

Šizofrēnijas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijas

3. IZDEVUMS

Autoru kolektīvs

Dr. E. Tērauds, prof. E. Rancāns, prof. R. Andrēziņa, asoc. prof. B. Kupča,
Dr. I. Ķiece, Dr. I. Zārde, Dr. Ņ. Bezborodovs

Latvijas Psihiatru asociācija

Apstiprinātas valdes sēdē 14.10.2014.

Izmantotie saīsinājumi:

5-HT – 5-hidroksitriptamīns vai serotonīns
AAP – atipiskie, jaunākās paaudzes antipsihotīki
AHEM – antiholīnēģiskie līdzekļi
AP – antipsihotīki
BDZ – benzodiazepīnu grupas trankvilizatori
CIV – cilvēka imūndeficīta vīruss
CNS – centrālā nervu sistēma
D – dopamīns
DT – datortomogrāfija
EEG – elektroencefalogramma
EKG – elektrokardiogramma
EPS – ekstrapiramidālais sindroms
KMR – kodolmagnētiskās rezonanses tomogrāfija
KMI – ķermeņa masas indekss
H – histamīns
GS – garastāvokļa stabilizatori vai normotīmiķi
EPS – ekstrapiramidālais sindroms
M – muskarīns
MS – metabolais sindroms
NMS – neiroleptiskais malignais sindroms
NMDA – N-metil-D-aspartāts
SSAI – selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori
TAP – tipiskie jeb klasiskie antipsihotīki
TCA – tricikliskie antidepresanti
TD – tardīvā vai vēlīnā diskinēzija
TRŠ – terapeitiski rezistenta šizofrēnija

Saturs

1. Šizofrēnijas izplatība	4
1.1 Prognoze, slimības gaita, remisija	4
1.2 Pašnāvības risks un komorbīdas saslimšanas	5
1.3 Šizofrēnijas komorbiditātes	5
2. Šizofrēnijas pacientu ārstēšana Latvijā	6
2.1 Vispārējs priekšstats par šizofrēnijas ārstēšanu	6
3. Šizofrēnijas jēdziens	7
4. Etioloģiskie un patoģenētiskie faktori	7
5. Šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra traucējumu galvenās simptomu grupas	9
6. Šizofrēnijas diagnostiskās pazīmes pēc SSK-10	10
7. Šizofrēniskā spektra traucējumi pēc SSK-10	11
7.1 Šizofrēnijas norises veidi pēc SSK-10	14
7.2 Šizofrēnijas diferenciālā diagnoze	15
8. Prognoze šizofrēnijas pacientiem	15
8.1 Labvēlīga prognoze šizofrēnijas pacientiem	15
8.2 Nelabvēlīga prognoze	15
9. Pacienta izvērtēšana	16
10. Dažādu speciālistu loma šizofrēnijas pacienta ārstēšanā	16
11. Klīniskās rekomendācijas šizofrēnijas ārstēšanā	17
11.1 Šizofrēnijas pirmās epizodes ārstēšana	17
11.1.1 Ieteikumi, sākot terapiju šizofrēnijas pirmās epizodes pacientiem	19
11.1.2 Antipsihotiku izvēle šizofrēnijas pirmās epizodes pacientiem	19
11.1.3 Šizofrēnijas pirmā uzliesmojuma farmakoloģiskās ārstēšanas algoritms	20
11.2 Atkārtotu šizofrēnijas uzliesmojumu ārstēšana	22
11.2.1 Ieteikumi, sākot terapiju atkārtotu šizofrēnijas epizožu pacientiem	23
11.2.2 Šizofrēnijas atkārtota uzliesmojuma farmakoloģiskās ārstēšanas algoritms	23
11.3 Šizofrēnijas pacientu ilgtermiņa ārstēšana (balstterapija)	25
11.4 Psihoterapija šizofrēnijas ārstēšanā	28
12. Antipsihotiku īss raksturojums	29
12.1 Tipiskie antipsihotiki	30
12.2. Atipiskie antipsihotiki	31
12.2.1 Atipisko antipsihotiku īss raksturojums	32
12.2.2 Antipsihotiku somatisko blakņu monitorēšana	38
12.3. Šizofrēnijas ārstēšana grūtniecības un pēcdzemdību periodā	39
12.4 Psihotropo medikamentu biežākās blakusparādības un to koriģēšana	40
13. Atsauces	42

1. Šizofrēnijas izplatība

Šizofrēnija ir viena no smagākajām psihiskajām slimībām, ar kuru slimo apmēram 1% (0,3–1,9%) iedzīvotāju visā pasaulē. Saskaņā ar Slimību profilakses un kontroles centra datiem Latvijā 2013. gadā psihisko traucējumu reģistrā kopumā reģistrēti 82993 pacienti, no tiem ar šizofrēniju, šizotipiskiem traucējumiem un murgiem (F2 grupa) reģistrēti 19419 pacienti, kas veido 0,97% no kopējā iedzīvotāju skaita [1]. Visvairāk Latvijā šizofrēnijas pacientu reģistrēti Rīgā – 7292. 2013. gadā Latvijā reģistrēti pirmreizēji 614 pacienti ar šizofrēniskā spektra traucējumiem, no tiem 341 ar šizofrēniju, 36 ar šizotipiskiem traucējumiem, 237 pacienti ar akūtiem psihotiskiem un šizoafektīviem traucējumiem [1].

Tiek uzskatīts, ka pasaulē šizofrēnijas punkta prevalence ir 4,6 uz 1000 iedzīvotājiem, bet risks saslimt dzīves laikā – 7,2 uz 1000 iedzīvotājiem [2]. Saskaņā ar jaunākajiem epidemioloģiskajiem datiem no Eiropas šizofrēnijas un citu psihotisko traucējumu 12 mēnešu prevalence ir 1,2%, kas nozīmē, ka katru gadu Eiropas valstīs šie traucējumi skar līdz 5 miljoniem cilvēku [3].

Saslimšanas vecums

Šizofrēnijas sākums biežāk pacientiem ir ap 18–25 gadu vecumu. Saskaņā ar epidemioloģiskiem datiem vīriešiem šizofrēnija sākas vidēji 23 gadu vecumā, sievietēm – 26 gadu vecumā [4]. Otrs periods ar paaugstinātu saslimšanas risku ir ap 40 gadu vecumu.

1. 1 Prognoze, slimības gaita, remisija

Pēc Pasaules Bioloģisko psihiatru asociāciju apvienības datiem^[5]:

- šizofrēnijas prodromālie simptomi var būt novērojami 2–5 gadus līdz pirmajai konsultācijai;
- 1–2 gadi pāiet līdz pirmajam terapijas kursam;
- 20–30% pacientu pēc pirmās epizodes nav reziduālu simptomu;
- 4–5 gadus pēc saslimšanas var konstatēt kognitīvo funkciju pazemināšanos;
- 10–25% atkārtoti nenokļūst stacionārā;
- >30% pacientu atkārtots uzliesmojums ir pirmo 12–18 mēnešu laikā pēc pirmās epizodes, 50% pacientu atkārtots uzliesmojums ir divu gadu laikā, 80% – piecu gadu laikā;
- pirms uzliesmojuma nepsihotiskus simptomus novēro jau 4–12 nedēļas pirms psihotiskiem traucējumiem.

Apmēram trim ceturtdaļām pacientu var prognozēt šizofrēnijas norisi ar atkārtotiem paasinājumiem. Taču cilvēkiem ar nepārtrauktas norises šizofrēniju ir iespējama laba funkcionēšana, ja viņiem tiek sniegts atbilstošs atbalsts un palīdzība. Pēc pirmās psihozes

80% cilvēku būs atkārtota psihoze tuvāko piecu gadu laikā. Tas galvenokārt saistīts ar medikamentu lietošanas pārtraukšanu. Novēlota vērsšanās pēc palīdzības psihozes gadījumā jeb neārstētas pirmreizējas psihozes ilgums saistīts ar sliktāku atlabšanu, sliktāku funkcionēšanu pēc psihozes un lielāku recidīva risku [6].

1.2 Pašnāvības risks un komorbīdas saslimšanas

Nozīmīga sabiedriska un medicīniska problēma ir augstais pabeigtu pašnāvību skaits šizofrēnijas pacientiem. Pēc dažādu autoru domām, tas veido 10% (pat līdz 38%) no šizofrēnijas pacientu mirstības. Īpaši paaugstināts pašnāvības risks ir pacientiem pirmajā slimības gadā. Biežākie mirstības cēloņi šizofrēnijas pacientiem [7] ir infekciju slimības (4,3%), nervu sistēmas slimības (4,2%), uroģenitālās sistēmas (3,7%) un respiratorās sistēmas slimības (2,2%), bet visaugstākais risks ir nomirt no suicīda (12,8%).

Balstterapija ar antipsihotikiem šizofrēnijas pacientiem samazina mirstību – salīdzinājumā ar pacientu grupu, kur nesaņem regulāru balstterapiju [8]. Tomēr jāņem vērā arī pētījumi, ka gados veciem pacientiem (pēc 65 gadu vecuma, īpaši, ja pacienti ir dementi) antipsihotiku lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu mirstības risku, tātad šie līdzekļi gados veciem pacientiem nozīmējami piesardzīgi [9].

1.3 Šizofrēnijas komorbiditātes

Kopumā tiek uzskatīts, ka šizofrēnija saīsina dzīves ilgumu par 12–15 (20) gadiem, tas galvenokārt saistīts ar pacienta dzīvesveida pārmaiņām un kaitīgajiem ieradumiem (smēķēšanu, retām fiziskām aktivitātēm, diētas kļūdām un aptaukošanos). Šizofrēnijas pacientiem ir grūtāk saņemt veselības aprūpi gan negatīvās simptomātikas, gan stigmas dēļ. Pacientiem ar šizofrēniju ir samērā augsts risks saslimt arī ar kādu komorbīdu somatisku saslimšanu. Saskaņā ar *Kaplan & Sadock's* datiem stacionētiem šizofrēnijas pacientiem 46–80% gadījumu konstatē arī kādu somatisku saslimšanu, ambulatoro pacientu grupā – attiecīgi 20–43% pacientu. Šizofrēnijas pacientiem ir paaugstināts epilepsijas, diabēta, kardiovaskulāru, hronisku obstruktīvu plaušu slimību, ļaundabīgu audzēju, infekciju slimību (CIV, C hepatīts, tuberkuloze) un citu saslimšanu risks. Šizofrēnijas pacientiem ir arī augsts risks uz komorbīdu alkohola un psihoaktīvo vielu (biežāk kanabinoīdu un amfetamīnu) atkarību [2, 6].

Radīt diskomfortu un pastiprināt sociālo izolāciju var arī daži dzīvību neapdraudoši stāvokļi – seksuāla disfunkcija, nakts enurēze, aizcietējumi, zobu kariess.

2. Šizofrēnijas pacientu ārstēšana Latvijā

Šizofrēnijas ārstēšanu Latvijā 100% kompensē valsts. Kompensēta tiek gan ambulatorā, gan stacionārā ārstēšana, un tiek apmaksāti nepieciešamie medikamenti. Psihisku un uzvedības traucējumu ārstēšanai, t. i., medikamentu kompensācijai, Latvijā tiek novirzīti 4% no visiem līdzekļiem medikamentu kompensācijas sistēmā. Lielākā daļa (90,8%) līdzekļu tiek tērēti medikamentu apmaksai šizofrēnijas pacientu ārstēšanai, galvenokārt jauno atipisko antipsihotiķu apmaksai (Nacionālā veselības dienesta dati, 2013).

2. 1 Vispārējs priekšstats par šizofrēnijas ārstēšanu

Neraugoties uz kopējām diagnostikas un diferenciāldiagnostiskajām nostādnēm, katram pacientam šizofrēnija gan klīnisko traucējumu, gan norises ziņā ir individuāla un atšķirīga, tāpēc vienotu terapeitisko vadlīniju izstrādāšana ir sarežģīts uzdevums. Tomēr, balstoties uz ilggadējiem klīniskiem novērojumiem un plašu speciālās literatūras apskatu, šizofrēnijas slimniekiem vadošā ārstēšanas metode ir medikamentu (antipsihotiķu) lietošana. Antipsihotiskie līdzekļi jālieto gan akūta uzliesmojuma, gan balstterapijas laikā – ilgstoši: pēc pirmā uzliesmojuma – līdz gadam, pēc otrā uzliesmojuma – divus līdz trīs gadus nepārtraukti, pēc trešā uzliesmojuma antipsihotiķi balstterapijā rekomendējami ilgstoši (piecus gadus vai ilgāk).

Kopš 1996. gada psihiatru rīcībā ir jaunie atipiskie antipsihotiķi, kuru lietošana paver jaunas iespējas, it īpaši – primāri saslimušo pacientu ārstēšanā, padarot to iedarbīgu un humānu akūtajos šizofrēnijas uzliesmojumos un pacientiem patīkamu – remisijās, balstterapijas laikā. Slimniekiem jādod iespēja lietot gan tipiskos antipsihotiķus, gan jaunus atipiskos antipsihotiskos līdzekļus, kaut arī tie sadārdzina šizofrēnijas slimnieku ārstēšanos. Pašlaik Latvijā ir pieejami gandrīz visi Eiropā un Ziemeļamerikā reģistrētie medikamenti, daudzi no tiem ir iekļauti kompensējamo zāļu sarakstā. Esam pārliecināti, ka profesionālam ārstam ir tiesības izvēlēties un nozīmēt savam pacientam jebkuru no antipsihotiskajiem medikamentiem, lai panāktu maksimālu psihisko traucējumu samazināšanos un kvalitatīvu remisiju ar atjaunotu darbību, apmierinošu un kvalitatīvu sociālo adaptāciju.

Diemžēl laikā, kad tiek rakstītas vadlīnijas, Latvija ir vienīgā Eiropas valsts, kur šizofrēnijas pacientiem netiek kompensētas atipisko antipsihotiķu ilgas darbības injekcijas, kas ir medikamentu forma, kuru rutīnas veidā lieto visā Eiropā.

Vadlīniju izstrādāšanas mērķis

Šizofrēnijas diagnostikas un ārstēšanas vadlīniju mērķis ir veicināt agrīnu šizofrēnijas diagnostiku, apkopot jaunākos literatūras datus un klīnisko pieredzi par šizofrēnijas ārstēšanu, kā arī sniegt vispārējas rekomendācijas par šizofrēnijas mūsdienīgas ārstēšanas principiem.

3. Šizofrēnijas jēdziens

Mūsdienās šizofrēnija ir klīniski daudzveidīga, multifaktoriālas etioloģijas psihiska saslimšana (slimību grupa), kam raksturīga pozitīva psihopatoloģiskā simptomātika – domāšanas procesu traucējumi (murgu idejas, psihiski automātismi; dezorganizēta, paraloģiska vai saraustīta domāšana), katatoni traucējumi, aplama apkārtējās pasaules uztvere (halucinācijas, pseidohalucinācijas), emociju sfēras traucējumi. Šie traucējumi bieži kombinējas ar negatīvo šizofrēnijas simptomātiku – apātiju, abuliju, autismu, ataktisku domāšanu, kas savukārt ir par iemeslu pacienta sociālajai dezadaptācijai un darbības zudumam.

4. Etioloģiskie un patoģenētiskie faktori [2, 6, 10, 11, 12]

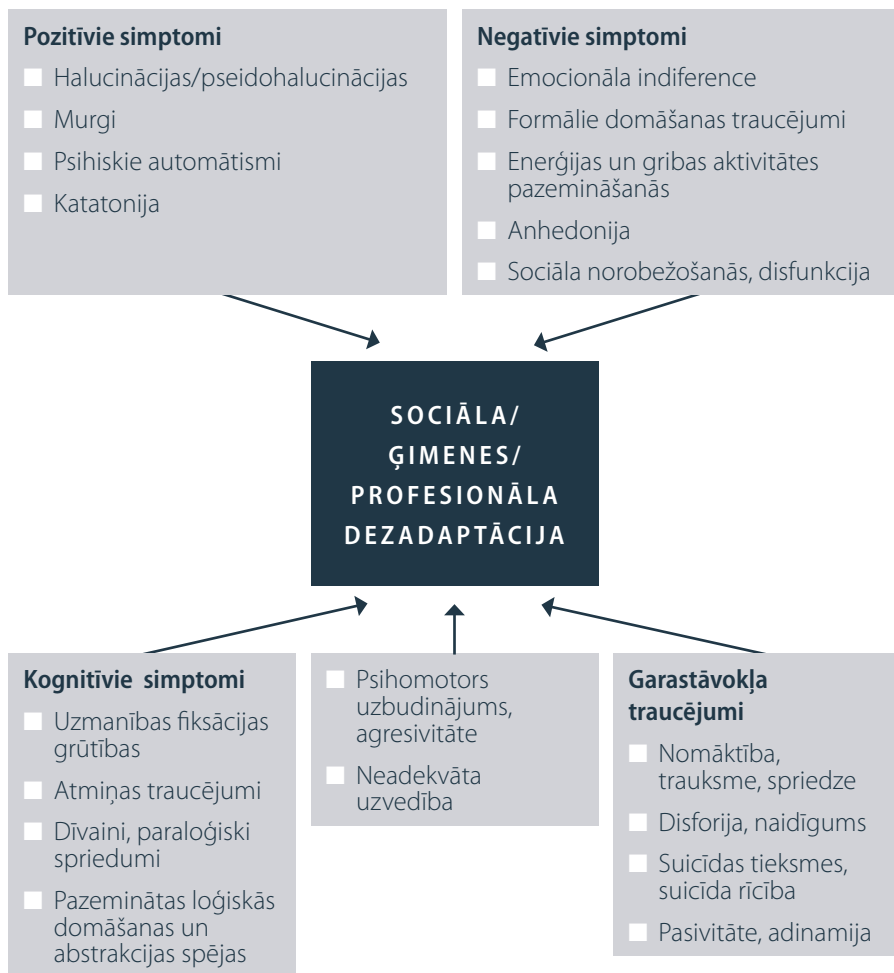
Šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra traucējumu etioloģija pagaidām nav pilnībā noskaidrota. Pēdējo gadu pētījumi liecina, ka šizofrēnija ir multifaktoriāla saslimšana.

Būtiskākie šizofrēnijas etioloģiskie un patoģenētiskie faktori ir:

- nelabvēlīga pārmantotība – risks saslimt, ja šizofrēnija konstatēta tuviem radniekiem: pirmās pakāpes radniekiem 5,6–10,1 (līdz 16,2)%, otrās pakāpes radniekiem 2,4–3,7%, ja slimi abi vecāki – 46,3%, vienolas dvīņiem 15–64%, divu 0–26%. Augstāks saslimšanas risks ar šizofrēniju ir, ja ģimenē ir vairāki ar šizofrēniju slimi radnieki;
- izmaiņas genomā ir viens no aktuālākajiem pētniecības virzieniem, lai izprastu šizofrēnijas etioloģiju. Ar šizofrēniju biežāk saista izmaiņas šādās hromosomās 1q (CAPON; RGS4, DISC1), 3p, 5q, 6p (DTNBP1), 8p (PPP3CC, NRG1), 11q, 14p, 20q, 22q;
- neiromediatoru darbības traucējumi:
 - paaugstināts dopamīna līmenis limbiskajā sistēmā saistāms ar šizofrēnijas pozitīvo simptomātiku, pazemināts dopamīna līmenis smadzeņu garozas frontālajā daļā – ar negatīvo simptomātiku;

- serotonīna sistēmas regulācijas traucējumi, piemēram, serotonīna (5HT_{2a}) receptoru paaugstināta aktivitāte, nosaka šizofrēnijas negatīvās simptomātikas attīstību, 5HT_{1a} receptoru pazemināta aktivitāte ir saistīta ar depresīviem un trauksmes simptomiem, 5HT₇ receptoru disfunkcija ar kognitīviem traucējumiem šizofrēnijas pacientiem;
- samazināts gamma-aminosviestskābes līmenis saistāms ar dopamīna, serotonīna u. c. sistēmu hiperaktivitāti;
- glutamāta sistēmas pazemināta aktivitāte saistāma ar galvenokārt dopamīna, mazāk serotonīna, norepinefrīna sistēmu hiperaktivitāti;
- alfa 1 receptoru paaugstināta aktivitāte konstatēta pacientiem ar psihotiskiem simptomiem;
- traucēta savstarpējā neironu komunikācija, nepietiekams sinapšu skaits, neironu struktūras izmaiņas CNS;
- traucēta neiroplasticitāte, nepietiekama smadzeņu aizsargfaktoru darbība (maz BDNF – *brain-derived neurotrophic factor*);
- kanabinoīdu (izraisa katehol-O-metiltransferāzes gēna funkcionālu polimorfismu, kas paaugstina psihozes risku) un amfetamīnu (izmaina dopamīna receptoru aktivitāti) pārmērīgi kaitējoša lietošana un atkarība;
- grūtniecības un dzemdību patoloģija, tajā skaitā intrauterīnas infekcijas, grūtnieces badošanās vai alkohola, psihoaktīvu vielu (piemēram, benzodiazepīnu) atkarība;
- paranoīda un šizotipiska personība tuviem radniekiem;
- paaugstināts psihoemocionālā stresa līmenis, bieži konflikti ģimenē kā nelabvēlīgs palaidējfaktors gan pirmreizējam, gan atkārtotam uzliesmojumam;
- citi riska faktori: vides piesārņojums, urbanizācija, jonizētā radiācija, nepietiekams uzturs, galvas traumas.

5. Šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra traucējumu galvenās simptomu grupas



6. Šizofrēnijas diagnostiskās pazīmes pēc SSK-10^[13]

Vismaz viens simptoms no zemāk minētajiem, kurš pastāv jau ilgāk par mēnesi:

- domu atbāsis, domu atņemšana, domu ielikšana galvā, domu pārraidīšana;
- iedarbības murgi – iedarbība uz domām, kustībām, sajūtām, murgaina apkārtnes uztvere;
- halucinatoras balsis, kas komentē pacienta uzvedību vai apspriež pacientu savā starpā; pseidohalucinatoras balsis, kuras pacients dzird kādā no ķermeņa daļām;
- ilgstošas murgu idejas, kas ir kultūras normām neatbilstošas, ar neparastu un pilnīgi neiespējamu saturu, piemēram, par pārcilvēciskām spējām iespaidot, mainīt cilvēces un dabas norises.

Vismaz divi („mazie”) simptomi, kuri pastāv ilgāk par mēnesi:

- ilgstošas jebkāda veida halucinācijas, kuras pacientam ir ilgāk par mēnesi; balsis pavada atbilstošas, bieži nenoformētas murgu idejas bez afektīva piesātinājuma;
- formālie domāšanas traucējumi – nesakarīga, saraustīta domāšana, neoloģismi, kas tiek novēroti kā saraustīta vai nesaprotama runa;
- katatons uzbudinājums vai stupors, vaska lokanība, mutisms un negativisms;
- primāri negatīvie simptomi – apātija, runas nabadzība, autisms, emociju nobalējums vai neadekvātums, kā arī sociāla norobežošanās, gribas aktivitātes pazemināšanās, ambivalence; šie traucējumi nav antipsihotiķu terapijas vai depresijas sekas;
- uzvedības traucējumi, pasivitāte, bezdarbība, interešu un motivācijas zudums.

Šizofrēnijas prodroma periods [6, 12, 13, 14] – periods pirms izvērstu psihotisku traucējumu sākšanās. . Sašaurinās interešu loks. Ikdienas aktivitātes, tajā skaitā personīgās higiēnas ievērošana, kļūst mazsvarīgas. Uzvedība kļūst dīvaina, apkārtējiem bieži neizprotama, neloģiska. Cilvēkam ir tieksme norobežoties no apkārtējiem vai komunicēt dīvainā veidā, izteikt dīvainas idejas. Cilvēkam psihozes prodromālajā periodā pasaule subjektīvi izmainās. Iespējami subklīniski, tranzitori psihotiski simptomi. Pavājinās atmiņa, koncentrēšanās un uzmanības noturēšanas spējas. Cilvēkam kļūst grūtāk turpināt mācīties, strādāt vai uzturēt attiecības. 90% pacientu ar pirmreizēju psihozi prodromālajā periodā cieš no depresijas. Prodroma ilgums variē no vairākiem mēnešiem līdz vairākiem gadiem.

Tiek rekomendēts sekot pacienta prodroma stāvokļa dinamikai turpmākos trīs gadus. Medikamentoza terapija psihozes profilaksei ir diskutabla. Taču, ja pacientam ir trauksmes, garastāvokļa, ēšanas, personības traucējumi, tie jāārstē atbilstoši šo traucējumu ārstēšanas rekomendācijām. Ja pacients lieto psihoaktīvās vielas, ieteicama papildu narkoloģiskā palīdzība un aprūpe.

Bieži prodromālajā periodā terapijā rekomendē nozīmēt antidepresantus (trauksmes, depresijas, miega traucējumu ārstēšanai), kā arī mazās devās atipiskos antipsihotiķus.

Pēdējo gadu pētījumi norāda uz zemu risku antidepresantiem paātrināt pirmās psihozes sākumu. Pēdējos gados ir pozitīvi ziņojumi par kognitīvi biheiviorālās terapijas efektivitāti prodroma pacientiem.

Prodromālajam periodam parasti seko akūtā saslimšanas fāze ar pozitīvajiem simptomiem – halucinācijām un murgu idejām, dezorganizētu domāšanu. Bieži pozitīvos simptomus pavadā arī uzvedības un garstāvokļa izmaiņas.

Saskaņā ar Britu Psihofarmakoloģijas asociācijas šizofrēnijas ārstēšanas vadlīnijām [14] ap 25% pirmās psihozes pacientu klīniskā aina atbilst bipolāro traucējumu vai psihotiskas depresijas klīniskajiem kritērijiem, 30–40% pacientu pirmā psihoze atbilst šizofrēnijas kritērijiem. Šizofrēnijas norises veids un individuālās klīniskās īpatnības nostabilizējas apmēram divu gadu periodā.

7. Šizofrēniskā spektra traucējumi pēc SSK-10^[13]

Paranoīdā šizofrēnija F20.0_

Biežāk diagnosticētā šizofrēnijas forma. Laika kritērijs: simptomu ilgums – mēnesis. Klīniskajā ainā uzliesmojuma struktūrā dominē pozitīvie simptomi: paranoīdie (attiecību, vajāšanas, iedarbības) murgi; draudošas, pavēlošas verbālās pseidohalucinācijas, psihiskie automātismi (izvērsti vai atsevišķu simptomu veidā), retāk ožas vai garšas halucinācijas. Primāra negatīvā simptomātika paranoīdās šizofrēnijas gadījumā ir iespējama, tomēr biežāk negatīvās simptomātikas intensitāte pieaug ar katru uzliesmojumu. Nepārtrauktas norises paranoīdās šizofrēnijas gadījumā ārstēšanas rezultātā izdodas vienīgi samazināt pozitīvo simptomu intensitāti, bet neizdodas pilnībā panākt atveseļošanos, kāda raksturīga epizodiskas norises pacientiem.

Hebefrēnā šizofrēnija F20.1_

Laika kritērijs – mēnesis, tomēr diagnozes precizēšanai bieži nepieciešams ilgāks klīniskās novērošanas periods. Hebefrēno šizofrēniju raksturo neadekvāts, tukšs, mulķīgi pacilāts noskaņojums, ko pavadā manierīgums, grimasēšana, haotisks uzbudinājums. Murgu idejas ir fragmentāras, nesistematizētas, uztveres traucējumi – īslaicīgi. Kontaktu ar pacientu būtiski traucē saraustīta, dezorganizēta domāšana un runa. Hebefrēnās šizofrēnijas pacientiem raksturīga strauja negatīvās simptomātikas attīstība un darbnespēja. Norise biežāk nepārtraukta, tomēr iespējams slimības sākums ar epizodisku norisi.

Katatonā šizofrēnija F20.2_

Laika kritērijs – mēnesis. Katatono šizofrēniju raksturo smagi gribas un kustību sfēras traucējumi – katatonija. Katatons stupors – pazemināta/iztrūkst atbildes reakcija uz

ārējiem stimuliem; mutisms, negativisms, muskuļu rigiditāte, vaska lokanība. Katatons uzbudinājums – bezmērķīga, stereotipa, neprognozējama, nekorīgējama motora aktivitāte. Iespējami arī citi pozitīvie simptomi, tomēr tie nenosaka stāvokļa smagumu, katram uzliesmojumam seko strauja negatīvās simptomātikas attīstība un straujš darbības zudums. Oneiroīdās katatonijas (apziņa aptumšota) variants norāda uz tendenci remitēt, bet lucīdās katatonijas („tukša” apziņa) gadījumā – uz tendenci traucējumiem ielīgt.

Pēdējās desmitgades pētījumi arvien biežāk norāda uz katatonijas saistību ar neiroloģisku patoloģiju, piemēram, ar autoimūnu encefalītu (*anti-N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) receptoru encefalīts). Katatonu traucējumu gadījumā ieteicams veikt lumbālpunkciju (piemēram, anti-NMDA antivielu noteikšanai) un kodolmagnētiskās rezonanses tomogrāfiju, lai izslēgtu autoimūna encefalīta diferenciāldiagnozi, kuras gadījumā ārstēšanā nozīmējama plazmaforēze, steroidi vai imunoterapijas līdzekļi [15].

Nediferencētā šizofrēnija F20.3_

Laika kritērijs – mēnesis. Pacienta klīniskajā ainā ir polimorfa pozitīvā un negatīvā simptomātika, kas apgrūtina precizēt kādu no iepriekš minētajām šizofrēnijas formām. Norise biežāk epizodiska, ar straujāku negatīvās simptomātikas attīstību, ar pseidoneiroisku un pseidopsihopātisku traucējumu klātbūtni. Bieži diagnostiku apgrūtina atkarības vielu ietekme uz pacienta personību un psihotiskajiem simptomiem.

Postšizofrēniskā depresija F20.4_

Pacientam gada laikā bijis izvērstš šizofrēnijas uzliesmojums, kas sekmīgi kupēts. Pozitīvie šizofrēnijas simptomi nav raksturīgi. Pacienta sūdzībās un objektīvajā ainā prevalē depresijas simptomi (atbilstoši SSK-10 depresijas epizodes kritērijiem F32) ar adinamiju. Depresijas sindroms var būt gan kā sindroms citas šizofrēnijas formas ietvaros, gan kā reakcija uz nespēju atgriezties iepriekšējā sociālās funkcionēšanas līmenī un uz stigmatizāciju. Postšizofrēniskā depresija ir saistīta ar paaugstinātu pašnāvības risku, īpaši pirmajā saslimšanas gadā.

Reziduālā šizofrēnija F20.5_

Reziduālās šizofrēnijas pacientam dzīves anamnēzē bijusi šizofrēnijas epizode, bet pēdējā gada laikā pieaug šizofrēnijas negatīvā simptomātika un sociāla dezadaptācija. Nav konstatējami vai ir vienīgi atsevišķi reziduāli pozitīvie simptomi. Bieži raksturīga pazemināta darbība.

Vienkāršā šizofrēnija F20.6_

Laika kritērijs: traucējumu ilgums lielāks par gadu. Vienkāršās šizofrēnijas pacientam lēni, pakāpeniski pieaug šizofrēnijas negatīvā simptomātika, sociāla autizācija un dezadaptācija, uzvedības un interešu dīvainības. Bieži diagnostiku apgrūtina alkohola un narkotisko vielu pārmērīgi kaitējoša lietošana un atkarība. Bieži raksturīga pazemināta darbība.

Šizoafektīvie traucējumi F25.__

Šizoafektīvie traucējumi ir endogēni psihotiski traucējumi ar labvēlīgu prognozi un lēnu negatīvās simptomātikas attīstību.

Kliniski šizoafektīvajiem traucējumiem var būt [16]:

- afektodominantais variants (ar tēlainiem murgiem, inscenēšanas murgiem, zīmreģu murgiem);
- šizodominantais variants (ar Kandinska–Klerambo sindromu);
- pacientam var būt arī uzliesmojumi ar tikai afektīvu simptomātiku.

Laika kritērijs ir divas nedēļas. Raksturīga vienlaicīga šizofrēnijas un afektīvo simptomu attīstība. Stāvokļa smagumu un hospitalizācijas nepieciešamību biežāk nosaka šizofrēnijai raksturīgie pozitīvie simptomi.

Šizoafektīvos traucējumus saskaņā ar SSK-10 iedala:

- Šizoafektīvie traucējumi, maniakālais tips F25.0:
 - paaugstināts garastāvoklis ar sevis pārvērtēšanas idejām vai mēreni paaugstināts garastāvoklis ar palielinātu aizkaitināmību vai uzbudinājums ar agresīvu uzvedību (F30.1 vai F31.1);
 - viens vai divi šizofrēnijas pamatsimptomi.
- Šizoafektīvie traucējumi, depresīvais tips F25.1:
 - izteikta depresija, kas ietver vismaz divus depresijas pamatsimptomus, vai depresīva uzvedība, kas aprakstīta SSK-10 depresijas sadaļā (F32.1 vai F32.2);
 - vismaz divi šizofrēnijas pamatsimptomi ar depresīvu nokrāsu.
- Šizoafektīvie traucējumi, jauktais tips F25.2:
 - viens vai divi šizofrēnijas pamatsimptomi;
 - depresīvi vai maniakāli simptomi (F31.6).

Akūti psihotiski traucējumi F23.__

Diagnosticā kategorija biežāk piemērojama pacientiem, kuriem ir pirmreizēja psihoze, kā arī, ja nav pietiekams traucējumu ilgums šizofrēnijas diagnozei. Akūtus psihotiskus traucējumus raksturo akūti sākušies uztveres traucējumi, afektīvi piesātinātas murgu idejas, nesaprotama vai saraustīta runa vai šo traucējumu kombinācija. Pacientam var būt tranzitors apjukums, apziņas traucējumi, uzmanības un koncentrēšanās traucējumi.

- Akūtu psihotisku traucējumu sākumu var iedalīt – pēkšņos (līdz 48 stundām) un akūtos (līdz 2 nedēļām).
- Akūti psihotiski traucējumi var būt vai nebūt saistīti ar stresa situāciju divu nedēļu periodā pirms traucējumu sākuma.

Akūtu psihotisku traucējumu viennozīmīga saistība ar šizofrēniju ir diskutabla. Šajā grupā var tikt iekļautas arī psihozes, kurām ir multifaktoriāli cēloņi – piemēram, psihoaktīvu vielu reibums, neiroloģiskas saslimšanas (encefalīti), endokrinoloģiskas saslimšanas (hipertireoze), pēcdzemdību psihozes u. c. Turpmāku piederību šizofrēnijai biežāk parāda traucējumu patomorfoze dinamikā.

Akūtu psihotisku traucējumu varianti:

■ F23.0 Akūti polimorfī psihotiski traucējumi bez šizofrēnijas simptomiem:

- simptomātika strauji mainīga laikā un pēc intensitātes;
- emocionāls apmulsums, strauja emocionālā stāvokļa maiņa no laimes sajūtas un ekstāzes līdz masīvai trauksmei un disforijai;
- apjukums, cilvēku un vietu aplama atpazīšana;
- psihomotorās aktivitātes intensitātes pacēlumi un kritumi;
- kopējais traucējumu ilgums nepārsniedz trīs mēnešus.

■ F23.1 Akūti polimorfī psihotiski traucējumi ar šizofrēnijas simptomiem:

- traucējumi kā F23.0;
- papildus viens vai vairāki šizofrēnijai raksturīgie pozitīvie simptomi;
- traucējumu ilgums – līdz mēnesim.

■ F23.2 Akūti šizofrēnijai līdzīgi traucējumi

- simptomātika strauji mainīga laikā un pēc intensitātes;
- papildus jebkuri šizofrēnijai raksturīgie pozitīvie vai negatīvie simptomi;
- traucējumu ilgums – līdz mēnesim.

7. 1 Šizofrēnijas norises veidi pēc SSK-10

Klīniskajā praksē norises veidi ir attiecināmi uz paranoīdu un nediferencētu šizofrēniju. Katatonas un hebefrēnas šizofrēnijas norise visbiežāk ir nepārtraukta, reti epizodiska ar progresējošu negatīvo simptomātiku. Vienkāršās un reziduālās šizofrēnijas norise ir nepārtraukta.

- F 20_0 nepārtraukta (visā novērošanas laikā nav remisijas pozitīvajā simptomātikā).
- F 20_1 epizodiska ar pieaugošu reziduālu simptomātiku (negatīvās simptomātikas pieaugums starp psihotiskām epizodēm).
- F 20_2 epizodiska ar stabilu reziduālu simptomātiku (nemainīga negatīvā simptomātika starp uzliesmojumiem).
- F 20_3 epizodiska remitējoša (pilna remisija starp uzliesmojumiem).
- F 20_4 nepilna remisija.
- F 20_5 pilna remisija.
- F 20_9 novērošanas laiks mazāks par gadu.

7.2 Šizofrēnijas diferenciālā diagnoze:

- akūti polimorfi un tranzitori psihotiski traucējumi (iespējams, pirmā šizofrēnijas epizode);
- šizoafektīvie traucējumi;
- obsesīvi kompulsīvie traucējumi;
- uzvedības traucējumi, psihotiski traucējumi, vēlīni kognitīvi un personības traucējumi, kas saistīti ar psihoaktīvu vielu lietošanu;
- psihotiski traucējumi organiska CNS bojājuma dēļ (neiroloģiskas saslimšanas, sistēmaslimšanas, cerebrālās asinsrites traucējumi u. c.);
- citas murgu psihozes – persistējoši murgi, inducēti murgi;
- smagas afektīvas psihozes ar garstāvoklim atbilstošiem vai neatbilstošiem psihotiskiem traucējumiem;
- autiska spektra traucējumi;
- specifisku personības traucējumu dekompensācija;
- simulācija.

8. Prognoze šizofrēnijas pacientiem

8.1 Labvēlīga prognoze šizofrēnijas pacientiem [4, 10, 17]:

- akūts sākums (līdz mēnesim);
- lielāks vecums, kad novēro pirmo psihozi (noformējusies personība, iegūta profesija);
- laulība;
- dzimums – sieviete;
- izteikti afektīvie simptomi, agresivitāte, trauksme;
- apziņas traucējumi un apjukums psihozes kulminācijā;
- fāziska (epizodiska) slimības norise;
- ģimenes anamnēzē afektīvi traucējumi;
- laba sociālā funkcionēšana pirms saslimšanas, sociāli aktīva personība;
- pietiekama kritika pēc uzliesmojuma.

8.2 Nelabvēlīga prognoze [4, 10, 17]:

- dzimums – vīrietis;
- perinatāls organisks CNS bojājums anamnēzē;
- strukturālas pārmaiņas galvas smadzenēs kodolmagnētiskās rezonanses tomogrāfijas atradē (piemēram, palielināti ventrikuli u. c.);
- ļoti intensīvas halucinācijas un murgi;
- kognitīvie traucējumi;
- ilgstoša psihoze pirms ārstēšanas;
- slikta funkcionēšana pirms stacionēšanas;
- ekstrapiramidālo traucējumu (EPS) strauja attīstība pie mazām antipsihotīku devām.

9. Pacienta izvērtēšana

- Būtiskākie anamnēzes dati:
 - pārmantotība (psihiski traucējumi pirmās, otrās pakāpes un attālākiem radniekiem, narkoloģiski, neiroloģiski traucējumi tuviem radniekiem);
 - psihomotorā attīstība un prasmju veidošanās agrīnā, pirmsskolas, skolas vecumā, pubertātes īpatnības, izglītība un darba gaitas;
 - sociālais stāvoklis (dzīves apstākļi, pienākumi un atbildība ikdienā, brīvā laika pavadīšanas veidi), ekonomiskais statuss;
 - psihosociālā izvērtēšana (piemēram, sociālās aktivitātes, attiecības, psiho-traumējošas situācijas anamnēzē);
 - prodroma pazīmes, psihisko traucējumu attīstība un ilgums;
 - alkohola un psihoaktīvu vielu lietošanas paradumi; medikamentu, tajā skaitā bezrecepšu medikamentu, lietošana.
- Psihiatriska izvērtēšana (psihiskā stāvokļa novērtējums, tajā skaitā paškaitējuma risks, citus apdraudošas uzvedības risks).
- Somatiskā stāvokļa izvērtēšana un izmeklēšana (ĶMI, smēķēšana, fiziskā aktivitāte, seksuālā veselība).
- Klīniskā sindroma noteikšana (halucinators, paranoīds, psihopatoīds u. c.).

Ieteicamie izmeklējumi hospitalizētam pacientam:

- asins aina;
- EKG (QT intervāls, ritma traucējumi);
- aknu fermenti, elektrolīti serumā, glikoze, nieru funkciju rādītāji;
- vairogdziedzera hormoni, sifilisa serodiagnostika;
- urīna toksikoloģija uz atkarības vielām, ja nepieciešams;
- C hepatīta testi, CIV tests;
- EEG;
- DT vai KMR (ieteicamāk) pie atipiskas psihozes klīniskās ainas;
- pirmreizējam pacientam – psihologa konsultācija (psihodiagnostika).

10. Dažādu speciālistu loma šizofrēnijas pacienta ārstēšanā

Šizofrēnijas diagnostikā, ārstēšanā visos etapos, kā arī sociālo jautājumu plānošanā noteicošā loma ir sertificētam psihiatram. Tomēr arī citiem speciālistiem ir nozīmīga vieta šizofrēnijas difdiagnostikas procesā (neirologs, internists, klīniskais psihologs, EEG speciālists u. c.), kā arī ārstēšanas un rehabilitācijas procesā (garīgās veselības aprūpes māsas, ergoterapeiti, rehabilitologi, mākslu terapeiti u. c.). Pieaugoša loma ir sociālajiem darbiniekiem, jo aizvien komplicētāka ir sociālo un juridisko jautājumu risināšana,

turklāt visu laiku parādās jauni sociālie pakalpojumi pacientiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem (dienas centri, grupu dzīvokļi u. c.).

Ģimenes ārsts bieži ir pirmais speciālists, pie kura konsultējas (pre) psihotisks pacients – būtiski ir agrīni atpazīt psihotiskus simptomus un sabiedriski bīstamas uzvedības riskus, lai pacientu laikus un motivēti sūtītu uz konsultāciju pie psihiatra vai organizētu neatliekamu hospitalizāciju [6]. Pastiprināta uzmanība jāpievērš pacientiem, kuru tuvinieki slimo ar šizofrēniju, kā arī pacientiem, kuri lieto psihoaktīvas vielas (kanabinoīdus, amfetāminus). Pēc ārstēšanās psihiatriskā stacionārā vai ambulatori pie psihiatra jāturpina ordinēt psihiatra nozīmētie balstterapijas medikamenti un jāpiedalās pacienta sociālo jautājumu risināšanā sadarbībā ar Sociālo dienestu.

Ģimenes ārstam nekavējoties jākorrigē vai jāatceļ nozīmētā balstterapija, ja pacientam:

- ir būtiski EPS simptomi (akūta distonija, tremors, bradikinēzija, akatīzija, vēlinās diskīnēzijas u. c.);
- pacientam attīstās NMS (nekavējoties jāhospitalizē);
- ir somatiskas komplikācijas – sirds ritma traucējumi, čūlas saasinājums, metabolā sindroma attīstība u. c.;
- attīstās alerģiska reakcija uz nozīmētajiem medikamentiem vai individuāla nepanesība.

11. Klīniskās rekomendācijas šizofrēnijas ārstēšanā

Šizofrēnijas ārstēšanas dimensijas:

1. Ārstēšana ar medikamentiem.
2. Psihoterapija (atbalsta, izglītojoša, kognitīvi biheiviorāla).
3. Ergoterapija, sociālo iemaņu atjaunošana.
4. Ģimenes izglītošana un sociālo jautājumu risināšana (sociālo prasmju treniņi, atbalsta grupas).

11.1 Ārstēšanas mērķi un taktika pacientam ar akūtu šizofrēnijas uzliesmojumu [4, 5, 6, 14]:

- Mazināt psihozes akūtos simptomus un ar tiem saistītos traucējumus (ažītāciju, agresiju, negatīvo simptomātiku, afektīvos simptomus).
- Novērst apdraudējumu un koriģēt uzvedības traucējumus.
- Izvērtēt nepieciešamību pacientu **stacionēt**:
 - 1) slēgta tipa psihiatriskajā stacionārā (nodaļā), ja ir:

- augsts pašnāvības risks;
- apkārtējos cilvēkus apdraudoša uzvedība vai homicīdas rīcības risks psihotisko vai negatīvo simptomu iespaidā;
- pacienta uzvedība psihotisko pārdzīvojumu iespaidā rada būtisku risku zaudēt darbu, ģimeni, stāvokli sabiedrībā;
- izteikti psihotiski, depresīvi, maniakāli traucējumi;
- katatons stupors vai uzbudinājums;
- nonākšana bezpalīdzīgā stāvoklī šizofrēnijas pozitīvo vai negatīvo simptomu dēļ;
- nepieciešamība būtiski mainīt antipsihotisko terapiju, ja ambulatori to veikt nav iespējams.
- Saskaņā ar Ārstniecības likuma [18] 67. pantu pacients savu piekrišanu stacionārai ārstēšanai apstiprina ar rakstveida piekrišanu (parakstu). Pacienta ārstēšanu stacionārā pret pacienta gribu (neatliekamības kārtā) Latvijā reglamentē Ārstniecības likuma 68. pants.

2) atvērtā tipa psihiatriskajā stacionārā (nodaļā), ja ir:

- nepietiekama līdzestība nozīmētajai terapijai ambulatori;
 - nepieciešama medikamentu pielāgošana, kas nav veicama ambulatori;
 - mēreni izteikti psihotiski, depresīvi, maniakāli traucējumi.
- Pielietot i/m medikamentus, bet iespējami ātri nomainīt tos uz orāli lietojamiem medikamentiem.
 - Uzsvārs uz aprūpi, labvēlīgu un atbalstošu terapeitisku vidi ārstēšanās laikā.
 - Formulēt īstermiņa un ilgtermiņa plānu terapijā.
 - Izvērtēt faktorus, kas varēja provocēt atkārtotu uzliesmojumu.
 - Sekmēt iespējami ātru pacienta atgriešanos viņa labākajā sociālās funkcionēšanas līmenī.
 - Veidot sadarbību ar pacienta ģimeni.
 - Sekmēt pacienta iesaistišanos ambulatorajā aprūpē pēc izrakstīšanās no stacionāra.
 - Ierobežot vai pārtraukt smēķēšanu, jo smēķēšana (nikotīns) var nelabvēlīgi iespaidot medikamentu efektivitāti.

11. 1. 1 Ieteikumi, sākot terapiju šizofrēnijas pirmās epizodes pacientiem [4, 5, 6, 14, 19]:

- Priekšroka AAP – mazāk blakņu, kā arī AAP nozīmēšana pirmreizējas psihozes pacientiem var samazināt strukturālās pārmaiņas galvas smadzenēs, kas ir saistītas ar neirotoksiskiem faktoriem psihozes laikā.
- Lietojami arī TAP, bet zemākajā efektīvajā devā, nodrošinot EPS kontroli.
- Pirmreizējas psihozes pacienti ir jutīgāki pret antipsihotīku terapiju – terapeitisku efektu var panākt ar mazākām medikamentu devām, bet pie mazākām devām arī var attīstīties ekstrapiramidālas, metabolas u. c. blaknes.
- Ieteicams nozīmēt perorālus medikamentus, ja pacients ir līdzestīgs, antipsihotiskais medikaments jāizraugās, iespēju robežās izvēli pārrunājot ar pacientu; pacients būtu jāizglīto gan par medikamenta darbību un terapijas ieguvumu, gan par izvēlēto antipsihotisko medikamentu iespējamām blaknēm.

- Antipsihotisko līdzekli vēlams sākt ar mazu devu, pakāpeniski to paaugstinot. Optimālu medikamenta devu ieteicams lietot 4–6 nedēļas. Devas paaugstināšanas laikā jāvērtē simptomu izmaiņas, blakusparādības, līdzestība medikamenta lietošanā, somatiskais stāvoklis (svara izmaiņas, asinsspiediens, EKG, klīniskās analīzes).
- Rekomendējami BDZ, uzsākot terapiju ar AP, uzvedības traucējumu, aiztācības un miega traucējumu korekcijai.
- Pacientam, kas atsakās no medikamentu lietošanas, var ieteikt kognitīvi biheiviorālo terapiju, tomēr nav pietiekamu pozitīvu datu par šīs metodes efektivitāti, ja pacients nelieto antipsihotiskus.

Saskaņā ar NICE vadlīnijām terapija ar antipsihotiskajiem medikamentiem pēc pirmās psihozes jātūrpina vismaz 12 mēnešus vai ilgāk – līdz brīdim, kad pacienta stāvoklis pilnībā stabilizējas.

Pirmās epizodes ārstēšana biežāk ir sekmīga, 70% pacientu izdodas panākt pilnu remisiju 3–4 mēnešu laikā, vairāk nekā 80% pacientu – gada laikā [17].

11. 1. 2 Antipsihotiķu izvēle šizofrēnijas pirmās epizodes pacientiem ^[5] balstās galvenokārt uz atipisko antipsihotiķu labvēlīgu blakņu profilu – t. i., pazemināts EPS risks, īpaši – vēlino diskinēziju risks. Kopumā antipsihotiskais efekts ir līdzvērtīgs tipiskajiem un atipiskajiem antipsihotiķiem, tomēr metaanalīzes liecina, ka atipiskie antipsihotiķi ir efektīvāki attiecībā uz negatīvajiem, afektīvajiem simptomiem. Atipisko antipsihotiķu lietošana bieži ir saistīta ar paaugstinātu metabolo traucējumu risku. Kopumā ieteicams terapiju sākt ar atipiskajiem antipsihotiķiem, izņemot klozapīnu, kas nav ieteicams agranulocitozes riska dēļ. Terapija ar antipsihotiķiem sākama iespējami ātrāk – jo īsāks neārstētas psihozes laiks, jo labāks terapijas efekts un prognoze pirmās epizodes pacientam.

Uz pierādījumiem balstīta antipsihotiķu izvēle pirmās epizodes pacientiem [5]

Antipsihotiķis	Pierādījumu līmenis	Lietošanas drošības līmenis
Olanzapīns	A	1
Quetiapīns	A	1
Risperidons	A	1
Clozapīns	A	2 (neiesaka agranulocitozes riska dēļ)
Haloperidols	A	2 (augsts EPS risks)
Amisulprīds	B	2
Aripiprazols	B	2
Ziprasidons	B	2
Asenapīns, loperidons, paliperidons, lurasidons, sertindols, zotepīns	F – iespējams, efektīvi pirmās epizodes pacientiem, bet nav pietiekamu klīnisko pētījumu datu šīs grupas pacientiem	

Ārstēšanā lietoto ieteikumu pierādījuma līmeņi:

A līmenis – pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze

B līmenis – pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)

C līmenis – pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)

D līmenis – nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums

F līmenis – nav atbilstošu pētījumu, kas apliecina medikamenta efektivitāti vai neefektivitāti

Lietošanas drošības līmenis:

1 – A efektivitātes līmenis un laba ārstēšanas risku / ieguvumu attiecība

2 – A efektivitātes līmenis un mēreni laba ārstēšanas risku / ieguvumu attiecība

3 – B pierādījumu līmenis

4 – C pierādījumu līmenis

5 – D pierādījumu līmenis

11.1. 3 Šizofrēnijas pirmā uzliesmojuma farmakoloģiskās ārstēšanas algoritms [4, 5, 6, 14, 19, 20, 21]

■ 1. izvēle:

Viens no atipiskajiem antipsihotīkiem (Tabl. Risperidoni 4–6 mg vai perorālais šķīdums (1mg/1ml), Tabl. Olanzapini 10–20 mg (per os vai inj.), Tabl. Quetiapini 400–800 mg, Tabl. Amisulpridi 600–800 mg vai perorālais šķīdums (100 mg/1ml), Tabl. Ziprasidoni 120–160 mg (injekcijās 20 mg i/m 2–3 x dienā), Tabl. Aripiprazoli 15–30 mg. Devas jātitrē un jāpiemēro individuāli.

vai

Tipiskais antipsihotīks: Tabl. Haloperidoli 5 (līdz 10) mg devā.

Terapiju uzsākot, AP ieteicami monoterapijā. Antipsihotisko efektu AP izvērtēt (7) 14.–28. dienā pēc terapijas sākšanas.

Psihomotora uzbudinājuma gadījumā akūtā psihiatrijas nodaļā medikamentu ievadīšana ieteicama i/m, papildus nozīmējot Sol. Diazepamī 0,5% – 4–8 ml/dienā un/vai Sol. Cisordinol–Acutard 50–150 mg i/m reizi 2–3 dienās.

Akūta psihotiska stāvokļa terapijā var tikt nozīmētas atipisko antipsihotīku injekcijas: Ziprasidon (Zeldox) 20 mg i/m injekcijas vai Olanzapin (Zyprexa) 10 mg i/m (izvairīties no kombinēšanas ar diazepamī i/m), vai Aripiprazol (Abilify) 9.75 mg/1,3 ml i/m injekcijas. Atipisko antipsihotīku injekcijas retāk izraisa EPS nekā haloperidols injekcijās.

Pacienta kustību ierobežošana un fiksācija veicama tikai izņēmuma gadījumos likumdošanā noteiktajā kārtībā.

■ 2. izvēle:

- 2a – terapija daļēji efektīva – paaugstināt AP devu vai pievienot TAP, titrējot tā devu;
- 2b – terapija neefektīva – mainīt uz citu AAP (izvērtēt Tabl. Sertindoli nozīmēšanas iespēju 12–16 mg) vai TAP, gaidīt efektu 2–4 (6) nedēļas.

■ 3. izvēle:

- 3a – terapija neefektīva, antipsihotika devu optimizācija nedod uzlabojumu – mainīt uz citu TAP vai AAP, gaidīt efektu 2–4 nedēļas;
- 3b – terapija daļēji efektīva – paaugstināt AP devu vai pievienot TAP, titrējot tā devu, gaidīt efektu 2–4 (6) nedēļas.

- 4. izvēle: terapija neefektīva – mainīt uz Tabl. Clozapini (50–300 mg) vai kombinēt antipsihotiskus, efektu vērtēt pēc (2)–4–6 nedēļām.

Ja terapija efektīva – turpināt 3–6 (12) mēnešus, monitorējot psihisko traucējumu klīnisko dinamiku, pacienta līdzestību un nevēlamās blaknes.

Izvērtēt ilgas darbības (depo) antipsihotiku nozīmēšanas iespēju. Pirmās (otrās, trešās) epizodes pacientiem priekšroka dodama atipisko antipsihotiku ilgas darbības injekcijām, kurām ir gan labs antipsihotiskais efekts, gan labvēlīgāks blakņu profils (Risperidon (Rispolept Consta) Flak. 25 mg, 37,5 mg, 50 mg; Paliperidon (Xeplion) Flak. 50 mg, 75 mg, 100 mg; Olanzapin (Zypadhera) Flak. 210 mg, 300 mg, 405 mg; Aripiprazol (Abilify Maintena) Flak. 400 mg.)

Ja novēro blaknes

- EPS (akūta distonija, neiroleptiskais parkinsonisms, akatīzija) – jāpievieno antiholinergiski medikamenti – Tabl. Trihexiphenidyli (Cyclodol, Parcopan), Tabl. Biperideni (Akineton) 6–8 mg/dienā vai Sol. Akinetoni 0,5% –1 ml i/m, īslaicīgi kombinējot ar benzodiazepīniem (p/o vai i/m) vai propranololu, jāsamazina antipsihotika deva vai tas jāmaina uz citu, vai jāatceļ antipsihotīki.
- Tardīvās diskīnēzijas gadījumā – benzodiazepīni (diazepams, klonazepams) + antiholinergiski medikamenti.
- NMS gadījumā jāatceļ AP; intensīva dezintoksikācija un simptomātiska terapija, pārvešana uz intensīvās terapijas nodaļu.

Ja nepietiekama līdzestība

- Jāprecizē zemās līdzestības iemesli, iespēju robežās tie jānovērš.
- Psihoedukācija un atbalsta psihoterapija.
- Jāuzlabo sadarbība ar pacienta tuviniekiem, ģimeni.
- Jākorrigē traucējošās medikamentu blaknes.
- Jāmaina, jāvienkāršo nozīmēto medikamentu shēma.
- Ilgas darbības (depo) injekciju nozīmēšana:

Ilgas darbības tipisko antipsihotiku injekcijas:

Sol. Fluphenazin depo (Moditen depo)	Amp.1 ml=25 mg
Sol. Haloperidoli decanoatis	Amp.1 ml=50 mg
Sol. Fluanxol depo (Flupentixol)	Amp.1 ml=20 mg
Sol. Cisordinol depo (Zuclopenthixol)	Amp.1 ml=200 mg

Ilgas darbības atipisko antipsihotiku injekcijas:

Risperidon (Rispolept Consta)	Flak. 25 mg, 37,5 mg, 50 mg
Paliperidon (Xeplion)	Flak. 50 mg, 75 mg, 100 mg
Olanzapin (Zypadhera)	Flak. 210 mg, 300 mg, 405 mg
Aripiprazol (Abilify Maintena)	Flak. 400 mg

11.2 Atkārtotu šizofrēnijas uzliesmojumu ārstēšana

Ārstējot atkārtotu šizofrēnijas uzliesmojumu, jārēķinās ar to, ka ir grūtāk vai neiespējami panākt pilnu remisiju, atkārtota šizofrēnijas uzliesmojuma pacientiem ir paaugstināts sabiedriski bīstamas uzvedības risks un iespējama rezistence pret iepriekš lietotiem medikamentiem, to dēļ. Pastiprinās negatīvā simptomātika, pacientam arvien grūtāk ir atgriezties iepriekšējā funkcionēšanas līmenī, vērojama tendence pieaugt darbnespējai līdz pat vajadzībai izvērtēt invaliditātes nepieciešamību.

Nozīmējot medikamentus atkārtota šizofrēnijas uzliesmojuma pacientam, ieteicams ievērot monoterapijas principu, ja tas neizdodas – kombinēt iespējami maz antipsihotiku (bet nozīmēt tos terapeitiskās devās) vai arī kombinēt vairākus antipsihotikus īslaicīgi [14].

Ja medikamenti tiek nozīmēti neregulārai lietošanai („pēc vajadzības”) – regulāri jāseko līdzi to patēriņam un izrakstīšanas pamatotībai.

Atkārtota šizofrēnijas uzliesmojuma riska faktori:

- medikamentu lietošanas pārtraukšana;
- komorbīda psihoaktīvu vielu lietošana;
- reziduāli psihotiski traucējumi;
- sliktas terapeitiskās attiecības starp ārstu un pacientu;
- nepietiekama ģimenes iesaistīšanās ārstēšanas procesā kontekstā ar medikamentu neregulāru lietošanu;
- sadzīves stresori, konflikti ģimenē.

11. 2. 1 Ieteikumi, sākot terapiju atkārtotu šizofrēnijas epizožu pacientiem [4, 5, 6, 14, 19, 20]

- Pārrunājiet ar pacientu, kuram no antipsihotikiem viņš dod priekšroku, izvērtējiet šī medikamenta nozīmēšanu.
- Terapijas izvēli iespaido atkarības vielu lietošana, zema stresa tolerance, slikta līdzestība, nevēlamas medikamentu blaknes, simptomu atkārtota parādīšanās.
- Precizējiet AP balstterapiju, medikamentu panesību.
- Uzliesmojuma laikā pieļaujama straujāka AP devu titrēšana (līdz hlorpromazīna devas ekvivalentam 0,3–1,0), tomēr nav mērķtiecīga augstu antipsihotiku devu ievadīšana pirmajā terapijas dienā.
- Medikamentu devas jāpielāgo pakāpeniski, ņemot vērā antipsihotisko efektu un blaknes; augstas AP devas saistāmas ar augstu EPS risku.
- Nepieciešamības gadījumā jālieto benzodiazepīni.

Uz pierādījumiem balstīta antipsihotiku izvēle atkārtotu šizofrēnijas uzliesmojumu pacientiem [5]

Antipsihotīķis	Pierādījumu līmenis	Lietošanas drošības līmenis
Amisulprid	A	1
Asenapin	A	1 / 2 (šobrīd nav reģistrēts Eiropā šizofrēnijas ārstēšanai)
Aripiprazol	A	1
Clozapin	A	2 (neiesaka agranulocitozes riska dēļ)
Haloperidol	A	2 (augsts EPS risks)
Iloperidon	A	1 / 2 (šobrīd nav reģistrēts Eiropā šizofrēnijas ārstēšanai)
Olanzapin	A	1
Paliperidon	A	1
Quetiapin	A	1
Risperidon	A	1
Sertindol	A	1 / 2 (lietošanas drošība – 1, bet dažās valstīs ir ierobežojumi izrakstīšanai kardiovaskulāro risku dēļ)
Ziprasidon	A	1
Lurasidon	B	3
Zotepin	B	3

11. 2. 2 Šizofrēnijas atkārtota uzliesmojuma farmakoloģiskās ārstēšanas algoritms [4, 5, 6, 14, 19, 20, 21, 22]

■ 1. izvēle:

Viens no atipiskajiem antipsihotikiem (Tabl.Risperidoni 4–6 mg vai perorālais šķīdums (1mg/1ml), Tabl.Olanzapini 10–20 mg (per os vai inj.), Tabl.Quetiapini 400–800 mg, Tabl.Amisulpridi 600–800 mg vai perorālais šķīdums (100 mg/1ml), Tabl.Ziprasidoni 120–160 mg (injekcijās 20 mg i/m 2–3 x dienā), Tabl. Aripiprazoli 15–30 mg. Devas jātitrē un jāpiemēro individuāli.

vai

Tipiskais antipsihotīķis: Tabl. Haloperidoli 5 (līdz 10) mg devā.

Terapiju sākot, AP ieteicami monoterapijā. Antipsihotisko efektu AP izvērtēt (7.)–14.–28. dienā pēc terapijas sākšanas.

Psihomotora uzbudinājuma gadījumā (akūtā) psihiatrijas nodaļā medikamentu ievadīšana ieteicama i/m, papildus nozīmējot Sol. Diazepamī 0,5% – 4–8 ml/dienā un/vai Sol. Cisordinol–Acutard 50–150 mg i/m reizi 2–3 dienās.

Akūta psihotiska stāvokļa terapijā var tikt nozīmētas atipisko antipsihotiku injekcijas: Ziprasidon (Zeldox) 20 mg i/m injekcijas vai Olanzapin (Zyprexa) 10 mg i/m (izvairīties no kombinēšanas ar diazepamu i/m), vai Aripiprazol (Abilify) 9.75 mg/1,3 ml i/m injekcijas. Atipisko antipsihotiku injekcijas retāk izraisa EPS nekā haloperidols injekcijās.

Ažītācijas kontrolei var tikt nozīmēti arī hlorprotiksēns, levopromazīns – sekojot to iespējamām blaknēm.

Pacienta kustību ierobežošana un fiksācija veicama tikai izņēmuma gadījumos likumdošanā noteiktajā kārtībā.

■ 2. izvēle:

- 2a – terapija daļēji efektīva – paaugstināt lietotā AP devu vai pievienot otru antipsihotiku, titrējot tā devu;
- 2b – terapija neefektīva – mainīt pret citu AAP (izvērtēt) vai TAP, gaidīt efektu (2)–4–6 nedēļas. Izvērtēt depo antipsihotiku injekciju piemērotību (tipisko AP depo injekcijas kombinētā terapijā, atipisko AP ilgās darbības injekcijas monoterapijā).

■ 3. izvēle: terapija neefektīva – mainīt uz Tabl. Clozapini (100– 600 mg) vai kombinēt antipsihotikus, vai pievienot tipisko depo antipsihotiku injekcijas 4–6 nedēļas.

■ 4. terapeitiski rezistentā šizofrēnija (TRŠ) * – mainīt uz Tabl. Clozapini 100–900 mg/ dienā vai amisulprīdu ap 1000 mg dienā, vai kombinācijas ar diviem vai vairākiem antipsihotiskiem līdzekļiem vidējās un augstās devās, sekojot pacienta līdzestībai, blaknēm un ārstējot komorbīdus traucējumus. Ierobežotie pētījumu dati liecina par normotimiku efektivitāti kombinācijā ar antipsihotikiem TRŠ ārstēšanā.

- * terapeitiski rezistentā šizofrēnija – nav panākta būtiska psihopatoloģisko simptomu uzlabošanās un/vai citu simptomu uzlabošanās, ja pacients saņēmis divu dažādu grupu antipsihotikus (vismaz viens no tiem ir atipiskais antipsihotiks) pietiekamā devā vismaz 2–8 nedēļu periodā.

Ja terapija efektīva – turpināt medikamentus efektīvajā devā 1–2 mēnešus, tad devas mazināt līdz profilaktiskās terapijas devām. Turpināt profilaktisko terapiju 2–5 gadus vai

ilgāk. Monitorējot klinisko dinamiku, pacienta līdzestību, nevēlamās blaknes, komorbīdus miega traucējumus, trauksmi u. c.

Izvērtēt ilgas darbības (depo) antipsihotiķu nozīmēšanas iespēju (skatīt depo injekciju sarakstu pie pirmās epizodes ārstēšanas).

Ja novēro blaknes –

- skatīt pirmreizējas epizodes ārstēšanu;
- antiholīnērgisko medikamentu profilaktiska lietošana nav mērķtiecīga (var negatīvi iespaidot kognitīvos procesus), tomēr, ja pacientam novēro EPS blaknes, šo medikamentu devas un lietošanas ilgums vērtējams individuāli.

Biežāk sastopamās kļūdas šizofrēnijas ārstēšanā

- Klīniski nepamatota smago, Fenotiazīnu struktūras antipsihotiķu nozīmēšana maksimālās devās.
- Nepietiekami rūpīga blakusparādību un komplikāciju kontrole.
- Pārāk ilga ārstēšana ar antipsihotiķiem lielās devās, kad produktīvie simptomi jau reducējušies saistīti ar:
 - neiroleptisko depresiju;
 - neiroleptisko encefalopātiju;
 - paaugstinātu vēlīno diskinēziju risku;
 - apāto - abuliskās simptomātikas padziļināšanos;
 - terepeitisko attiecību trūkumu ar pacientu.

11.3 Šizofrēnijas pacientu ilgtermiņa ārstēšana (balstterapija)

Biežāk šizofrēnija ir hroniska saslimšana ar tendenci uz atkārtotiem paasinājumiem, bet aptuveni 30% pacientu novērojama šizofrēnijas nepārtraukta norise. Aptuveni 20% pacientu iespējama tikai viena šizofrēnijas kritērijiem atbilstoša slimības epizode dzīves laikā. Ir pierādījumi, ka ilgstoša balstterapija šizofrēnijas pacientiem ir pasargājošs faktors attiecībā uz atkārtotiem uzliesmojumiem [22].

Pirmās epizodes pacientiem tiek rekomendēts turpināt balstterapiju vismaz gadu (ticamība C4), bet atkārtotu epizožu pacientiem 2–5 gadus (ticamība C4). Ilgāka balstterapija ieteicama pacientiem, kuriem anamnēzē ir suicīda mēģinājums, epizodes ar agresīvu un vardarbīgu uzvedību, kā arī pacientiem ar biežiem uzliesmojumiem [22].

Balstterapijai ieteicams izmantot **ilgas darbības (depo) antipsihotiķu injekcijas**. Šiem medikamentiem ir gan priekšrocības (uzlabojas līdzestība, nav nepieciešams atgādināt par tabletēto medikamentu uzņemšanu, kopumā zemākas devas, neietekmē uzsūkšanās problēmas kuņģa un zarnu traktā, samazinās iespēja indēties vai pārdozēt medikamentus), gan ierobežojoši faktori (grūtāk koriģēt devu, grūtāk koriģēt blaknes, lokāla iekaisuma

iespēja injekcijas vietā). Gan tipisko, gan atipisko antipsihotiķu depo injekcijas, pierādījušas efektīvāti balstterapijas laikā (ticamība A1). Ir pozitīvi publikāciju dati par risperidona ilgas darbības injekciju efektīvāti gados vecu pirmās epizodes pacientu ārstēšanā [22]. Iegūti pozitīvi pētījuma dati par hospitalizācijas gadījumu skaita samazināšanu, lietojot aripiprazola ilgas darbības injekcijas, salīdzinot ar perorāliem antipsihotiķiem [23].

Papildu kritēriji pacientu grupai, kuriem būtu ieteicams nozīmēt ilgas darbības atipisko antipsihotiķu injekcijas:

- Pacientam ir šizofrēnijas diagnoze, saslimšanas ilgums nepārsniedz 10 gadu.
- Pacientam bijušas 2 vai 3 stacionēšanas psihiatriskajā stacionārā pēdējā gada laikā sakarā ar šizofrēniju, bet ambulatorā terapija nav efektīva.
- Tipisko antipsihotiķu terapija, tajā skaitā ilgas darbības tipisko antipsihotiķu injekcijas, ir neefektīva vai saistīta ar būtiskām blaknēm (ekstrapiramidālo sindromu, hipotensiju u. c.).
- Ilgstošas darbības atipisko antipsihotiķu injekcijas ir izvēles medikamenti.
- Pacients ir līdzestīgs vai daļēji līdzestīgs ambulatorajai terapijai, bet ir grūtības uzņemt perorālos medikamentus vairākas reizes dienā (sakarā ar mācībām vai darba režīmu).
- Ilgas darbības atipisko antipsihotiķu injekcijas ir pamatterapija (monoterapija) šizofrēnijas pacienta ārstēšanai.

Ieteicamās ilgas darbības injekciju devas un injekciju biežums [21, 22, 24]

	Injekciju intervāls (nedēļas)	Ieteicamā deva pirmās epizodes pacientiem	Ieteicamā deva atkārtotu epizožu pacientiem
Risperidone microspheres	2	25	25–50
Paliperidone palmitate	4	25–75	25–150
Olanzapine pamoate	2–4	150–210/2 ned. 300–405/4 ned.	150–210/2 ned. 300–405/4 ned.
Flupentixol decanoate	2–3	20–40	20–100
Fluphenazine decanoate	2–4	6.25–37.5	12.5–50
Haloperidol decanoate	4	50–100	100–200
Zuclopenthixol decanoate	2–4	100–200	200–400
Aripiprazol monohydrate	4	400	400

Balstterapijā ieteicams turpināt medikamentus, kuri tikuši nozīmēti akūtās ārstēšanas periodā: TAP haloperidols 5–15 mg (vai cits ekvivalentās devās, dienas deva), AAP: risperidons 2–6 mg (dienas deva), olanzapīns 10–20 mg, kvetiapīns 400–800 mg, amisulprīds 200–600 mg, ziprasidons 120–160 mg, aripiprazols 15–30 mg, sertindols 12–16 mg/dn. Iespēju robežās ieteicams ievērot monoterapijas principu.

Pacientam iepriekš vai pašreiz novēro **EPS**, akatīziju – jāpievieno antiholinerģiskie medikamenti un/vai benzodiazepīni kursu veidā. Pēc iespējas jāizvairās no nepārtrauktas benzodiazepīnu nozīmēšanas. Profilaktiska antiholinerģisko medikamentu nozīmēšana ir diskutabla. Ja iepriekš novērots EPS, tad šie medikamenti nozīmējami minimālajā efektīvajā devā, labāk kursa veidā. Pie vēlinām diskinēzijām nozīmēt nelielas benzodiazepīnu devas (klonazepāms, diazepāms) vai beta blokatorus (propranolols 30–90 mg dienā) vai pievienot antiholinerģiskos medikamentus (diskutabls efekts).

Ja pacientam tiek konstatēta **hiperprolaktinēmija**, ieteicams nozīmēt prolaktīnu saudzējošos antipsihotiskus – klopapīnu, kvetiapīnu, aripiprazolu vai Latvijā neregistrētos lurazidonu un iloperidonu. Hiperprolaktinēmijas korekcijai var tikt nozīmēti dopamīna agonisti – Bromkriptīns (1,25–2,5 mg 2–3 reizes dienā) vai otrās paaudzes dopamīna agonists Quinagolid (25, 50, 75 mikrogrami dienā), vai trešās paaudzes dopamīna agonists Cabergolin (0,25; 0,5; 1 mg). Nozīmējot dopamīna agonistus, jārēķinās ar iespējamu psihotisko traucējumu saasināšanos [25].

Garastāvokļa svārstību, biežu disforiju, kā arī ažitācijas korekcijai ieteicams terapijā pievienot normotīmiķus – karbamazepīnu, okskarbazepīnu, valproātu. Bet depresijas simptomu ārstēšanai – lamotrigīnu un/vai antidepresantus [22].

Par kognitīvo un depresīvo simptomu ārstēšanu ar antipsihotikiem pētījumu dati ir nepietiekami, tomēr ir dati, ka kopumā antipsihotīķi korigē neirokognitīvos un depresīvos traucējumus (ticamība B3). Atsevišķos pētījumos ir apstiprinājies, ka atipiskie antipsihotīķi ir efektīvāki par tipiskajiem (ticamība C4). Depresīvo traucējumu ārstēšanai šizofrēnijas pacientiem iesakāmi antidepresanti. Kopš 2014. gada sākuma Latvijā ir pieejams multimodālas iedarbības antidepresants Vortioxetine, kuram pierādīta efektivitāte gan depresijas simptomu mazināšanā, gan kognitīvo funkciju uzlabošanā [35]. Pacientiem ar agresiju terapijā ieteicams pievienot karbamazepīnu (ticamība C4) vai valproātu (ticamība D5) [21, 25].

Atkārtoti jāpārrunā ar pacientiem un viņu ģimenes locekļiem par riskiem, kas saistīti ar alkohola, nikotīna un citu psihoaktīvu vielu lietošanu [6].

Antipsihotiķu ieteicamās devas ilgtermiņa ārstēšanai (balstterapijai) [5, 22]

	Sākuma deva	Uzņemšanas reizes	Mērķa deva pirmajā epizodē (mg/dienā)	Mērķa deva atkārtotās epizodēs (mg/dienā)	Maksimālā deva
Haloperidol	1–10	(1)–2	1–4	3–15	30
Fluphenazīn	0.4–10	2–3	0.4–10	10–20	20–(40)
Flupenthixol*	2–10	1–3	2–10	10–20	60
Zuclopenthixol	2–50	1–3	2–10	25–50	75
Chlorpromazīn	50–150	2–4	300–500	300–1000	1000
Amisulprid	200	(1)–2	100–300	400–800	1200
Risperidon	<4		2–8		
Paliperidon**	3–6	1	3–9	3–12	12
Olanzapīn	5–10	1	5–15	5–20	20
Quetiapīn	50	2 / 1	300–600	400–750	750
Ziprasidon	40	2	40–80	80–160	160
Aripiprazol	5–15	1	15–(30)	15–30	30
Sertindol	4	1	12–20	12–24	24
Clozapīn***	25	2–(4)	100–250	300–800	900
Asenapīn **/****	5	1	5–10	5–20	20

* Latvijā Flupentixol (tabletes) nav reģistrēts šizofrēnijas ārstēšanai, indikācijas ir depresija ar nemieru, astēniju un aktivitātes trūkumu; hroniskas neirozes, psihosomatiski traucējumi. Sol. Fluanxol depo indikācija ir – uzturošā terapija šizofrēnijas vai citu psihožu gadījumos (informācija no zāļu apraksta)

** Nav pietiekamu pētījumu datu par efektivitāti pirmās šizofrēnijas epizodes ārstēšanā

*** Nav ieteicams pirmās epizodes pacientiem agranulocitozes riska dēļ

**** Eiropā nav reģistrēts šizofrēnijas ārstēšanai

11. 4 Psihoterapija šizofrēnijas ārstēšanā [2, 5, 6]

Psihoterapija netiek rekomendēta kā pamata metode šizofrēnijas ārstēšanā. Tomēr psihoterapijai ir būtiska loma pacienta atveseļošanās procesā pēc akūtas psihozes kupēšanas. Ieteicama ir kognitīvi biheiviorālā terapija, atbalsta, izglītojoša, ģimenes terapija. Nav ieteicama nekāda veida hipnoze un citas metodes, kuru pamatā ir suģestija, ieviešana transā u. c.

Kognitīvi biheiviorālā psihoterapija (KBT) ir visbiežāk izmantotā psihoterapijas metode šizofrēnijas pacientiem. Tās mērķis ir izglītēt pacientus (par slimības simptomiem, paasinājuma pirmajām pazīmēm, zāļu lietošanas nepieciešamību); palīdzēt pacientiem saskatīt saistību starp negatīvām, automātiskām domām un emocijām, rīcību; palīdzēt pacientiem strukturēt savu dienas režīmu, saplānot ikdienas aktivitātes; palīdzēt atpazīt dažādus simptomus (trauksme, nomāktība, apātija u. c.) un palīdzēt atrast veidus, kā ar šiem simptomiem vislabāk varētu tikt galā. KBT var notikt gan individuāli, gan grupā, kuru vienlaikus apmeklē pacienti ar līdzīgiem traucējumiem.

Atbalsta un izglītojošā psihoterapija. Šizofrēnijas pacientiem nepieciešams atbalsts un informācija par savu saslimšanu, lai labāk varētu izprast savas slimības simptomus, labāk tikt galā ar ikdienas aktivitātēm un spētu pieņemt saslimšanu, kas sabiedrībā izraisa stigmatizāciju.

Šizofrēnijas pacientu ģimenes locekļiem nepieciešams atbalsts un izglītošana, lai mazinātu stresu un izdegšanu un lai tuvinieki labāk un savlaicīgāk spētu atpazīt paasinājuma simptomus, tādējādi palīdzot izvairīties no hospitalizācijas. Atbalsts nepieciešams, lai pacientu ģimenes locekļi spētu labāk risināt problēmas, kas rodas ikdienas komunikācijā un sadzīvē ar cilvēku, kurš slimo ar šizofrēniju. Atbalsta terapija tuviniekiem palīdz mazināt viņu vainas izjūtu, dusmas un bezspēcību attiecībā pret ģimenes locekli, kurš slimo ar šizofrēniju. Terapija palīdz tuviniekiem, nezaudējot empātiju, iemācīties arī noteikt reālistiskus mērķus un izvirzīt reālistiskas prasības attiecībā pret ģimenes locekli, kurš slimo ar šizofrēniju. Tuviniekiem ir būtiski komunicēt ar cilvēkiem, kuri bijuši kontaktā ar šizofrēnijas slimniekiem, un veidot un apmeklēt atbalsta grupas, kur iespējams dalīties izjūtās un pieredzē.

12. Antipsihotiķu īss raksturojums

Pamatpreparāti, kurus lieto šizofrēnijas ārstēšanai, ir antipsihotiķi, bet simptomātiski tiek lietoti arī trankvilizatori, garastāvokļa stabilizatori, antidepresanti, kā arī blakņu mazināšanai – antiholīnērgiskie preparāti (triheksifenidils, biperidēns).

Mūsdienās antipsihotiķus pieņemts dalīt divās pamatgrupās:

- 1. Tipiskie jeb klasiskie antipsihotiķi (TAP):
 - fenotiazīna atvasinājumi (hlorpromazīns, triflazīns, flufenazīns);
 - butirofenona atvasinājumi (haloperidols, melperons);
 - tioksantēna atvasinājumi (ciklopentiksols, flupentiksols, hlorprotiksēns);
 - benzamīdi – sulpirīds.
- 2. Atipiskie antipsihotiķi (AAP) – dažādas ķīmiskās struktūras:
 - klopazīns (sintezēts 1960. gadā);
 - amisulprīds (pirmo reizi reģistrēts 1988. gadā);
 - risperidons (1993. gadā);
 - olanzapīns (1996. gadā);
 - sertindols (1996., 2007. gadā);
 - kvetiapīns (1997. gadā);
 - ziprasidons (2001. gadā);
 - aripiprazols (2002. gadā).

12. 1 Īss tipisko antipsihotīku apskats [21, 27, 28, 29, 30]

Hlorpromazīns – pirmais 1952. gadā sintezētais antipsihotīks. Hlorpromazīnam ir spēcīga, nediferencēta sedatīva un antipsihotiska iedarbība. Ir neselektīvs antagonisms uz visiem dopamīna receptoriem (īpaši hipotalāma un retikulārās formācijas rajonos), kā arī alfa-adrenoblokējošs, antiholīnērgisks, antihistamīna efekts. Hlorpromazīnam ir samērā (salīdzinot ar citiem TAP) neizteikts ekstrapiramidālais efekts. Hlorpromazīna blaknes ir akūta arteriāla hipotensija, ortostatisks kolapss, sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi. Hlorpromazīna ilgstoša lietošana lielās devās var izraisīt neiroleptisku depresiju, tardīvo diskīnēziju un encefalopātiju. Ar pacientiem jāpārrunā iespējama hlorpromazīna saistība ar pastiprinātu ādas fotosensitivitāti.

Haloperidols – pirmais butirofenona atvasinājums (sintezēts 1958. gadā). Preparātam ir spēcīgs antipsihotisks efekts, jo ir raksturīga liela afinitāte pret D_2 dopamīna receptoriem mezolimbiskajā sistēmā. Lietojot haloperidolu mazās devās, pateicoties D_4 receptoru presinaptiskai blokādei, tam piemīt viegla stimulējoša iedarbība. Lietojams šķīduma, tablešu veidā per os, i/m, i/v. Pieejama arī depo injekcijas forma. Biežākās haloperidola blaknes ir ekstrapiramidāli traucējumi – akūta distonija, neiroleptisks parkinsonisms, akatīzija.

Hlorprotiksēnam raksturīga vāja antipsihotiska, mērena sedatīva, anksiolītiska iedarbība. Piemērots pacientiem ar vielu atkarību trauksmes un miega traucējumu ilgtermiņa ārstēšanai. *Blaknes*: sedācija, miegainība.

Zuklopentiksols ieņem būtisku vietu šizofrēnijas spektra traucējumu ārstēšanā, jo ir pieejamas trīs medikamenta formas. Zuklopentiksola tabletes lieto šizofrēnijas un šizoafektīvo psihožu terapijai gan akūtā periodā, gan balstterapijai. Piemērots arī uzvedības traucējumu un disforijas traucējumu korekcijai, antipsihotiskais efekts ir mēreni izteikts. *Blaknes*: akatīzija un citi ekstrapiramidālie traucējumi.

Sol. Cisordinol–Acutard ir ātra sedatīva un mērena antipsihotiska iedarbība, šī ir īslaicīga depo injekcijas forma, darbības ilgums 48–72 stundas. Lieto akūtas šizoafektīvās psihozes, mānijas uzliesmojumos, kā arī psihomatora uzbudinājuma kupēšanai. Pieejama arī zuklopentiksola (Cisordinol Depot) ilgas darbības injekciju forma.

Flupentiksolam mazās devās (<3 mg/dienā) ir aktivizējoša, antidepresīva iedarbība, retāk tiek novērots anksiolītisks efekts. Lielās devās (3–40 mg) fluanksolam ir mērena antipsihotiska iedarbība. Kā antipsihotīks fluanksols tiek lietots reti.

Blaknes: reti neiroleptiskais parkinsonisms, sausums mutē, aizcietējumi, galaktoreja.

12. 2 Atipiskie antipsihotiķi

Pirmais atipiskais antipsihotiķis – klozapīns – sintezēts 1960. gadā. Tomēr tikai 80.–90. gados sākās atipisko antipsihotiķu (AAP) ēra. Šizofrēnijas terapijā tika piedāvāti jaunas paaudzes antipsihotiķi ar atšķirīgu ķīmisko struktūru un receptoru afinitātes profilu. AAP pozitīvi iespaido visas psihisko traucējumu sfēras, kuras ir skartas šizofrēnijas pacientiem, – gan pozitīvos, gan negatīvos simptomus, gan arī šizofrēnijas kognitīvos un afektīvos simptomus –, kas dod cerību jauniem pacientiem ārstēties saudzīgi, ilgāk saglabāt darbspēju un personību. Diemžēl arī šīs grupas antipsihotiķiem piemīt atsevišķi trūkumi.

Receptoru afinitātes efekti, kurus iespaido AAP [30, 31]

D ₂ antagonisms	Pozitīvo simptomu redukcija, EPS, endokrīnās blaknes
5-HT _{2A} antagonisms	Negatīvo simptomu redukcija, mazina EPS
Augsta 5-HT _{2A} /D ₂ afinitātes attiecība	Antipsihotisks efekts, zemāks EPS risks nekā izolēts D2 antagonisms
5-HT _{1A} agonisms	Antidepresīvs un anksiolītisks efekts, uzlabo kognitīvo sfēru, mazina EPS
5-HT _{1D} antagonisms	Antidepresīvs efekts
5-HT _{2C} antagonisms	Antidepresīvs efekts, sāta sajūtas regulācija
5-HT/NE selekt. atpakaļsaistes inh.	Antidepresīvs un anksiolītisks efekts
α ₁ antagonisms	Ortostatiska hipotensija
H ₁ antagonisms	Sedācija, svara pieaugums
M ₁ antagonisms	Antiholīnērgiskas blaknes, sausa mute, aizcietējumi, urinācijas aizture, neskaidra redze, kognitīvi traucējumi

Pacientu grupas, kam dodama priekšroka, nozīmējot atipiskos antipsihotiķus:

- pacienti ar somatisku patoloģiju, kuriem kontraindicēti tipiskie AP;
- pacienti, kuriem no tipiskajiem AP novērots izteikts neiroleptiskais sindroms:
 - EPS, akatīzija, vēlīnā diskinēzija, īpaši, ja anamnēzē ir malignais neiroleptiskais sindroms;
- pacienti ar pirmreizēju šizofrēnijas uzliesmojumu; gados jauni pacienti, kuri turpina mācības vai strādā;
- terapijai līdzestīgie pacienti;
- pacientiem, kam kliniskajā ainā dominē depresija (tajā skaitā neiroleptiskā depresija) vai kognitīvi simptomi;
- izņemot klozapīnu – nav ieteicams kā pirmā un otrā izvēle AAP relatīvi biežo blakņu dēļ: leukopēnija, agranulocitoze, paaugstināta krampju gatavība, svara pieaugums, hipotensija.

Antipsihotiķu efektivitātes pierādījumu līmeņi attiecībā uz primāro negatīvo simptomātiku un sekundāro negatīvo simptomātiku* [22]

Antipsihotiķis	Primārā negatīvā simptomātika Pierādījumu līmenis / rekomendāciju līmenis	Sekundārā negatīvā simptomātika Pierādījumu līmenis / rekomendāciju līmenis
Amisulprid	A / 1	A / 1
Asenapin	F / –	B / 3
Aripiprazol	C3 / 4	A / 1
Clozapin	C3 / 4	A / 1
Haloperidol	F / –	A / 1
Iloperidon	F / –	F / –
Olanzapin	A / 1	A / 1
Paliperidon	F / –	A / 1
Quetiapin	B / 3	A / 1
Risperidon	F / –	A / 1
Sertindol	F / –	A / 1/2
Ziprasidon	B / 3	A / 1
Zotepin	D / 5	A / 1

- * Sekundārā negatīvā simptomātika (biežāk sekas pēc psihotiskas simptomātikas) – sociāla atsvešināšanās psihotisku pārdzīvojumu dēļ, postpsihotiska depresija, sociāla norobežošanās

12. 2. 1 Atipisko antipsihotiķu īss raksturojums [21, 27, 28, 29, 30]

Risperidons

Risperidons ir dopamīna (D_1 , D_2 , D_3 , D_4), serotonīna (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), α_1 un α_2 adrenerģisko un histamīna (H_1) receptoru antagonists.

Pieaugušo pacientu optimālā deva ir robežās no 2 līdz 8 mg/d. Risperidons ir saistīts ar zemu sedācijas risku, zemu vai mērenu devu atkarīgu EPS risku, mērenu ortostatiskās hipotensijas un tahikardijas risku, zemu antiholīnērgisko efektu risku, mērenu svara palielināšanās un metabolisko traucējumu risku un ar augstu prolaktīna līmeņa pieauguma un seksuālo blakusparādību risku. Risperidons nedaudz ietekmē sirds vadīšanu. Devas titrēšanas laikā un terapijas sākumposmā jāseko EPS izpausmēm, iespējama ortostatiska hipotensija, tahikardija. Rekomendējama prolaktīna līmeņa kontrole. Jāseko ķermeņa svara dinamikai, arī tam, vai nerodas glikozes tolerances traucējumi un hiperlipidēmija. Risperidons parasti nozīmējams lietošanai reizi dienā.

Olanzapīns

Olanzapīns ir dopamīna (D_1 , D_2 , D_3 , D_4), serotonīna (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), muskarīna (M_1 , M_2 , M_3 , M_5), α , adrenerģisko un histamīna (H_1) receptoru antagonists.

Pieaugušo pacientu optimālā deva ir robežās 10-20 mg/d šizofrēnijas akūtajā fāzē, lai gan ir publikācijas par lielāku devu (līdz pat 60 mg/d) lietošanu pret terapiju rezistentas šizofrēnijas pacientiem. Olanzapīns ir saistīts ar zemu EPS blakusparādību risku, mērenu sedācijas risku, zemu ortostatiskās hipotensijas un tahikardijas risku, zemu sirds vadīšanas

traucējumu risku, mērenu antiholīnērgisko efektu risku, augstu svara palielināšanās un metabolisko traucējumu risku un ar zemu prolaktīna līmeņa pieauguma un seksuālo blakusparādību risku.

Devas titrēšanas laikā un terapijas sākumposmā jāseko EPS izpausmēm, iespējama ortostatiska hipotensija, tahikardija, sedācija. Ortostatiska hipotensija biežāk rodas tad, ja pacients vienlaikus saņem benzodiazepīnus. Jāseko ķermeņa svara dinamikai, arī tam, vai nerodas glikozes tolerances traucējumi un hiperlipidēmija. Olanzapīns parasti nozīmējams lietošanai reizi dienā.

Kvetiapīns

Kvetiapīns ir dopamīna (D_1 , D_2), serotonīna ($5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$), α_1 adrenerģisko un histamīna (H_1) receptoru antagonists.

Kvetiapīns ir efektīvs antipsihotisks līdzeklis, lietots 300–800 mg/d devā šizofrēnijas akūtajā fāzē. Antipsihotiskais efekts ir labāks, nozīmējot lielākās devās (> 800 mg/d). Pat lietojot par 800 mg/d lielākas devas, praktiski nav nekādu ekstrapiramidālu blakusparādību, izņemot akatīziju.

Kvetiapīns ir saistīts ar ļoti zemu ekstrapiramidālo blakusparādību risku, augstu sedācijas risku, mērenu ortostatiskās hipotensijas un tahikardijas risku, zemu sirds vadīšanas traucējumu risku, zemu antiholīnērgisko efektu risku, mērenu svara palielināšanās un metabolisko traucējumu risku un ar zemu prolaktīna līmeņa pieauguma un seksuālo blakusparādību risku.

Devas titrēšanas laikā un terapijas sākumposmā jāseko, vai ar kvetiapīnu ārstētiem pacientiem nerodas ortostatiska hipotensija, reflektoriska tahikardija vai sedācija. Jāseko ķermeņa svara dinamikai, arī tam, vai nerodas glikozes tolerances traucējumi un hiperlipidēmija.

Kvetiapīns nozīmējams lietošanai 2–3 reizes dienā.

Amisulprīds

Amisulprīds ir antipsihotisks līdzeklis ar augstu afinitāti pret dopamīna (D_2 , D_3) receptoriem. Pretēji klasiskajiem un atipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem amisulprīdam nepiemīt afinitāte pret serotonīna, α -adrenerģiskiem, histamīna (H_1) un holīnērgiskiem receptoriem. Amisulprīds lielās devās bloķē dopamīna receptorus, kas pārsvarā lokalizēti limbiskās, nevis striatālās, mazas devas, preparāts galvenokārt bloķē presinaptiskos D_2 , D_3 receptorus, izraisot dopamīna atbrīvošanos.

Amisulprīds lielās devās ir efektīvs pret šizofrēnijas pozitīvajiem simptomiem, kā arī pret depresīvajiem un kognitīvajiem simptomiem. Mazās devās amisulprīds ir efektīvs pret šizofrēnijas negatīvo simptomātiku. Akūta šizofrēnijas uzliesmojuma gadījumā ieteicamā deva ir 400–800 mg dienā. Atbilstoši klīniskajam efektam dienas devu var palielināt maksimāli līdz 1200 mg dienā.

Amisulprīdu var lietot reizi dienā perorālās devās līdz 300 mg, lielākas devas jālieto divreiz dienā.

Amisulprīds ir saistīts ar zemu sedācijas risku, zemu vai mērenu miega traucējumu, aģitācijas, trauksmes risku. Jārēķinās ar mērenu EPS, galaktorejas, amenorejas risku.

Rekomendējama prolaktīna līmeņa kontrole. Jāseko līdzī ķermeņa svara dinamikai, arī tam, vai nerodas glikozes tolerances traucējumi un hiperlipidēmija. Amisulprīds nozīmējams lietošanai 2–3 reizes dienā.

Sertindols

Sertindols ir antipsihotisks līdzeklis ar mezolimbisku dopamīnērgisko neironu selektīvi inhibējošu iedarbību. Tā iedarbības rezultātā rodas līdzsvarojošs centrālo D_2 un $5-HT_{2A}$ receptoru, kā arī α_1 adrenergisko receptoru inhibējošs efekts. Sertindols neietekmē muskarīna un histamīna H_1 receptorus. Visiem pacientiem ārstēšana ar sertindolu jāsāk ar devu 4 mg dienā. Devu palielina ik 4–5 dienām, iepriekšējai pievienojot 4 mg, līdz sasniegta optimālā dienas deva 12–20 mg. Jākontrolē EKG, arteriālais asinsspiediens, jo devas titrēšanas sākuma periodā iespējama ortostatiskā hipotensija.

Sertindols mazina pozitīvos šizofrēnijas simptomus un kognitīvos traucējumus. Ieteicams šizofrēnijas paasinājumu un uzturošajai terapijai. Efektīvs, ārstējot negatīvos un kognitīvos simptomus. Sertindols lietots arī katatonā stupora ārstēšanai.

Klīniskie pētījumi liecina, ka sertindols var pagarināt QT intervālu lielākā mērā nekā citi antipsihotiskie līdzekļi, it īpaši, nozīmējot medikamentu maksimālajās devās (20 mg un 24 mg dienā). Tāpēc sertindolu drīkst ordinēt tikai tiem pacientiem, kuri nepanes vismaz vienu citu antipsihotisko līdzekli. Sertindolu nelieto akūtos psihotiskos stāvokļos, lai sniegtu neatliekamo psihiatrisko palīdzību.

Jāievēro nepieciešami drošības pasākumi:

- EKG kontrole jāveic terapijas sākumā, tad – sasniedzot maksimālo terapeitisko devu (pēc 2–3 nedēļām), un vēlreiz pēc trim mēnešiem. Uzturošās terapijas laikā – ik trīs mēnešus.
- Sertindols ir kontrindicēts, ja terapijas sākumā QT_c ir >450 ms vīriešiem vai >470 ms sievietēm.
- Ja QT_c intervāls ārstēšanas laikā ar sertindolu pagarinās vairāk par 500 ms, terapija ar sertindolu jāpārtrauc, jākonsultējas ar pacienta ģimenes ārstu vai kardiologu.

Pacientiem ar nozīmīgu elektrolītu līdzsvara traucējumu risku pirms terapijas ar sertindolu jānosaka kālija un magnija līmenis serumā.

Ziprasidons

Ziprasidons ir antipsihotisks līdzeklis – dopamīna (D_2), serotonīna ($5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$ un $5-HT_{1B/1D}$), α_1 adrenergisko un histamīna (H_1) receptoru antagonists. Ziprasidonam piemīt arī parciāla agonista aktivitāte iedarbībā uz serotonīna $5-HT_{1A}$ receptoriem, turklāt tas inhibē serotonīna un norepinefrīna neironālo atpakaļsaistīšanos.

Ziprasidonu nozīmē 80-160 (200) mg/d devā šizofrēnijas akūtajā fāzē. Stabiliem pacientiem, kas pāriet uz ziprasidona lietošanu, var būt sūdzības par bezmiegu.

Pirms sākt ārstēšanu ar ziprasidonu, pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām un pacientiem ar elektrolītu disbalansa risku laboratoriski jānosaka elektrolītu līmenis un jāreģistrē EKG. Kontrindikācijas ziprasidona terapijai ir pagarināta QT sindroms, QT_c

intervāls pastāvīgi >500 ms, anamnēzē aritmija, neseno pārciests akūts miokarda infarkts un dekompensēta sirds mazspēja.

Ziprasidons ir saistīts ar zemu ekstrapiramidālo blakusparādību risku, zemu sedācijas risku, zemu ortostatiskās hipotensijas un tahikardijas risku, mērenu sirds vadīšanas traucējumu risku, zemu antiholīnērgisko efektu risku, zemu svara palielināšanās un metabolisko traucējumu risku un ar zemu prolaktīna līmeņa pieauguma un seksuālo blakusparādību risku.

Ziprasidons nozīmējams divas reizes dienā kopā ar ēdienu.

Aripiprazols

Aripiprazols farmakoloģiski atšķiras no pārējiem otrās paaudzes antipsihotiskajiem līdzekļiem. Tas ir dopamīna (D_2) un serotonīna ($5-HT_{1A}$) receptoru parciāls agonists un dopamīna (D_3), serotonīna ($5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$ un $5-HT_7$), α_1 adrenerģisko un histamīna (H_1) receptoru antagonists. Turklāt aripiprazols mēreni inhibē serotonīna neironālo atpakaļsaistīšanos.

Aripiprazols ir efektīvs antipsihotisks līdzeklis, tiek lietots 15-30 mg/d devā šizofrēnijas akūtajā fāzē. Lietojot parastās devās, parkinsonisma simptomi, izņemot iespējamo akatīziju, rodas reti. Stabiliem pacientiem, kam līdzšinējais medikaments nomainīts ar aripiprazolu, var būt sūdzības par bezmiegu, kas parasti ir pārejošs un reaģē uz benzodiazepīniem un miega līdzekļiem.

Aripiprazols ir efektīvs pret visām šizofrēnijas simptomu grupām – pozitīvajiem, negatīvajiem, kognitīvajiem un afektīvajiem simptomiem. Aripiprazols šobrīd ir AAP ar viszemāko kardioloģisko un metabolo blakņu risku, tāpēc piemērots arī pacientiem ar paaugstinātu svaru.

Aripiprazols ir saistīts ar zemu ekstrapiramidālo blakusparādību risku, zemu/mērenu sedācijas risku, zemu ortostatiskās hipotensijas un tahikardijas risku, zemu sirds vadīšanas traucējumu risku, zemu antiholīnērgisko efektu risku, zemu svara palielināšanās un metabolisko traucējumu risku un ar zemu prolaktīna līmeņa pieauguma un seksuālo blakusparādību risku.

Aripiprazolu parasti paraksta ieņemšanai reizi dienā. Vienmērīgu koncentrāciju līmenis tiek sasniegts pēc 14 dienām.

No 2014. gada Latvijā ir pieejams aripiprazols ilgas darbības injekcijas veidā. Rekomendējamā deva ir 400 mg reizi mēnesī. Aripiprazols ilgas darbības injekcijas formā ir indicēts šizofrēnijas uzturošajai terapijai pieaugušajiem, kuru stāvoklis ir stabilizēts ar perorāli lietojamo aripiprazolu. Ilgas darbības injekciju rekomendē, ja pacientam nav bijis nevēlamu blakņu, lietojot aripiprazolu orāli.

Klozapīns

Klozapīna antipsihotiskā aktivitāte saistīta ar tā spēju bloķēt dopamīna (D) un serotonīna (HT) receptorus galvas smadzenēs. Tomēr šāds mehānisms līdz galam neizskaidro šī preparāta augsto efektivitāti šizofrēnijas ārstēšanā salīdzinājumā ar citiem antipsihotiskajiem preparātiem, jo līdzīgs mehānisms ir daudziem antipsihotīkiem. Klozapīns ir D_1 un D_2 receptoru antagonists, bet atšķirībā no citiem antipsihotīkiem klozapīnam ir izteiktāka

afinitāte pret D_3 un D_4 (visspēcīgākā) receptoriem, bet sasaiste ar D_1 ir augstāka nekā ar D_2 . Klozapīns izrādījās efektīvs blokators praktiski visām serotonīnu receptoru sistēmām, turklāt tā spēja bloķēt 5-HT_{2A} receptorus ir augstāka nekā pret jebkura tipa D receptoriem. Klozapīnam piemīt ne tikai antagonistiskā aktivitāte pret dopamīna un serotonīna receptoriem, bet arī pret daudzām citām mediatoru sistēmām. Apskatāmais antipsihotīķis bloķē α_1 un α_2 adrenoreceptorus, holinoreceptorus (nikotīna un muskarīna tipa), kā arī histamīna H_1 receptorus. Ņemot vērā šo sarežģīto darbības mehānismu, kurš ietver sevi vairāku neiromediatoru sistēmu aktivitātes modulāciju, klozapīns tiek pamatoti saukts par multireceptoru antipsihotīķi.

Saskaņā ar zāļu aprakstu jākontrolē pacienta leukocītu skaits un leukocītu formula katru nedēļu pirmo 18 nedēļu laikā, bet pēc tam reizi četrās nedēļās. Turklāt monitoringa jāturpina visu ārstēšanās laiku un četras nedēļas pēc tam, kad pilnībā pārtraukta klozapīna lietošana. Jāatceras, ka terapija nekavējoties jāpārtrauc, ja leukocītu skaits kļūst mazāks par $3000/\text{mm}^3$ vai absolūtais neitrofilo leukocītu skaits mazāks par $1500/\text{mm}^3$. Pacienti, kas lieto klozapīnu, ir paaugstināts kardiovaskulāru saslimšanu un metabolu (diabēts, paaugstināts svārs) saslimšanu risks. Pacienti, kuri lieto klozapīnu, ir paaugstināts epilepsijas risks, pēc Amerikas Psihiatru asociācijas datiem, episindromu novēro 1% pacientu, kuri ilgstoši lietojot, klozapīnu saņem devā līdz 300 mg, 2,7% – kuri lieto klozapīnu devā 300–600 mg, 4,4% – ja klozapīnu lieto devās virs 600 mg dienā [30, 31].

AP blakņu apkopojums [22]

Blakusparādība	ANTIPSIHOTIĶIS									
	Haloperidols	Amisulpīds	Aripīrazols	Klozapīns	Olanzapīns	Paliperidons	Quetiapīns	Risperidons	Sertindols	Ziprasidons
Akatīzija/ parkinsonisms	+++	0/+	+	0	0/(+)	0/++	0/(+)	0/++	0/(+)	0/(+)
Tardīvā diskīnēzija	+++	(+)	(+)	0	(+)	(+)	?	(+)	(+)	?
Krampji	+	0	(+)	++	0	0	0	0	(+)	0
QT pagarināšanās	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+++	++
Glikozes vielmaiņas traucējumi	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	0
Lipīdu vielmaiņas traucējumi	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	0
Aizcietējums	+	++	0	+++	++	++	+	++	+	0
Hipotensija	++	0	+	(+)	(+)	++	++	++	(+)	0
Agranulocitoze	0/(+)	0/(+)	0/(+)	+	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)

Blakusparādība	ANTIPSIHOTIĶIS									
	Haloperīdols	Amisulprīds	Aripirazols	Clozapīns	Olanzapīns	Paliperīdons	Quetiapīns	Risperīdons	Sertindols	Ziprasidons
Svara pieaugums	+	+	(+)	+++	+++	++	++	++	++	(+)
Prolaktīna līmeņa paaugstināšanās	+++	+++	0	0	(+)	++	(+)	++	(+)	0
Galaktoreja	++	++	0	0	+	++	0	++	(+)	0
Dismenoreja	++	++	0	0	+	++	(+)	++	(+)	(+)
Sedācija	+	0/(+)	0	+++	+ / ++	+	++	+	(+)	0/(+)
Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms	+	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	?

0 = nav riska; (+) = ļoti reti, iespējams, neatšķiras no placebo; + = reti (< 1%);

++ = dažreiz (< 10%); +++ = bieži (> 10%); ? = nav datu

Nozīmējot atipiskos antipsihotiskus (īpaši olanzapīnu, klozapīnu), jāseko līdzi pacienta metabolajiem rādītājiem. Antipsihotisko līdzekļu lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu metabolā sidroma (MS) risku. Modificējamie riska faktori šizofrēnijas pacientiem [33]: aptaukošanās – 45–55%, smēķēšana – 50–80%, diabēts – 10–15%, hipertensija – 19–58%, dislipidēmija 25–69%, metabolais sindroms – 37–63%.

Vērtējot antipsihotiskos līdzekļus – augsts MS risks ir hlorpromazīnam, klozapīnam, olanzapīnam, vidējs – kvetiapīnam, risperīdonam, amisulprīdam, zems sertindolam, aripirazolam, ziprasidonom, haloperīdolam.

Metabolā sindroma kritēriji (Starptautiskās Diabēta federācijas kritēriji) [36]:

- vidukļa jeb vēdera aptaukošanās: vidukļa apkārtmērs > 94 cm (vīriešiem) un > 80 cm (sievietēm);
- triglicerīdi (TG) > 1.7 mmol/l;
- ABLH jeb "labais" holesterīns < 1.03 (vīriešiem) un < 1.29 (sievietēm);
- asinsspiediens > 130/85 (bez ārstēšanas);
- cukura līmenis asinīs (tukšā dūšā) > 5.6 mmol/l.

Psihotropo medikamentu saistība ar svāra izmaiņām [33, 34]:

Medikamentu klase	Svāra pazemināšanās	Nosacīti svāra neitrāls	Svāra pieaugums
Antidepresanti	Bupropion, Fluoxetin	Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Nefazodon, Sertralin, Venlafaxin, Vortioxetine	<i>Izteikti:</i> Amitriptylin, Imipramin, Mirtazapin, <i>Mēreni:</i> Nortriptylin, Paroxetin
Antikonvulsanti/ normotimīķi	Topiramat, Zonisamid	Lamotrigin, Oxcarbazepin	<i>Izteikti:</i> Lithium, Valproati <i>Mēreni:</i> Carbamazepin, Gabapentin
Antipsihotiķi	Pacientiem, kas iepriekš saņēmuši antipsihotikus: Aripiprazol, Ziprasidon, Molindon	Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Fluphenazin, Haloperidol, Lurasidon, Perphenazin, Ziprasidon	<i>Izteikti:</i> Chlorpromazin, Clozapin, Olanzapin <i>Mēreni:</i> Iloperidon, Quetiapin, Risperidon, Thioridazin, Zotepin

12. 2. 2

Antipsihotiķu somatisko blakņu monitorēšana [5, 6, 17, 19, 27]:

	Pirms terapijas	Terapijas laikā
Cukura diabēts	Precizēt diabēta riska faktoros, noteikt glikozes līmeni asinīs	Glikozes vai glikolizētā hemoglobīna noteikšana ik pēc 3 mēnešiem
Paaugstināts lipīdu līmenis asinīs	Noteikt lipīdu līmeni asinīs	Lipīdu līmenis asinīs jānosaka pēc 3 mēnešiem, tad ik gadu
QT intervāla pagarināšanās	Veikt EKG (īpaši – pirms ziprasidona, sertindola)	EKG (lietojot ziprasidonu, sertindolu, klozapīnu, risperidonu u. c. AP) vismaz reizi pusgadā. Nozīmētais medikaments ir jāmaina, ja QTc ir >450/470–500 ms vai tas ir palielināts vairāk nekā par 30–60 ms
Ķermeņa svāra kontrole (aptaukošanās)	Noteikt ķermeņa svāru Nomērit vidukļa apkārtmēru	Kontrolēt ķermeņa svāru katru mēnesi, vidukļa apkārtmēru – katru gadu
Arteriāla spiediena un pulsa kontrole (hipertensija, hipotensija)	Mērit arteriālo asinsspiedienu un pulsu	Kontrolēt pulsu un arteriālo asinsspiedienu pēc 4, 12 nedēļām, tad reizi pusgadā
Hiperprolaktinēmija	Anamnēze un objektīvās izpausmes, prolaktīna līmenis asinīs	Objektīvās pazīmes katrā vizītē, prolaktīna līmenis jānosaka reizi 3 mēnešos (prolaktīnu nesaudzējošiem AP)
Katarakta	Oftalmologa konsultācija (vecākiem par 40 gadiem)	Oftalmologa konsultācija līdz 40 gadu vecumam – ik pēc 2 gadiem, pēc 40 gadu vecuma – reizi gadā

	Pirms terapijas	Terapijas laikā
Agranulocitoze (īpaši klozapīnam)	Asins analīze uzsākot	Asins analīzes pēc shēmas (klozapīns), citiem AP reizi 6–12 mēnešos
Hiperprolaktinēmija	Prolaktīna līmenis asinīs (sulpirīds, amisulprīds, risperidons u.c.)	Sekot līdz izmaiņām krūts dziedzeros, apmatojumā katrā vizītē, prolaktīna līmenī asinīs reizi 3–6 mēnešos

Elektroencefalogrāfija – pie klīniskām indikācijām pirms terapijas, tad reizi gadā

Grūtniecības tests – pozitīvi vai neskaidri anamnēzes dati par grūtniecību, biežums pēc klīniskās nepieciešamības

12.3 Šizofrēnijas ārstēšana grūtniecības un pēcdzemdību periodā [6]

Ārstējot šizofrēniju pacientēm grūtniecības un pēcdzemdību periodā, rūpīgi jāizvērtē medikamentu lietošanas riski un ieguvumi.

Plānojot terapiju grūtniecības vai pēcdzemdību periodā, ieteicams izvērtēt:

- šizofrēnijas simptomu recidīva risku un pacientes spēju sadzīvot ar vieglas intensitātes simptomiem bez medikamentu saņemšanas (piemēram, miega traucējumi, trauksme);
- iepriekšējo šizofrēnijas paasinājumu smagumu, terapijas efektivitāti un pašas sievietes terapijas izvēli (brīvprātīga terapija vai terapija saskaņā ar ĀL 68. pantu);
- iespēju, ka potenciāli teratogēnu medikamentu lietošanas pārtraukšana, tikko tiek apstiprināta grūtniecība, pilnībā neizslēdz augļa malformāciju risku (izskaidrot, ka vispārējā populācijā sievietēm bez psihiskas saslimšanas un medikamentu lietošanas augļa malformāciju risks ir 2–4 gadījumos uz 100 grūtniecībām);
- pēkšņas terapijas pārtraukšanas riskus;
- tūlītējas ārstēšanas nepieciešamību gadījumos, kad neārstēti psihiski traucējumi var atstāt būtisku ietekmi uz augli;
- terapijas iespējas, kas pacientei atļautu pēc dzemdībām barot bērnu ar krūti, ja viņa to vēlētos.

Nevienam no psihotropajiem līdzekļiem nav oficiālas atļaujas lietošanai grūtniecības vai krūts barošanas laikā. Nav pietiekamu pētījumu un pierādījumu par šo zāļu ietekmi uz augli. No pieejamiem pētījumiem atrodami rezultāti par medikamentiem, kuriem ir salīdzinoši zems risks, lietojot tos grūtniecības laikā. Nozīmējot medikamentus grūtniecības periodā, pacientei jāizskaidro risks un ieguvumi un jāsaņem un jādokumentē pacientes piekrišana terapijai.

Nozīmējot antipsihotisko līdzekli, vēlams:

- izraudzīties medikamentus ar viszemāko risku mātei, auglim vai jaundzimušajam. Tipiskie antipsihotiskie līdzekļi – haloperidols, hlorpromazīns mazās devās, atipiskie antipsihotiskie līdzekļi – kvetiapīns, olanzapīns (izvērtējot svara pieauguma, gestācijas diabēta risku);
- medikamentozo terapiju sākt ar viszemāko efektīvo devu un palielināt to pakāpeniski;
- lietot monoterapiju;
- izvairīties no benzodiazepīnu un antikonvulsantu lietošanas (pierādīts teratogēns risks); klopazīna lietošanas (agranulocitozes risks jaundzimušajam); depo preparātiem (ekstrapiramidālu simptomu risks jaundzimušajam).

Akūtas, neatliekamas terapijas gadījumā pacientēm, kurām ir psihomotors uzbudinājums, agresivitāte, vēlams:

- izmantot antipsihotisko līdzekli vai trankvilizatoru ar visīsāko pusizvades laiku;
- izvairīties no fiziskas kustību ierobežošanas, lai nekaitētu auglim;
- pēc medikamentu ievadīšanas neatstāt pacienti bez uzraudzības.

Pārtraucot medikamentozo terapiju, apsvērt:

- medikamentu atcelšanas sindroma risku jaundzimušajam;
- neārstētu traucējumu risku.

12. 4 Psihotropo medikamentu biežākās blakusparādības un to koriģēšana^[37]

■ **Ortostatiskais kolapss** (akūta arteriāla hipotensija) pēc antipsihotiķu (hlorpromazīns, klopazīns, kvetiapīns u.c.) saņemšanas

- Gulus, O₂, ožamais spirts, Sol. Coffeinum–Natrii benzoas 20% – 4,0 ml i/m, atsevišķos gadījumos – Sol. Prednisoloni 120 mg i/v, Sol. Dopamini 2,5 ml/100 mg (5–15 µg/kg/min.) i/v, lēni.

■ **QT intervāla pagarināšanās** – sirds ritma traucējumi (antipsihotiķiem – tioridazīns, sertindols, ziprasidons u. c., antidepresanti – tricikliskie, SSAI (citaloprams) u.c.)

- Kontrolēt EKG pirms terapijas sākšanas, pēc 1–2 nedēļām, ik pusgadu.
- Mazināt devu vai pārtraukt.

■ **Hiperprolaktinēmija** (sulpirīds, amisulprīds, risperidons) – var tikt novērota jau pirmās nedēļas laikā pēc terapijas sākšanas.

- Jāatceļ antipsihotiķis.

■ **Akūta distonija** (neiroleptiskie krampji). Sākas akūti pēc antipsihotiķu terapijas sākšanas dažu stundu laikā – roku un ķermeņa muskuļu tonusa paaugstināšanās, spazmas kakla

muskuļos (toricollis vai retrocollis), žokļa muskuļos (trismus), okulogīriskas krīzes. Akūtas distonijas gadījumā novēro izteiktu trauksmi, uzbudinājumu, bailes, suicīdas domas.

- Terapijā: Sol. Diazepamī 0,5% – 4,0 ml + Sol. Natrii.chl. 0,9% – 16,0 ml i/v; Sol. Chloropyramīni (Suprastīni) 20 mg/1 ml i/m, Sol. Biperideni (Akinetoni) 0,5% – 1,0 ml i/m; Trihexiphenidyl (Cyclodol) 0.004 g p/o, Diazepam 10 mg p/o, šķīdināt.
- Atcelt vai mainīt AP.

■ **Akatizija.** To novēro pacientiem pirmās nedēļas laikā pēc AP lietošanas sākuma. Akatizijai raksturīgs mokošs nemiers gan kustību sfērā, gan psihisko trauksmes simptomu veidā – pacients nevar nosēdēt, mīnājas, tam vajag visu laiku staigāt.

- Terapijā: Tabl. Clonazepamī 1–2 mg, Tabl. Metoprololi 25–50 mg; centrālie holinolītiskie līdzekļi: Trihexiphenidyl (Cyclodol), Biperideni (Akineton) 6–8 mg p/o priekšpusdienā; Sol. Akinetoni 0,5% – 1 ml i/m; Neomidantan (0,1 R,V), PK Merz p/o un i/v.
- Mazināt AP devu vai tos atcelt.

■ **Neiroleptiskais parkinsonisms** parasti sākas pakāpeniski otrajā trešajā terapijas nedēļā. Neiroleptiskajam parkinsonismam raksturīgi motorie simptomi – tremors, paaugstināts muskuļu tonuss vai muskuļu rigiditāte, bradikinēzija (akinēzija), maskveida un taukaina seja, stīva, kokaina gaita. Novēro arī hipersalivāciju un dizartriju. Psihiskie procesi gausi, bradifrēnija.

- Terapijā: centrālie holinolītiskie līdzekļi: Trihexiphenidyl (Cyclodol), biperidēns (Akineton) 6–8 mg p/o priekšpusdienā; Sol. Akinetoni 0,5%–1 ml i/m; Neomidantan (0,1 R,V), PK Merz p/o un i/v; Tabl. Alprazolam 0,5–3 mg, Tabl. Bromazepam 3–6 mg, Tabl. Diazepam 5–30 mg.

■ **Neiroleptiskais malignais sindroms (NMS)** – to izraisa biežāk tipiskie antipsihotīķi, augstāks risks ir, ja tos nozīmē lielās devās, kombinējot ar depo AP. Literatūrā atrodami dati arī par NMS, kas saistīts ar atipisko antipsihotīķu nozīmēšanu, kā arī metoklopramīda, antidepresantu nozīmēšanu. Klīniskās NMS izpausmes – hipertermija (38,5–40 °C), muskuļu rigiditāte (svina caurules s.), aptumšota apziņa, hipertensija. Izmaiņas analīzēs (leikocitoze līdz 30000, KFK 200–15000, paaugstināti ASAT, ALAT, LDH). NMS saistīts ar augstu mirstību no rabdomiolīzes un nieru bojājumiem.

- Terapija jānodrošina intensīvās terapijas nodaļā.
- Centrālie holinolītiskie līdzekļi: Trihexiphenidyl (Cyclodol), biperidēns (Akineton) 6–8 mg p/o priekšpusdienā, Sol. Biperideni (Akinetoni) 0,5% – 1 ml i/m (var daļēji atvieglot NMS norisi); bromkriptīns un amantadīns (dopamīna agonisti).

13. Atsauces:

1. Slimību Profilakses un kontroles centrs. „Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem ar psihiskiem un uzvedības traucējumiem”, 2013.gada dati. <http://www.spkc.gov.lv/veselibas--aprupes--statistika/>
2. Sadock BJ, MD, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 10th edition. Lippincott Williams and Wilkins and Wolter Kluwer Health, 2009. Pages 1470.
3. H.U. Wittchen et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe. 2010ECNP/EBC REPORT 2011. European Neuropsychopharmacology (2011)21, 655–679
4. Semple D, Smyth R. Oxford Handbook of Psychiatry, 3rd ed. (Oxford Medical Handbooks). Oxford University Press, Oxford, 2013.
5. Hasan A., Falkai P. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. The World Journal of Biological Psychiatry, 2012; 13: 318–378
6. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. NICE guidelines [CG178] Published date: February 2014 (This guideline updates and replaces NICE clinical guideline 82 (published in March 2009).
7. Anthes E. Ageing: Live faster, die younger. Nature 508:S16–S17, April 2014.
8. Tiihonen J. et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). The Lancet, Volume 374, Issue 9690, 22 August 2009, Pages 620 – 627.
9. Information for Healthcare Professionals: Conventional Antipsychotics. FDA ALERT (6/16/2008). <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety>
10. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadocks Synopsis of Psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins. (2007).
11. Autry AE, Monteggia LM, Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. Pharmacological Reviews April 2012 Vol. 64 No. 2 238–258].
12. Tandon N et al. Attenuated psychosis and the schizophrenia prodrome: current status of risk identification and psychosis prevention. Neuropsychiatry, 2012; 2(4): 345–353.
13. The ICD-10: classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. (1993) World Health Organization, Geneva.
14. Thomas RE Barnes and the Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology 0(0) 1–54.
15. Titulaer MJ, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. Lancet Neurol. Feb 2013; 12(2): 157–165.
16. Снежневский АВ, Орловская ДД и др. Под ред. А.С. Тиганова. Руководство по психиатрии. В 2 томах. Москва, “Медицина”, 1999. Медицина, 1999. 712с:ил., [2]л.
17. Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Quick reference. Compendium 2006. American Psychiatric Association.
18. Latvijas Republikas Ārstsniecības likums. 15.10.2014. redakcija. <http://likumi.lv/doc.php?id=44108>
19. Gabel W. European Treatment Guidelines for schizophrenia. Ann Gen Psychiatry. 2010; 9(Suppl 1): S42.
20. Stephen M. Stahl. Stahl's Essential Psychopharmacology. New York: Cambridge University Press, 2013.

21. Taylor D, Paton C, Kapur Sh. The Moudsley Prescribing Guidelines, 11th edition. 680 pages. Wiley–Blackwell, 2012.
22. Hasan A., Falkai P. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects, 2013. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2–44.
23. Kane J.M., Sanchez R., Zhao J. et al. Hospitalization rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. J. Med. Econ., 2013, 16, 7; 917–925.
24. EMEA summary of the European public assessment report (EPAR) for Abilify Maintena. 13.08.2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002755/human_med_001711.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
25. Tahir R. Metabolic Effects of Atypical Antipsychotics. US Pharm. 2007;32(11):HS3–HS14.
26. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res. 2008 Mar;100(1–3):20–38.
27. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Second Edition (Lehman et al. 2004), and APA Guideline Watch: Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia (Dixon et al. 2009);
28. Bazire S. Psychotropic drug directory 2013/2014. Lloyd–Reinhold Communications LLP, UK, 2013.
29. Zohar J, Schatzberg AF, Charles DeBattista. The International Black Book of Psychotropic Dosing and Monitoring. New York, 2006.
30. Stahl S. M. The Prescriber's Guide (Stahl's Essential Psychopharmacology) Cambridge University Press; 4 edition 2011. Internetā: https://stahlonline.cambridge.org/prescribers_disclaimer.jsf
31. Zorn SH, et al. Interactive Monoaminergic Brain Disorders. 1999:377–393.
32. Данилов Д.С. Атипичный нейрореплетик клоzapин (азалептин): спектр терапевтических эффектов. Журнал «Социальная и клиническая психиатрия». 2011, 4:58–63.
33. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. 2009. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry 24:412–424.
34. EMEA European public assessment report (EPAR) for Brintellix – Product Information 06.06.2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002717/human_med_001714.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
35. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. Int J Neuropsychopharmacol. 2014 Oct;17(10):1557–67.
36. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. Diabetes Voice Vol. 50 Issue 3.
37. Andrēžina R., Tērauds E. Praktiskā psihofarmakoterapija, 3. izdevums. Metodiskās rekomendācijas ģimenes ārstiem, rezidentiem un kursantiem. LPA, 2014.

