J Psychiatry*. 64: 380–387.
8. Camardese G, Leone B, Serrani R, Walstra C, Di Nicola M, Della Marca G, Bria P, Janiri L. 2015. Augmentation of light therapy in difficult-to-treat depressed patients: an open-label trial in both unipolar and bipolar patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 11:2331–2338.
9. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. 2016. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature. *Psychother Psychosom*. 85:270–288.
10. Citrome L, DiBernardo A, Singh J. 2020. Appraising esketamine nasal spray for the management of treatment-resistant depression in adults: number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord*. 271:228–238.
11. ClinicalTrials.gov. 2020a. Nct02782104: a long-term safety study of esketamine nasal spray in treatment-resistant depression (SUSTAIN-3). [accessed 2020 Apr 07]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782104>
12. ClinicalTrials.gov. 2020b. Nct04338321: a long-term comparison of esketamine nasal spray versus quetiapine extended release, both in combination with a selective serotonin reuptake inhibitor/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, in participants with treatment resistant major depressive disorder (ESCAPE-TRD). [accessed 2020 May 19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338321>
13. Conway CR, George MS, Sackeim HA. 2017. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA Psychiatry*. 74: 9–10.
14. Coplan JD, Gopinath S, Abdallah CG, Berry BR. 2014. A neurobiological hypothesis of treatment-resistant depression – mechanisms for selective serotonin reuptake inhibitor non-efficacy. *Front Behav Neurosci*. 8:189.
15. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, Lane R, Lim P, Duca AR, Hough D, et al. 2019. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 76: 893–903.
16. Doherty T, Wajs E, Melkote R, Miller J, Singh JB, Weber MA. 2020. Cardiac safety of esketamine nasal spray in treatment-resistant depression: results from the clinical development program. *CNS Drugs*. 34:299–310.
17. Dold M, Bartova L, Kasper S. 2020. Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 23: 440–445.
18. Dold M, Bartova L, Mendlewicz J, Souery D, Serretti A, Porcelli S, Zohar J, Montgomery S, Kasper S. 2018. Clinical correlates of augmentation/combination treatment strategies in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 137:401–412.
19. Dold M, Kasper S. 2017. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 21:13–23.
20. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. 2016. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 22: 238–249. EMA. 2013. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. [accessed 2020 May 19]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf
21. EMA. 2013. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. [accessed 2020 May 19]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf
22. EMA. 2019 (Spravato®) (esketamine) Summary of Product Characteristics. [accessed 2020 Jan 22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf
23. Fabbri C, Corponi F, Souery D, Kasper S, Montgomery S, Zohar J, Rujescu D, Mendlewicz J, Serretti A. 2019. The genetics of treatment-resistant depression: a critical review and future perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol*. 22:93–104.
24. FDA. 2019a. Odac briefing document: esketamine nasal spray. [accessed 2020 Mar 22]. <https://www.fda.gov/media/121379/download>
25. FDA. 2019b. (Spravato®) (esketamine) summary of product characteristics. [accessed 2020 Mar]. https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/2112431bl.pdf
26. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, Vitagliano D, Blier P, Fava M, Liebowitz M, et al. 2019. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 22:616–630.
27. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. 2018. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*. 18:100.
28. Feng YP, Parkin D, Devlin NJ. 2014. Assessing the performance of the EQ-VAS in the NHS PROMs programme. *Qual Life Res*. 23:977–989.
29. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, Hough D, Manji H, Drevets WC, Canuso CM. 2020. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: double-blind, randomized study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 81:19m13191.
30. Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, Gaynes BN, Viswanathan M, Patel S, Lohr KN. 2017. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Open*. 7:e014912.
31. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, Boland E, Weber RP, Randolph C, Bann C, et al. 2020. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 37:134–145.
32. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. 2008. The STAR*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med*. 75:57–66.
33. Gelhorn HL, Saxon CC, Classi PM. 2011. Patient preferences for treatment of major depressive disorder and the impact on health outcomes: a systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 13:PCC.11r01161.
34. Hahn A, Lanzenberger R, Kasper S. 2019. Making sense of connectivity. *Int J*

- Neuropsychopharmacol. 22:194–207.
35. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, Hough D, Drevets WC, Manji H, Canuso CM. 2020. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol.* pyaa068.
 36. Jaffe DH, Rive B, Denece TR. 2019. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 19:247.
 37. JNJ. 2020. Janssen seeks expanded use of (Spravato®) (esketamine) nasal spray in Europe as a treatment for depressive symptoms in adults with major depressive disorder who have current suicidal ideation with intent. 2020 Jan 15. [accessed 2020 Jul]. <https://www.jnj.com/janssen-seeks-expanded-use-of-spravato-esketamine-nasal-spray-in-europe-as-a-treatment-for-depressive-symptoms-in-adults-with-major-depressive-disorder-who-have-current-suicidal-ideation-with-intent>
 38. Jones GG. 2019. Humanicare: the first real-time symptoms tracking platform for mental illness patients. [accessed 2020 Apr 28]. <https://www.compasslist.com/insights/humanicare-the-first-real-time-symptoms-tracking-platform-for-mental-illness-patients>
 39. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ. 2009. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *Br J Psychiatry.* 194:342–349.
 40. Kadouri A, Corruble E, Falissard B. 2007. The improved Clinical Global Impression Scale (CGI): development and validation in depression. *BMC Psychiatry.* 7:7.
 41. Kadriu B, Musazzi L, Henter ID, Graves M, Popoli M, Zarate CA, Jr. 2019. Glutamatergic neurotransmission: pathway to developing novel rapid-acting antidepressant treatments. *Int J Neuropsychopharmacol.* 22:119–135.
 42. Kasper S, Frazer A. 2019. Editorial for treatment-resistant depression (TRD). *Int J Neuropsychopharmacol.* 22:83–84.
 43. Kaur U, Pathak BK, Singh A, Chakrabarti SS. 2019. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*
 44. Kautzky A, Baldinger-Melich P, Kranz GS, Vanicek T, Souery D, Montgomery S, Mendlewicz J, Zohar J, Serretti A, Lanzenberger R, et al. 2017. A new prediction model for evaluating treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 78:215–222.
 45. Klok MPC, van Eijndhoven PF, Argyelan M, Schene AH, Tendolker I. 2019. Structural brain characteristics in treatment-resistant depression: review of magnetic resonance imaging studies. *BJPsych Open.* 5:e76.
 46. Kornstein SG, Schneider RK. 2001. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 62:18–25.
 47. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Jr., Kasper S. 2019. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry.* 9:127.
 48. Kraus C, Rabl U, Vanicek T, Carlberg L, Popovic A, Spies M, Bartova L, Gryglewski G, Papageorgiou K, Lanzenberger R, et al. 2017. Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 21:2–12.
 49. Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. 2014. Early switching strategies in antidepressant non-responders: current evidence and future research directions. *CNS Drugs.* 28: 601–609.
 50. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 274:1527–1531.
 51. Li JM, Zhang Y, Su WJ, Liu LL, Gong H, Peng W, Jiang CL. 2018. Cognitive behavioral therapy for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 268:243–250.
 52. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. 2020. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: findings from the global burden of disease study. *J Psychiatr Res.* 126:134–140.
 53. Mathews DC, Henter ID, Zarate CA. 2012. Targeting the glutamatergic system to treat major depressive disorder: rationale and progress to date. *Drugs.* 72:1313–1333.
 54. McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P, Demyttenaere K, Falkai P, Gorwood P, Hopwood M, Javed A, Kasper S, Malhi GS, et al. 2020. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: an international consensus statement. *J Affect Disord.* 267: 264–282.
 55. Miller DD. 2004. Atypical antipsychotics: Sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 6:3–7.
 56. Moret C. 2005. Combination/augmentation strategies for improving the treatment of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 1:301–309.
 57. Muller J, Pentylala S, Dilger J, Pentylala S. 2016. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Adv Psychopharmacol.* 6:185–192.
 58. Murphy JA, Sarris J, Byrne GJ. 2017. A review of the conceptualisation and risk factors associated with treatment-resistant depression. *Depress Res Treat.* 2017:4176825.
 59. Nijenhuis ERS. 2001. Somatoform dissociation. *J Trauma Dissociation.* 1:7–32.
 60. Nijs M, Wajs E, Aluisio L, Turkoz I, Daly E, Janik A, Borentain S, Singh JB, DiBernardo A, Wiegand F. 2020. Managing esketamine treatment frequency toward successful outcomes: analysis of phase 3 data. *Int J Neuropsychopharmacol.* 23:426–433.
 61. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, Hough D, Manji H, Drevets WC, Sanacora G, Steffens DC, et al. 2020. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression – TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry.* 28:121–141.
 62. Oluboka OJ, Katzman MA, Habert J, McIntosh D, MacQueen GM, Milev RV, McIntyre RS, Blier P. 2018. Functional recovery in major depressive disorder: providing treatment for the individual patient. *Int J Neuropsychopharmacol.* 21:128–144.
 63. Peng HJ, Zheng HR, Ning YP, Zhang Y, Shan BC, Zhang L, Yang HC, Liu J, Li ZX, Zhou JS, et al. 2013. Abnormalities of cortical-limbic-cerebellar white matter networks may contribute to treatment-resistant depression: a diffusion tensor imaging study. *BMC Psychiatry.* 13:72.
 64. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. 2010. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opin Pharmacother.* 11:709–722.
 65. Popova V, Daly EJ, Trivedi MH, Cooper K, Lane R, Lim P, Mazzucco C, Hough D, Thase ME, Shelton RC, et al. 2019. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry.* 176: 428–438.
 66. Qids D. 2009. Tackling partial response to depression treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 11:155–162.
 67. Ruhe HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FP, Schene AH. 2012. Staging methods for treatment resistant depression: a systematic review. *J Affect Disord.* 137:35–45.
 68. Rush AJ, Carmody TJ, Reimnitz P-E. 2000. The inventory of depressive symptomatology (IDS): clinician (IDS-C) and self-report (IDS-SR) ratings of depressive symptoms [Review Article]. *Int J Methods Psychiatr Res.* 9:45–59.
 69. Sackeim HA, Aaronson ST, Bunker MT, Conway CR, Demitrack MA, George MS, Prudic J, Thase ME, Rush AJ. 2019. The assessment of resistance to antidepressant treatment: rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *J Psychiatr Res.* 113: 125–136.
 70. Schosser A, Carlberg L, Calati R, Serretti A, Massat I, Spindellegger C, Linotte S, Mendlewicz J, Souery D, Zohar J, et al. 2017. The impact of BDNF polymorphisms on suicidality in treatment-resistant major depressive disorder: a European multicenter study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 20:782–787.
 71. Schosser A, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Zohar J, Montgomery S, Kasper S. 2012. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)-where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol.* 22:453–468.
 72. Snyderman D, Rovner B. 2009. Mental status exam in primary care: a review. *Am Fam Physician.* 80:809–814.
 73. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. 1999. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol.* 9:83–91.
 74. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, et al.; Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). 2007. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry.* 68: 1062–1070.
 75. Strawbridge R, Hodsoll J, Powell TR, Hotopf M, Hatch SL, Breen G, Cleare AJ. 2019. Inflammatory profiles of severe treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 246:42–51.
 76. Thase ME, Rush AJ. 1997. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry.* 58:23–29.
 77. Trivedi MH, Daly EJ. 2008. Treatment strategies to improve and sustain remission in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 10:377–384.
 78. Tunnard C, Rane LJ, Wooderson SC, Markopoulou K, Poon L, Fekadu A, Juruena M, Cleare AJ. 2014. The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 152-154: 122–130.
 79. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, George JE, Morrison RL, Sanacora G, Young AH, et al. 2020. Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry.* 81:19m12891.
 80. Wang SM, Han C, Lee SJ, Jun TY, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. 2016. Second generation antipsychotics in the treatment of major depressive disorder: an update. *Chonnam Med J.* 52:159–172.
 81. Wikberg C, Nejati S, Larsson ME, Petersson EL, Westman J, Ariani N, Kivi M, Eriksson M, Eggertsen R, Hange D, et al. 2015. Comparison between the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-Self and the Beck Depression Inventory II in primary care. *Prim Care Companion CNS Disord.* 17;10.4088/PCC.14m01758.
 82. Yan CG, Chen X, Li L, Castellanos FX, Bai TJ, Bo QJ, Cao J, Chen GM, Chen NX, Chen W, Cheng C, et al. 2019. Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA.* 116:9078–9083.

Saulius Taroza – Associations among thyroid axis hormones, genetic polymorphisms, and acute ischemic stroke outcomes



Saulius Taroza finished his medical studies at Vilnius University in 2004. Professional qualification in neurology he gain from Lithuanian University of Health Sciences in 2009. PhD thesis on “Associations among thyroid axis hormones, genetic polymorphisms, and acute ischemic stroke outcomes” was defended extramurally in 2020 at the same university. Dr. Taroza currently is working as a junior scientific researcher in laboratory of Behavioural Medicine, Neuroscience Institute at LUHS and also as a neurologist in Palanga Clinic of Neuroscience Institute.

INTRODUCTION

Acute ischemic stroke (AIS) is the most common type of stroke, and despite breakthroughs in specific blood vessel recanalisation treatment, which alleviates stroke outcomes, AIS remains an important cause of mortality and morbidity both in Lithuania and globally. The absolute numbers of those who experienced a stroke, disability-adjusted life years, and mortality are growing because of an increasing life expectancy worldwide. According to the Lithuanian Health Information Center of the Institute of Hygiene, in 2018, 54.4% of deaths were attributed to circulatory system diseases, and 24.4% of deaths were due to cerebrovascular diseases. Importantly, stroke was the sixth leading cause of all deaths in individuals younger than 65 years of age. Considering the morbidity of AIS in Lithuania, approximately 10,000 residents experience this disease, and therefore, Lithuania is located in the increased zone of mortality and morbidity because of AIS. The importance of AIS is also evident in that it is one of the most common causes of long-term disability and imposes a heavy burden to those who are ill, their relatives, and the institutions responsible for their care.

AIM

To evaluate associations among thyroid axis hormones, genetic polymorphisms, and acute ischemic stroke outcomes.

OBJECTIVES

1. To evaluate the associations of thyroid and thyroid-stimulating hormones blood serum concentrations and mortality within 30, 90 and 365 days after experienced acute ischemic stroke and diagnostic value of these hormones to predict death.

2. To evaluate the associations of thyroid and thyroid-stimulating hormones blood serum concentrations and functional outcomes one year after experienced acute ischemic stroke.

3. To evaluate the associations of thyroid and thyroid-stimulating hormones blood serum concentrations and symptoms of post-stroke anxiety and depression both in the acute and subacute periods of ischemic stroke.

4. To evaluate the associations of deiodinases and organic anion transporting polypeptide 1C1 gene polymorphisms and functional outcomes one year after experienced acute ischemic stroke.

5. To evaluate the associations of deiodinases and organic anion transporting polypeptide 1C1 gene polymorphisms and symptoms of post-stroke anxiety and depression in the acute period of ischemic stroke.

6. To evaluate the associations of deiodinases and organic anion transporting polypeptide 1C1 gene polymorphisms

and thyroid and thyroid-stimulating hormones blood serum concentrations in the acute period of ischemic stroke.

CONCLUSIONS

1. Compared with lower levels, higher free triiodothyronine serum levels upon admission to the hospital due to acute ischemic stroke were associated with higher death probability within 365 days after acute ischemic stroke, but this did not add any additional value to the stroke severity and age for death prediction.

2. No associations were found between thyroid and thyroid-stimulating hormones serum levels upon admission to the hospital because of acute ischemic stroke and functional outcome measured by modified Rankin Scale one year after acute ischemic stroke.

3. Compared with lower levels, higher free triiodothyronine serum levels upon admission to the hospital because acute ischemic stroke were associated with a lower probability of symptoms of depression both in the acute and subacute ischemic stroke periods.

4. Type 3 deiodinase rs945006 single nucleotide polymorphism with wild-type homozygous genotype (TT), compared with genotypes with at least one minor allele (TG + GG), was associated with good outcomes, but organic anion transporting polypeptide 1C1 rs10770704 with wild-type homozygous (CC), compared with genotypes with at least one minor allele (CT + TT), was associated with poor functional outcomes, as measured using the modified Rankin Scale one year after acute ischemic stroke.

5. Type 1 deiodinase rs12095080 genotypes with at least one minor allele (AG + GG), compared with the wild-type homozygous genotype (AA), were associated with a lower probability of anxiety symptoms, but rs11206244 genotypes with at least one minor allele (CT + TT), compared with the wild-type homozygous genotype (CC), conversely, were associated with a higher probability of anxiety symptoms during the acute ischemic stroke period. The organic anion transporting polypeptide 1C1 rs1515777 minor allele homozygous genotype (GG), compared with at least one wild-type allele-containing genotype (AG + AA), was associated with a higher probability of anxiety symptoms during the acute ischemic stroke period. Organic anion transporting polypeptide 1C1 rs974453 genotypes with at least one minor allele (GA + AA), compared with the wild-type homozygous genotype (GG), were associated with a lower probability of depression symptoms during the acute ischemic stroke period.

No associations were observed among type 1–3 deiodinases, organic anion transporting polypeptide 1C1 genes single nucleotide polymorphisms and the serum levels of thyroid and thyroid-stimulating hormones measure upon admission to the hospital because of acute ischemic stroke.



*Welcome to
the future of
CNS treatments*

34th ECNP Congress

2-5 October 2021 | Lisbon, Portugal

Hybrid