



Liene Sīle

**Agrīnās intervences programmas
adaptēšana un efektivitātes novērtējums
pacientiēm ar šizofrēniskā spektra
pirmo psihozes epizodi Latgales reģionā**

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna
Apakšnozare – psihiatrija

Rīga, 2022

Liene Sīle

ORCID 0000-0003-1674-6993

Agrīnās intervences programmas
adaptēšana un efektivitātes novērtējums
pacienti ar šizofrēniskā spektra
pirmo psihozes epizodi Latgales reģionā

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – psihiatrija

Promocijas darba vadītājs:

Dr. med. profesors **Elmārs Rancāns**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Sociālais
fonds

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Promocijas darba izstrāde līdzfinansēta projekta Nr. 8.2.2.0/20/I/004 “Atbalsts doktorantu iesaistei zinātniski pētnieciskajā un studiju darbā” ietvaros

Rīga, 2022

Anotācija

Ievads. Šizofrēniskā spektra traucējumi ir vieni no izplatītākajiem psihiskajiem traucējumiem, kuru norise var attīstīties hroniskā saslimšanā ar potenciāli zaudētām darbaspējām un samazinātu dzīves kvalitāti. Pasaulē arvien plašāk tiek pētītas un praksē pārbaudītas stratēģijas, lai pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi ne tikai reducētu šizofrēnijas simptomus, bet arī atjaunotu funkcionālās spējas, tā veicinot profesionālo un sociālo lomu. Pierādījumu bāze literatūrā (Correll, 2018) liecina par agrīnās intervences nozīmīgumu šizofrēniskā spektra psihotisko traucējumu ārstēšanā, bet vēl joprojām ir aktuāli izvirzīt priekšlikumus par veiksmīgu metodes adaptēšanu un ieviešanu klīniskajā praksē.

Darba mērķis. Adaptēt Agrīnās intervences programmu pacientiem ar pirmreizēju šizofrēniskā spektra psihozes epizodi, izvērtēt programmas efektivitāti klīniskajos un funkcionālajos rādītājos, salīdzinot ar standarta ārstēšanu 12 mēnešu periodā pēc pirmās šizofrēniskā spektra psihozes epizodes.

Materiāls un metodes. Tika veikts prospektīvs kvaziekspērimētāls kohortas pētījums ar kontroles grupu, bez randomizācijas. No 137 pēc kārtas ņemtiem pacientiem, kas tika stacionēti ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi (PPE) Daugavpils psihoneiroloģiskajā slimnīcā (DPNS) laika posmā no 01.01.2016. līdz 31.12.2018., pētījuma iekļaušanas kritērijiem atbilda 112. No līdzdalības pētījumā atteicās 14 pacienti, vēl 35 pacienti no abām grupām pētījuma gaitā tika izslēgti dažādu iemeslu dēļ, un gala datu apstrāde veikta 88 pacientiem. Pētījuma pacientiem tika veikta klīniska intervija, kas iekļāva šizofrēnijas pozitīvo un negatīvo simptomu novērtējumu (SAPS, SANS), šizofrēnijas depresīvo simptomu novērtējumu (Kalgarija depresijas skala), izpratnes par savu slimību novērtējumu (SAI-E) un globālās funkcionēšanas novērtējumu (GAF). Visi pētījumā iekļautie pacienti tika ārstēti DPNS akūtāajā psihožu nodaļā, saņemot terapiju pēc vienotiem klīnisko vadlīniju principiem. Pēc izrakstīšanās no stacionāra pacienti kontroles grupā (n = 61) saņēma standarta ārstēšanu (SĀ) pēc savas brīvas izvēles, pacientiem intervences grupā (n = 27) tika piedāvāts sešu mēnešu ārstēšanas plāns Latvijas Agrīnās intervences programmā (LAT-AIP). Pēc 12 mēnešu novērošanas perioda, par atskaites punktu nosakot ārstēšanas uzsākšanu ar PPE, tika salīdzināti klīniskie (t. sk. remisijas statuss) un funkcionālie (profesionālās un sociālās lomas funkcionēšana) rādītāji, ārsta apmeklējumu skaits un medikamentu lietošanas statuss, atkārtotas stacionēšanas reizes un invaliditātes piešķiršana. Tika izvērtēts arī pacientu atteikšanās īpatsvars no LAT-AIP un kopējais intervenču apmeklējums no plānotā. Statistiskā datu apstrāde veikta, izmantojot aprakstošas un analītiskas metodes. Neatkarīgo kategorisko mainīgo salīdzināšanai tika izmantots Pīrsona hī kvadrāta tests vai Fišera precīzais tests, papildus nosakot efekta lielumu ar Krāmēra V vērtību, atkarīgo grupu salīdzināšanai izmantojot Maknēmara testu.

Normālsadalītās kvantitatīvās pazīmes tika vērtētas, izmantojot neatkarīgo t-testu vai atkarīgo izlašu t-testu, papildus nosakot efekta lielumu ar Koena d koeficientu, pretējā gadījumā izmantojot Manna–Vitnija vai Vilkoksona testu. Lai atrastu un novērtētu asociācijas starp pazīmēm, tika lietota viena faktora un daudzfaktoru samērotā loģistiskā regresija, rezultāti izteikti izredžu attiecībās ar 95 % ticamības intervālu.

Rezultāti. Kontroles grupā 52,5 % (n = 32) bija vīrieši, intervences grupā 85,2 % (n = 23) bija vīrieši, p = 0,007. Pacientu mediānais vecums bija 32 gadi (Q1–Q3: 27,0–39,0), intervences grupā (n = 27) 29,0 gadi (Q1–Q3: 24,0–32,0), p = 0,042. Psihiskas saslimšanas ģimenes amamnēzē, pašnāvības mēģinājumi un izglītībā pavadītie gadi grupās statistiski neatšķīrās. Psihopatoloģiskā pozitīvā un negatīvā šizofrēnijas simptomātika un depresijas simptomātikas novērtējums, pacientiem iestājoties stacionārā ar PPE un izrakstoties no stacionāra, grupās statistiski neatšķīrās. Pēc 12 mēnešu perioda, kad pacienti kontroles grupā bija saņēmuši SĀ vai intervences grupā LAT–AIP, intervences grupā pacientiem bija mazāki šizofrēnijas pozitīvie un negatīvie simptomi, augstāki globālas funkcionēšanas rādītāji. Pacientiem, sākoties pētījumam, nebija statistiskas atšķirības nodarbinātības statusā, savukārt pēc 12 mēnešu novērojuma intervences grupā nodarbināti bija 63,0 % (n = 10) no pacientiem, attiecīgi kontroles grupā 31,1 % (n = 19), p = 0,01. Dzīves apstākļos netika konstatētas atšķirības, iestājoties pētījumā un pēc 12 mēnešu perioda. Nozīmīgi atšķīrās atkārtotu stacionēšanas reižu skaits, kontroles grupas pacientiem 12 mēnešu laikā pēc PPE bija 4,41 (95 % TI: 1,56–12,45, p < 0,05) reizi lielākas izredzes tikt atkārtoti stacionētiem nekā intervences grupā. Psihiatra kopējais apmeklējumu skaits grupās statistiski neatšķīrās, bet kontroles grupā 6,25 (95 % TI: 1,11–10,0, p = 0,04) reizes biežāk bija tikai viena vai arī nebija notikusi vizīte pie ambulatorā psihiatra, salīdzinot ar intervences grupu, un medikamentu pārtraukšana pretēji psihiatra rekomendācijām bija sastopama kontroles grupā 6,35 reizes biežāk (95 % TI: 1,60–46,50; p < 0,01) nekā pacientiem, kas ārstējās agrīnās intervences grupā. Intervences grupā remisija bija sastopama 3,51 (95 % TI: 1,33–10,2, p = 0,019) reizi biežāk nekā pacientiem, kas saņēma standarta ārstēšanu. Pēc 12 mēnešu novērojuma intervences grupā invaliditāte tika piešķirta 7,4 % (n = 2) pacientu, kontroles grupā 34,4 % (n = 21), p = 0,017.

Secinājumi. Pacientiem ar pirmreizēju šizofrēniskā spektra psihozes epizodi, kas saņēma ārstēšanu Agrīnās intervences programmā, pēc 12 mēnešiem bija nosakāmi mazāk izteikti šizofrēnijas pozitīvie un negatīvie simptomi, augstāki profesionālās funkcionēšanas rādītāji, retāka atkārtota stacionēšana un mazāk piešķirta invaliditāte, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma standarta ārstēšanu, savukārt dzīves apstākļos jeb sociālajā sfērā izmaiņas saistībā ar ārstēšanas metodi netika konstatētas. Agrīnās intervences programma ir īstenojama Latvijas psihiatriskās veselības aprūpē pacientu ar šizofrēniskā spektra traucējumiem ārstēšanā. Agrīnās

intervences grupā pacienti biežāk apmeklēja ambulatoro psihiatru vismaz vienu reizi pēc izrakstīšanās no stacionāra, kā arī ievērojami mazāk pārtrauca medikamentu lietošanu pretēji ārsta rekomendācijām. Agrīnās intervences grupā pacienti biežāk sasniedza remisiju 12 mēnešu laikā pēc pirmās psihozes epizodes, salīdzinot ar standarta ārstēšanu. Agrīnās intervences programma ir efektīvāka ārstēšanas metode pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi nekā standarta ārstēšana. Darba rezultāti salīdzināmi ar pasaules literatūru, un secinājumi rada optimismu pacientu ar šizofrēniskā spektra traucējumiem ārstēšanas uzlabošanā Latvijā. Promocijas darbs var tikt uzskatīts par pirmo soli tālākai Agrīnās intervences programmas attīstībai un pilnveidošanai Daugavpils psihoneiroloģiskajā slimnīcā un ieviešanai ambulatorā psihiatra ikdienas praksē citās Latvijas psihiatriskajās slimnīcās.

Atslēgvārdi: psihotiskie traucējumi, agrīnā intervence, šizofrēnija, multiprofesionāla komanda.

Abstract

Adaptation and Assessment of Efficacy of Early Intervention Program for Patients with Schizophrenia Spectrum First-Episode Psychosis in Latgale Region

Introduction. Schizophrenia spectrum disorders are one of the most common psychiatric disorders, with a course that can lead to chronic illness with potentially lost ability to work and reduced independence. Strategies to not only reduce symptoms of schizophrenia but also to renew the functional capacity of patients with the first episode of schizophrenic spectrum psychosis by promoting professional and social functioning are researched and reviewed in practise. Evidence in literature (Correll, 2018) points to the importance of early intervention in the treatment of schizophrenia spectrum psychotic disorders, however proposals to successfully adapt and introduce the method in everyday psychiatric practice are still needed.

Aims. Adapt into clinical practise an early intervention programme for patients with the first episode of schizophrenia spectrum psychosis, evaluate the effectiveness of the programme on clinical and functional parameters compared to standard treatment during a 12-month period after the first episode of schizophrenic spectrum psychosis.

Materials and methods. A prospective quasi-experimental cohort study with a control group, without randomization was performed. Of the 137 recruited patients, that were admitted to the Daugavpils psychoneurological hospital (DPNH) between January 1st 2016 and December 31st 2018 with the first episode of schizophrenic spectrum psychosis (FEP) 112 met the inclusion criteria, 14 patients refused to participate in the study, and another 35 patients were excluded from the study due to a multitude of reasons from either group, with 88 patients being included in the final data analysis. Participants of the study underwent a clinical interview that included the assessment for positive and negative symptoms of schizophrenia (SAPS, SANS), assessment of symptoms of depression (Calgary scale for depression, CSDD), Schedule of assessment of insight expanded version (SAI-E) and assessment of global functioning (GAF). All patients included in the study were treated in the DPNH acute psychosis ward, receiving treatment following unified principles outlined in clinical guidelines. After discharge from the hospital patients in the control group (n = 61) received standard treatment (ST) according to their will, and patients in the intervention group (n = 27) were offered a 6-month long treatment plan in the Latvian early intervention programme (LAT-EIP). Patients' sociodemographic data and psychopathological symptoms were assessed on enrolment in the study. After a 12-month follow-up period from the start of treatment of FEP clinical (including status of remission) and functional (professional and social functioning) parameters were compared, as well as doctor's appointments, use of medication, repeated admissions, and assignment of disability. Additionally, the proportion of refusal to continue

participation in LAT–EIP and the attendance was assessed. The following descriptive and analytic methods were used in the final statistical data processing. The Pearson’s chi-squared test or Fisher’s exact test were used for the comparison of independent categorical variables, additionally, Cramér’s V value was used to assess size of effect, and the McNemar’s test for the comparison of dependant groups. Normally distributed quantitative parameters were evaluated using the independent t-test, using Cohen’s d coefficient to assess effect size, otherwise using the Mann–Whitney test or Wilcoxon test. To find and evaluate associations between parameters, univariate and multivariate weighted logistic regression was used, with results expressed as odds ratios with a 95 % confidence interval.

Results. 52.5 % (n = 32) of the control group were men, and 85.2 % (n = 23) of the intervention group were men, p = 0.007. The median age of patients was 32 years (Q1–Q3: 27.0–39.0), and in the intervention group (n = 27) it was 29.0 years (Q1–Q3: 24.0–32.0), p = 0.042. Family history of psychiatric illness, suicide attempts, and years in education were not statistically different between groups. No statistical difference between groups was found in psychopathological positive and negative symptoms of schizophrenia and depression symptoms both at the time of admission with FEP and at discharge from hospital. After the 12- month follow-up period, during which patients in the control group received standard treatment (ST) and patients in the intervention group received LAT–EIP, intervention group’s patients had less pronounced positive and negative symptoms of schizophrenia, and higher global functioning levels. On enrolment in the study there were no statistical differences in employment, after the follow-up period, however, 63.0 % (n = 10) of patients in the intervention group were employed, and 31.1 % (n = 19) in the control group, p = 0.01. No differences in living arrangements were detected both on enrolment and after the 12-month follow-up period. The number of readmissions during the 12-month follow-up was significantly different, patients of the control group were 4.41 (95 % CI 1.56–12.45, p < 0,05) times more likely (OR) to be readmitted than patients in the intervention group. The number of total visits with a psychiatrist did not differ between groups, however, only one visit or not visits at all with an out-patient psychiatrist was 6.25 times (OR) (95 % CI 1.11–10.0, p = 0,04) more likely in the control group, and discontinuation of medication against medical advice was 6.35 times (OR) (95 % CI 1.60–46.50; p < 0.01) more frequent in the control group when compared to patients in the intervention group. Remission was achieved 3.51 (95 % CI 1.33–10.2; p = 0.019) times more often in the intervention group, compared to patients receiving standard treatment.

Conclusions. Results of the study partially confirm the proposed hypotheses. After 12 months patients with the first episode of schizophrenic spectrum psychosis that received treatment in the early intervention programme had less pronounced positive and negative

symptoms, higher levels of professional functioning, fewer readmissions, and fewer instances of assigned disability compared to patients receiving standard treatment, however no differences related to treatment in living conditions or social domain were found. The early intervention programme is suitable for implementation in the Latvian psychiatric healthcare for the treatment of patients with schizophrenia spectrum disorders. Early intervention provides a continuation of treatment when transitioning from inpatient to outpatient treatment, patients in the intervention group visited the outpatient care psychiatrist at least once after discharge from the hospital at a higher rate, were less likely to discontinue medications against medical advice. Patients who received early intervention achieved remission more frequently as patients in the control group. The results of this study are comparable to others available in literature, and the conclusions permit to be optimistic for the betterment of treatment of schizophrenia spectrum disorders in Latvia. This doctoral thesis can be looked at as the first step in the further development and progress of the intervention programme in the Daugavpils psychoneurological hospital and its introduction in psychiatric outpatient care in other psychiatric hospitals of Latvia.

Keywords: psychotic disorders, early intervention, schizophrenia, multiprofessional team.

Saturs

Anotācija	2
Abstract	5
Darbā izmantotie saīsinājumi	11
Ievads	12
Darba mērķis	16
Darba uzdevumi	16
Darba hipotēzes	17
Darba novitāte	17
Darba praktiskā nozīme	18
Ētiskie apsvērumi	19
Promocijas darba struktūra	19
1. Literatūras apskats	20
1.1. Šizofrēniskā spektra psihotisko traucējumu raksturojums un sastopamība	20
1.2. Šizofrēniskā spektra psihotisko traucējumu diagnostiskais iedalījums: vēsturiskais un mūsdienu	21
1.3. Šizofrēniskā spektra traucējumu patofizioloģija, ar traucējumiem saistītie etioloģiskie un ģenētiskie faktori	23
1.3.1. Kritiskā perioda hipotēze psihotisko traucējumu attīstībā	28
1.4. Pirmās psihozes epizode Pasaules Veselības organizācijas Starptautiskās statistikās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakcijas (SSK–10) diagnostisko kritēriju kontekstā	29
1.5. Šizofrēniskā spektra traucējumu (pirmās psihozes epizodes) ārstēšanas rekomendācijas	31
1.5.1. Agrīnā intervence kā ārstēšanas metode pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi	33
1.5.2. Latvijas Agrīnās intervences programmas (LAT–AIP) izveide promocijas darba ietvaros	34
1.6. Šizofrēniskā spektra pirmās psihozes epizodes ārstēšanas efektivitātes rādītāji	39
1.6.1. Līdzestība ārstēšanās procesā pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi	39
1.6.2. Atkārtota stacionēšana pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi	40
1.6.3. Nodarbinātības rādītāji pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi	41
1.7. Remisijas jēdziens pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem	42
2. Pētījuma materiāls un metodes	45
2.1. Promocijas darba pētījuma apstākļi	46
2.2. Pacientu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji pētījumā	47
2.3. Klīniskās intervijas struktūra	47
2.4. Pacientu drošības apsvērumi un izstāšanās no pētījuma	52
2.5. Datu statistisko metožu uzskaitījums un izvēles pamatojums	53
3. Rezultāti	54
3.1. Pētījuma pacientu raksturojums	54
3.1.1. Kontroles un intervences grupas raksturojums	54
3.2. Palīdzības meklēšanas uzvedība saistībā ar psihotiskiem simptomiem pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi	57
3.3. Neārstētas slimības un neārstētas psihozes ilgums, diagnozes noturība	57

3.4.	Klīniskās simptomātikas rakturojums, pacientiem saņemot ārstēšanu stacionārā sakarā ar pirmo psihozes epizodi abās pētījuma grupās	58
3.5.	Intervences efektivitāti noteicošo rādītāju analīze	61
3.5.1.	Funkcionālo rādītāju – globālās funkcionēšanas, nodarbinātības un dzīves apstākļu – analīze	61
3.5.2.	Šizofrēnijas pozitīvo un negatīvo psihotisko simptomu novērtējums pēc 12 mēnešu novērojuma perioda	65
3.5.3.	Atkārtota stacionēšana 12 mēnešu laikā pēc pirmās psihozes epizodes	66
3.5.4.	Noteikta invaliditāte saistībā ar psihiskiem traucējumiem 12 mēnešu laikā pēc pirmās psihozes epizodes	68
3.5.5.	Psihiatra ambulatorās vizītes 12 mēnešu laikā pēc pirmās psihozes epizodes	68
3.5.6.	Ārsta rekomendācijas medikamentu lietošanai un medikamentu lietošanas statuss pēc 12 mēnešiem	69
3.5.7.	Remisijas statuss 12 mēnešus pēc pirmās psihozes epizodes	70
4.	Diskusija	72
4.1.	Pētījumā iekļauto pacientu sociāli demogrāfiskais raksturojums	73
4.2.	Palīdzības meklēšanas uzvedība pacientiem ar pirmo psihozes epizodi	76
4.3.	Latvijas Agrīnās intervences programmas (LAT–AIP) adaptēšana pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi	78
4.4.	Latvijas Agrīnās intervences programmas (LAT–AIP) efektivitātes novērtējums pacientiem ar pirmreizēju šizofrēniskā spektra psihozi	79
4.4.1.	LAT–AIP efektivitāte psihopatoloģisko simptomu rādītājos	79
4.4.2.	LAT–AIP efektivitāte dzīves apstākļu uzlabošanā, nodarbinātības veicināšanā un invaliditātes mazināšanā	80
4.4.3.	LAT–AIP efektivitāte netiešās līdzestības rādītājos, atkārtotas stacionēšanas samazināšanā un remisijas sasniegšanā	83
4.5.	Pētījuma priekšrocības un trūkumi	87
	Secinājumi	89
	Promocijas darba nozīme un praktiskās rekomendācijas	91
	Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu	93
	Literatūras saraksts	95
	Pateicības.....	114
	Pielikumi	115
1.	pielikums. Latvijas Agrīnās intervences programmas (LAT–AIP) komandas modelis, pozīcijas un nostrādātās stundas	116
2.	pielikums. Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas lēmums Nr. 114/21.12.2017	117
3.	pielikums. Latvijas Agrīnās intervences programmas (LAT–AIP) ārstēšanas plāns (pielāgojams individuāli)	118
4.	pielikums. Latvijas Agrīnās intervences programmas (LAT–AIP) psiholoģisko intervenču piemērs sesijas struktūrām	119
5.	pielikums. Promocijas darba klīniskās intervijas protokols	121
6.	pielikums. Atļauja izmantot <i>Schedule of Assessment of Insight Expanded version</i> (SAI–E) pacientu izpratnes par savu slimību noteikšanai	128
7.	pielikums. Atļauja izmantot <i>Nottingham Onset Schedule</i> , nosakot neārstētas slimības ilgumu un neārstētas psihozes ilgumu	129

8. pielikums. Latvijas Agrīnās intervences programmas (LAT–AIP) veikto
intervenču attiecība pret maksimāli plānoto (izdarītais n / plānotais n),
neiekļaujot intervences, no kurām pacients atteicās 130

Darbā izmantotie saīsinājumi

AIP	Agrīnās intervences programma
APA	Amerikas Psihiatru Asociācija (angl. <i>American Psychiatric Association</i>)
DALY's	Pēc darbnespējas samērotie dzīves gadi (angl. <i>Disability Adjusted Life Years</i>)
CDSS	Kalgarija depresijas skala pacientiem ar šizofrēniju (angl. <i>Calgary Depression Scale for Schizophrenia</i>)
ICC	Iekšējās saskaņotības koeficients (angl. <i>Intraclass Correlation Coefficient</i>)
F20	SSK–10 klasifikatora kods – šizofrēnija
F23	SSK–10 klasifikatora kods – akūti un transitoriski psihotiskie traucējumi
GAF	Globālās funkcionēšanas novērtējuma skala (angl. <i>Global Assessment of Functioning</i>)
LAT–AIP	Latvijas Agrīnās intervences programma
LPA	Latvijas Psihiatru Asociācija
NMPD	Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienests
NOS–DUP	Notingemas neārstētas psihozes ilguma noteikšanas skala (angl. <i>Nottingham Onset Schedule – Duration of Untreated Psychosis</i>)
NPI	Neārstētas psihozes ilgums
NSI	Neārstētas slimības ilgums
OR	Izredžu attiecības (angl. <i>Odds Ratio</i>)
PPE	Pirmā psihozes epizode
PVO	Pasaules Veselības organizācija, tekstā arī kā <i>WHO</i> (angl. <i>World Health Organization</i>)
RSWG	Šizofrēnijas remisijas kritēriju izstrādes darba grupa (angl. <i>Remission in Schizophrenia Working Group</i>)
SAI–E	Izpratnes par savu slimību noteikšanas skala – izvērstā versija (angl. <i>Schedule of Assessment of Insight Expanded Version</i>)
SAPS	Šizofrēnijas pozitīvo simptomu novērtēšanas skala (angl. <i>Scale for the Assessment of Positive Symptoms</i>)
SANS	Šizofrēnijas negatīvo simptomu novērtēšanas skala (angl. <i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>)
SĀ	Standarta ārstēšana
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
SSK–10	Pasaules Veselības organizācijas Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija, 10. redakcija
TI	Ticamības intervāls
WFSBP	Pasaules Bioloģiskās psihiatrijas apvienību federācija (angl. <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>)

Ievads

Psihiskā veselība ir viena no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) prioritātēm ar to saistīto traucējumu plašās izplatības dēļ – 38,2 % no Eiropas populācijas diagnosticēti psihiski traucējumi (Wittchen, Jacobi, Rehm, Gustavsson et al., 2011), pēc DALY's (angl. *disability adjusted life years*) jeb 10,4 % no slimībā pavadītiem gadiem pasaulē ir saistāmi ar psihiskām, neiroloģiskām un narkoloģiskām slimībām. No iepriekš minētajām slimību grupām psihiskas saslimšanas 56,7 % gadījumu ir iemesls slimībā pavadītiem gadiem (Whiteford, Ferrari, Degenhardt, Feigin & Vos, 2016). PVO izstrādātajā “*Mental Health action plan 2013–2020*”, kas ir norādīts kā saistošais dokuments Latvijas Veselības ministrijas psihiskās veselības rīcības plānā 2013–2020, viena no prioritātēm tiek minēta pacientu ar psihiskiem traucējumiem veiksmīga reintegrēšana sabiedrībā un labklājības palielināšana (World Health Organization, 2013). Mūsdienās psihisko slimību ārstēšanā zinātnē un klīnikā tiek pievērsta liela uzmanība, ne tikai ārstējot simptomātiski, bet arī saglabājot un atjaunojot funkcionēšanas spēju. Šizofrēniskā spektra psihotiskie traucējumi ir viena no nozīmīgākajām slimību grupām, kur tiek meklētas arvien efektīvākas ārstēšanas stratēģijas. Lielākajā psihisko traucējumu epidemioloģisko pētījumu apkopojumā Eiropā vidējā šizofrēniskā spektra traucējumu 12 mēnešu prevalence bija 1,2 %, skarot piecus miljonus Eiropas iedzīvotāju (Wittchen et al., 2011). Minētajā pētījumā norādīts, ka šizofrēnija ir starp septiņiem vadošajiem cēloņiem, kad psihisko slimību grupā pieaugušajiem Eiropā cilvēki zaudējuši darba gadus šīs slimības dēļ (DALY'S); Singapūrā šizofrēnija ierindojas trešajā vietā starp invaliditātes cēloņiem cilvēkiem vecumā no 15 līdz 44 gadiem (Kinson, Hon, Lee, Abdin & Verma, 2018); Latvijā 2016. gadā 23,5 % no piešķirtajām pirmreizējām invaliditātēm psihisku saslimšanu dēļ bija pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem (Veselības un darbaspēju ekspertīzes ārstu valsts komisija, 2016). Psihotiskie traucējumi rada vislielāko ne letālo veselības zudumu no visām kopumā diagnosticējamām slimībām (Marchesi et al., 2015).

Veselība arvien plašāk tiek uzskatīta par svarīgu cilvēkkapitāla formu, līdz ar to būtisku ekonomisko izaugsmi ietekmējošu faktoru (Simonsen, Faerden, Ueland, Vaskinn, Bjella, Andreassen, Romm et al., 2018). Šizofrēnija skar proporcionāli lielu iedzīvotāju grupu, kur pacientu saslimšanas vecums vidēji ir 18–25 gadi, kas rada būtiskas personiskās, sociālās un veselības aprūpes izmaksas (Perälä et al., 2007); (Wittchen et al., 2011). Šizofrēniskā spektra traucējumu izpaušanās vecums ir jauni pieaugušie gadi (Anderson et al., 2019), kad visbūtiskākais cilvēka dzīvē ir veidot profesionālo attīstību, socializēties un veidot romantiskas partnerattiecības. *Schizophrenia Outpatient Health Outcome Study* (SOHO) pētījumā pacientiem, kuri uzsāk ārstēšanos no šizofrēniskā spektra psihotiskajiem traucējumiem, tikai 24,2 % ir profesionālās lomas funkcionēšana (strādā vai mācās), tikai 29,3 % ir attiecības ar

partneri, 47,9 % dzīvo patstāvīgi (Hong, Windmeijer, Novick, Haro & Brown, 2009). Psihotisko slimību radītais slogs izpaužas tādās dzīves sfērās kā patstāvīga nespēja iegūt izglītību, nodarbinātību, nodrošināt dzīves apstākļus un veidot attiecības (Morgan et al., 2012). Iepriekš minētie funkcionēšanas traucējumi sociālajā, profesionālajā un privātajā dzīvē tiek dēvēti par sekundārajām komplikācijām pēc šizofrēniskā spektra pirmās psihozes epizodes (PPE) (Wong et al., 2012).

Neārstēti psihotiskie traucējumi un atkārtoti slimības paasinājumi rada ciešanas cilvēkam, viņa ģimenei un veido ievērojamas izmaksas veselības aprūpē (Bhattacharyya et al., 2021); (Hakulinen et al., 2019). Tiešās šizofrēnijas izmaksas dažās Eiropas valstīs kopumā veido līdz pat 2 % no nacionālā veselības budžeta, kas ir pielīdzināmas veselības izmaksām pacientu ar onkoloģiskām vai kardiovaskulārām slimībām aprūpei (Knapp, Mangalore & Simon, 2004).

Pēdējo divdesmit gadu laikā ievērojami augusi interese par psihotisko traucējumu ārstēšanu agrīnās fāzes posmos (Bošnjak, Kekin, Hew & Kuzman, 2016), it sevišķi tiek meklētas ārstēšanas stratēģijas, kas papildina farmakoloģiskās metodes, ārstējot šizofrēniskā spektra negatīvos psihotiskos simptomus, un uzlabo funkcionēšanas rādītājus (Drake, 2000). Pirmie divi gadi ir svarīgākais posms psihotisko traucējumu ārstēšanā, lai veicinātu labvēlīgu ilgtermiņa slimības iznākumu (Harrison et al., 2001): jo agrāk tiek sākta ārstēšana, jo lielākas ir iespējas sasniegt simptomātisku un funkcionālu remisiju (Crumlish et al., 2009); (Perkins, Gu, Boteva & Lieberman, 2005). Šobrīd Latvijā visizplatītākais ārstēšanas veids psihotisko traucējumu gadījumā ir standarta pieeja, kas praktiski izpaužas, kad pēc izrakstīšanas no akūtās psihiatriskās nodaļas pēc pirmās psihozes epizodes (PPE) ārsts sniedz rekomendācijas vērsties pie psihiatra ambulatori pēc paša pacienta iniciatīvas un izvēles. Literatūrā ir norādīts, ka ambulatorās konsultācijas, kuras norit pēc paša pacienta ar PPE iniciatīvas valsts aprūpes sektorā, standarta ārstēšanas modelī bieži ir neregulāras, ar īsu apmeklējuma laiku un ierobežotiem resursiem nefarmakoloģiskās palīdzības nodrošināšanā (Wong et al., 2012).

Pasaulē entuziasms par agrīnās intervences konceptu pieauga 80. gadu beigās, un 1992. gadā pirmo reizi tika nodibināta pirmā Agrīnās intervences programma *Early Psychosis Prevention and Intervention Centre* (EPPIC) Austrālijā (Edwards, 2002), kas līdz pat mūsdienām tiek uzskatīta par paraugu agrīnās intervences modeļiem pacientiem ar psihotiskajiem traucējumiem. Agrīnā intervence šizofrēniskā spektra pacientu ārstēšanā ir integrēta biopsihosociāla ārstēšana, kurā visi speciālisti strādā komandā, kas aktīvi iesaista pacientu un viņu ģimenes locekļus ārstēšanas procesā. Agrīnās intervences modelī tiek dinamiskā novērtēta saslimšanas norise, veiktas psihoizglītojošas sesijas, izskaidrota medikamentu lietošanas nozīme, optimizētas psihofarmakoloģiskās ārstēšanas stratēģijas,

nodrošinātas psihologa konsultācijas, kā arī tiek piedāvāts atbalsts sociālajā un nodarbinātības sfērā. Visi intervences elementi tiek pielāgoti pacienta simptomu un slimības klīniskajām īpatnībām, personību un dzīves apstākļu raksturojošiem parametriem, ņemot vērā pacienta mērķus un vēlmes (Kline & Keshavan, 2017); (White, Luther, Bonfils & Salyers, 2015b). Agrīnās intervences modelis ir uz personu centrētas veselības aprūpes piemērs (Kline & Keshavan, 2017), kas ir aktuāla ārstēšanas pieeja medicīnas nozarē visā pasaulē un arī Latvijā ir viens no Sabiedrības veselības politikas pamatelementiem (Veselības ministrija, 2014). Latvijas Republikas Veselības ministrijas izstrādātās un ar Ministru kabineta 2014. gada 14. oktobra rīkojumu Nr. 589 apstiprinātās Sabiedrības veselības pamatnostādnes 2014.–2020. gadam ir saskaņotas ar psihiskās veselības deklarāciju (2005. gada janvāris, Helsinki, PVO Eiropas ministru konference par psihisko veselību). Tajās ir norādīts, ka PVO un tās dalībvalstu prioritātes ir atbalstīt iedzīvotājus ar psihiskās veselības problēmām un viņu ģimenes locekļus, kā arī īstenot visaptverošu, kompleksu un efektīvu psihiskās veselības aprūpes sistēmu, kura ietver veicināšanu, profilaksi, ārstēšanu un rehabilitāciju (Ministru kabinets, 2014). Pēc būtības Agrīnās intervences programma ir ambulatoro pakalpojums psihiskās veselības aprūpē, kas ilgtermiņā paredz stacionāru atslogošanu un ambulatoro pakalpojumu spektra paplašināšanos, nodrošina veselības politikas mērķi veicināt starpnozaru sadarbību – veselības, sociālās un labklājības nozaru kopīgas veselības aprūpes īstenošana (Veselības ministrija, 2014). Eiropas Psihiatru asociācijas publicētajā pārskatā par agrīnās intervences programmām redzams, ka 18 valstīs Eiropā (aptauja kopā piedalījās 29) ir nodibinātas agrīnās intervences programmas. Pētījuma autori atklāja faktu, ka agrīnās intervences programmas nav saistītas ar valstu ekonomisko attīstību, bet ir pozitīva saistība ar agrīnās intervences programmas nodibināšanu un valstī psihiskajā aprūpē strādājošo skaitu (Maric et al., 2018). Pasaulē jau ir izveidoti un ar zinātniski pierādītu efektivitāti darbojas vairāki agrīnās intervences modeļi šizofrēniskā spektra pacientu atbalstam, piemēram, *Outreach and Support in South London (OASIS)*, *The Lambeth Early Onset community team (LEO)* un *Advocacy group in Early Intervention in Psychosis (IRIS)* Lielbritānijā (Fusar-Poli, Byrne, Badger, Valmaggia & McGuire, 2013), OPUS agrīnās intervences programma Dānijā (Nordentoft et al., 2015), EPPIC Austrālijā (Hetrick et al., 2018), *Early Treatment and Identification of Psychosis (TIPS)* Norvēģijā (Sönmez et al., 2016), *National Institute of Mental Health Recovery After an Initial Schizophrenia Episode Early Treatment Program (RAISE-ETP)* (Kline & Keshavan, 2017).

Plaši longitudināli pētījumi pierāda, ka pacientiem, kuri iekļauti agrīnās intervences modeļos veselības aprūpē, ir nozīmīgi uzlabojumi slimības gaitā: mazāks rehospitalizāciju skaits un zemāka pacientu institucionalizēšana, labāka līdzestība ārstēšanās procesā un medikamentu lietošanā, uzlabojumi klīniskajos rādītājos. Ievērojami reducējas ne tikai pozitīvā,

bet arī negatīvā simptomātika, konstatēta augstāka dzīves kvalitāte, kas skaidrojama ar augstākiem funkcionālas un sociālas remisijas rādītājiem – pacienti biežāk ir spējīgi atgriezties aktīvā sociālā dzīvē – izglītības iestādēs un darbā, dzīvojot patstāvīgi un veidot savu ģimeni. Kā papildu ieguvums tiek minēta pacientu apmierinātība ar ārstēšanās procesu (Bertelsen et al., 2009); (Hegelstad et al., 2012); (Fusar-Poli et al., 2013); (McGorry, Killackey & Yung, 2008); (Morrison et al., 2011). *Marshall* et al. 2011. gadā veiktā randomizēto kontrolēto pētījumu metaanalīzē norādīts, ka agrīnā intervence psihotisko traucējumu gadījumā samazina stacionārā pavadīto gultas dienu skaitu un palielina iespējamību, ka persona ar psihotiskajiem traucējumiem dzīvos patstāvīgi (Marshall & Rathbone, 2011). Stacionārā pavadīto gultas dienu skaits šizofrēnijas pacientiem Latvijā ir neproporcionāli liels. Pēc statistikas pārskata “Psihiskā veselība Latvijā” (Slimību profilakses un kontroles centrs, 2019), zināms, ka 2016. gadā šizofrēniskā spektra pacienti stacionārā ārstējušies 404 723 gultas dienas, kas ir augstākais rādītājs starp visām psihiatrisko diagnožu grupām un veido 40,3 % no psihiatrisko diagnožu grupas gultu dienu skaita. 2016. gadā izdotajā Baltijas valstu veselības aprūpes statistikas pārskatā atzīmēts, ka Latvijā vislielākais gultas dienu skaits ir psihiatrisko diagnožu pacientiem, kas veido 25 % no visām gultas dienām (Slimību profilakses un kontroles centrs, 2017). Pārskatā minēts, ka salīdzinoši Igaunijā un Lietuvā psihiatrisko diagnožu pacienti patērē 14 % no gultas dienu skaita. Šāda tendence, ka pacienti ar šizofrēniskā spektra traucējumiem relatīvi bieži un ilgstoši ārstējas stacionāros, ir cieši saistīta ar standarta ārstēšanas pieeju (ambulatorie pakalpojumi pēc pacienta paša iniciatīvas un ar minimālu vai neesošu psihosociālo intervencu pieejamību). 2018. gadā *Correll* ar līdzautoriem publicēja līdz šim plašāko sistemātisko pārskatu, iekļaujot metaanalītiskos un metaregresijas statistikas aprēķinus, pierādot, ka agrīnā intervence ir pārāka par standarta ārstēšanu atkārtotu stacionārās epizožu samazināšanā, pacienta funkcionālās aktivitātes atjaunošanā darbā vai skolā, kā arī šizofrēnijas pozitīvo un negatīvo simptomu smaguma samazināšanā (Correll et al., 2018). Līdz ar to biežāk uzdotais jautājums zinātniskajā literatūrā vairs nav “vai mums ir jāveic agrīnā intervence?”, bet turpinās atbilžu meklējumi uz jautājumu “kā vislabāk ieviest klīniskajā praksē agrīno intervenci pacientiem ar pirmo psihozes epizodi?” (Hodgekins et al., 2015); (Reading & Birchwood, 2005); (Ruggeri & Tansella, 2011).

Doktorantūras praktiskās daļas izpildes laikā izveidota Latvijā un Latgales reģionā pirmā Agrīnās intervences programma pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem, kas paredz programmas adaptēšanu un ieviešanu psihiatriskajā praksē, pielāgojot pacienta individuālām vajadzībām un izvērtējot klīnisko efektivitāti. Programmas izveidē tika ņemti vērā ierobežotie resursi psihiskās veselības aprūpē visā Latvijā programmas ilgstspējīgai darbībai. Agrīnās intervences programmas ieviešana psihiskās veselības aprūpē uzlabotu pacientu ar

šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi slimības iznākumus, samazinātu atkārtotu slimības recidīvu risku, uzlabotu pacientu funkcionēšanu, samazinātu invaliditātes skaitu, kā arī nodrošinātu mūsdienīgas ārstēšanas pieeju šai pacientu grupai.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir klīniskajā praksē adaptēt Agrīnās intervences programmu pacientiem ar pirmreizēju šizofrēniskā spektra psihozes epizodi, izvērtēt programmas efektivitāti klīniskajos un funkcionālajos rādītājos salīdzinājumā ar standarta ārstēšanu 12 mēnešu periodā pēc pirmās šizofrēniskā spektra psihozes epizodes.

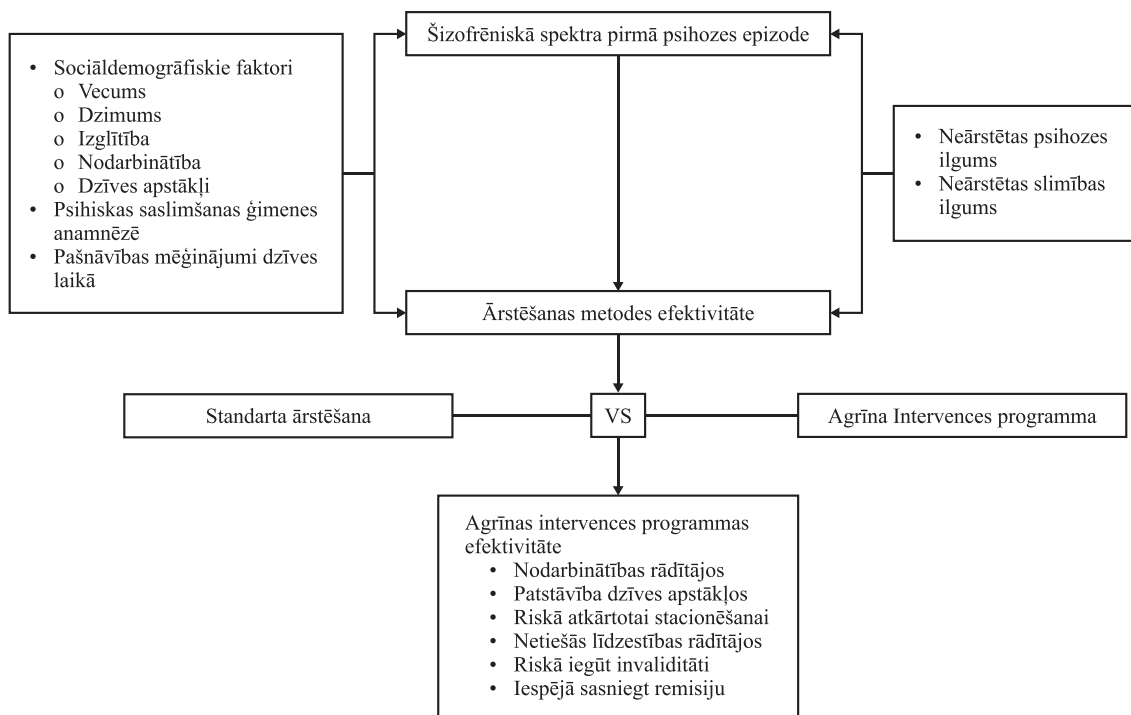
Darba uzdevumi

1. Veikt uz pierādījumiem balstītā medicīnā aprakstītas Agrīnās intervences programmas adaptāciju atbilstoši Latvijā psihiskās veselības aprūpē pieejamiem resursiem un reģionālām īpatnībām.
2. Izpētīt sociāldemogrāfiskos rādītājus (vecums, dzimums, psihiskas slimības ģimenē, dzīves laikā veiktie pašnāvības mēģinājumi, izglītība, nodarbinātība, dzīves apstākļi) un klīniskās simptomātikas rādītājus (šizofrēnijas pozitīvā un negatīvā simptomātika, depresijas simptomi pacientiem ar šizofrēniju, izpratne par savu saslimšanu), neārstētas slimības un neārstētas psihozes ilgumu pacientiem ar pirmreizēju šizofrēniskā spektra psihozi.
3. Noskaidrot Agrīnās intervences programmas izmantojamību klīniskajā praksē, izpētīt netiešos līdzestības rādītājus – iesaisti Agrīnās intervences programmā, Agrīnās intervences programmas apmeklējumu un izstāšanās no programmas proporciju, medikamentu lietošanu ārstēšanās laikā, ārstēšanās rekomendāciju izpildi 12 mēnešu periodā pēc pirmās šizofrēniskā spektra psihozes epizodes.
4. Novērtēt Agrīnās intervences programmas efektivitāti klīniskajos un funkcionālajos rādītājos pēc 12 mēnešu novērojuma perioda, salīdzinot ar standarta ārstēšanu.
5. Novērtēt pacientu, kuri iekļauti Agrīnās intervences programmā, atkārtotas stacionēšanas biežumu un invaliditātes piešķiršanas gadījumu skaitu 12 mēnešu periodā pēc pirmās psihozes epizodes salīdzinājumā ar standarta ārstēšanu.
6. Sniegt promocijas darba secinājumos balstītas rekomendācijas Agrīnās intervences programmas ieviešanai ārstēšanas praksē pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi.

Darba hipotēzes

- Pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi, kuriem tiek veikta Agrīnā intervences programma, ir zemāki klīniskās simptomātikas smaguma rādītāji, augstāki sociālās funkcionēšanas rādītāji, mazāks atkārtotas stacionēšanas un invaliditātes piešķiršanas gadījumu skaits pirmā gada laikā pēc psihozes epizodes salīdzinājumā ar standarta ārstēšanu.
- Agrīnās intervences programma ir adaptējama un īstenojama Latvijas psihiatriskās veselības aprūpes sistēmā pacientu ar šizofrēniskā spektra traucējumiem ārstēšanā.

Pētījuma jautājums: Vai, salīdzinot ar standarta ārstēšanu, intervences programmas lietošanas rezultātā tiek iegūti labāki klīniskie un funkcionālie rādītāji pirmreizējiem pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem Latgales reģionā?



1. attēls. Promocijas darba pētniecības konceptuālais modelis

Darba novitāte

Promocijas darba novitāte ir Latvijā adaptēt un praksē novērtēt pasaulē pārbaudītu ārstēšanas stratēģiju pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem ierobežota finansējuma apstākļos. Latvijā šī ir pirmā izveidotā Agrīnās intervences programma specifiskai pacientu populācijai – pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi. Apzinoties arī resursu ierobežojumus, kas skar veselības nozari, ir būtiski, ka Agrīnās intervences programma tika veidota reālās dzīves apstākļos – valsts psihiatriskajā stacionārā, nekādā veidā nepalielinot izmaksas pacientu ārstniecības nodrošināšanai, bet pārstrukturizējot esošos resursus atbilstoši ārstēšanas principiem un elementiem, kas ir rekomendēti šizofrēniskā spektra psihotisko

traucējumu ārstēšanas starptautiskajās vadlīnijās. Promocijas darba praktiskajā sadaļā tika izveidota Latvijas psihiskās veselības aprūpes sistēmai adaptēta Agrīnās intervences programma ar komandu, kas sastāv no aprūpes koordinatora, psihiatra, psihologa, medicīnas māsas un nodarbinātības speciālista. Pētījuma norises laikā tika veikts regulārs programmas efektivitātes novērtējums ar zinātniskām metodēm, rezultāti interpretēti kontekstā ar pasaulē publicēto zinātnisko literatūru. Latvijas Agrīnās intervences programmas modelis ir attēlots 1. pielikumā. Pētījuma laikā izstrādātā un pārbaudītā Agrīnās intervences programma ir pamats, plānojot un īstenojot jaunas iniciatīvas psihiskās veselības aprūpē Latvijā. Ieviešot Agrīnās intervences programmu kā jaunu ārstēšanas metodi Latvijā, tiktu uzlabota pieejamība mūsdienīgam multiprofesionālam ambulatoram psihiskās veselības aprūpes pakalpojumam pacientiem ar pirmreizēju šizofrēniskā spektra psihozes epizodi.

Darba praktiskā nozīme

Pētījuma laikā izstrādāto programmu var turpināt īstenot arī citās Latvijas psihiatriskajās slimnīcās – tā ir atbilstoša reālajai situācijai Latvijā, psihiatriskās veselības organizācijas principiem stacionāro un ambulatoro pakalpojumu nodrošināšanā. Slimību profilakses un kontroles centram sadarbojoties ar Nacionālo veselības dienestu 2019. gadā izdotajā klīniskajā algoritmā “Akūtu psihotisku traucējumu un pirmās epizodes atpazīšana, vadīšana un ārstēšana”, kas paredz nacionāla līmeņa standartu psihiatrisko pacientu ārstēšanā, tika iekļauts pētījuma laikā izstrādātais agrīnās intervences modelis kā sekundārajā aprūpes līmenī nodrošināmā ārstēšana pacientiem ar psihotiskiem traucējumiem (Klīniskais algoritms, 2019). Līdz šim brīdim Agrīnās intervences programmu turpina veikt VSIA “Daugavpils psihoneiroloģiskā slimnīca”. Par Agrīnās intervences programmas struktūru, praktiskiem darba aspektiem notikusi pieredzes apmaiņas diskusija ar VSIA “Strenču psihoneiroloģiskā slimnīca” un VSIA “Slimnīca “Ģintermuiža””. Ar profesionālās biedrības “Latvijas Psihiatru asociācija” atbalstu ir sagatavotas vairākas izglītojošas lekcijas par Agrīno intervences programmu visā Latvijā praktizējošiem psihietriem. Promocijas darba rezultāti parāda, ka arī ierobežotu finansiālu resursu apstākļos ir iespējams organizēt Agrīnās intervences programmu un sasniegt efektivitāti klīniskajos un funkcionālajos rādītājos, un sekmīgi ārstēt pacientus ar šizofrēniskā spektra psihotiskajiem traucējumiem. Promocijas darba rezultātā izveidotā programma var tikt izmantota, lai realizētu Latvijas apstākļiem pielāgotu jaunu, uz pierādījumiem balstītu ārstēšanas metodi pacientu ar psihotisko traucējumu aprūpē, tādā veidā paplašinot sniegto pakalpojumu klāstu psihiskās veselības aprūpē un nodrošinot mūsdienīgu, uz pacientu orientētu, multiprofesionālu ārstēšanu.

Ētiskie apsvērumi

Visi pacienti pirms iekļaušanas pētījumā tika mutiski informēti, nodrošinot neierobežotu laiku pacientu jautājumu uzdošanai, kā arī tika nodrošināta rakstiska informācija par pētījumu, visi pacienti ar parakstu ir apstiprinājuši savu brīvprātīgu līdzdalību pētījumā. Pacienti dalībnieki jebkurā brīdī varēja atteikties no pētījuma bez jebkādas ietekmes uz tālāku ārstēšanu. Pētījuma autori nodrošināja, ka visi iesaistītie speciālisti ir profesionāļi savā jomā un pacientiem tiek nodrošināta ārstēšana atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām Latvijā un Eiropas Savienībā. Visi pētījuma posmi veikti atbilstoši ētikas principiem, tika iegūta Rīgas Stradiņa universitātes Pētījumu ētikas komitejas atļauja: komitejas lēmums Nr. 114/21.12.2017 (skatīt 2. pielikumā).

Promocijas darba struktūra

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā pēc klasiskas darba struktūras, ietver 130 lappuses. Darbs strukturēts desmit nodaļās: Ievads; Literatūras apskats; Materiāls un metodes; Rezultāti; Diskusija; Secinājumi; Publikācijas; Literatūras saraksts; Pateicības; Pielikumi. Promocijas darbs satur 18 tabulas, 12 attēlus un 8 pielikumus. Literatūras sarakstā ir 264 autoru un autoru kolektīvu darbi.

1. Literatūras apskats

1.1. Šizofrēniskā spektra psihotisko traucējumu raksturojums un sastopamība

Psihoze ir klīnisks sindroms (Radua et al., 2018), ko raksturo akūti sākušies uztveres traucējumi, piemēram, dzirdes vai redzes halucinācijas, murgu idejas ar dažkārt pavadošām piesātinātām afekta izmaiņām – nomāktību vai sakāpinātu garastāvokli, situācijai neatbilstoša uzvedība un nesakarīga (saraustīta) runa, neizturama trauksme un baiļu sajūta, kā arī nespecifiskie simptomi – miega traucējumi, koncentrēšanās grūtības, īslaicīgs apjukums, emocionālās sfēras izmaiņas. Promocijas darba ietvaros tiks aptverti Pasaules Veselības organizācijas Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikatora 10. redakcijas (SSK–10) diagnostiskie šifri F20 un F23, kas precīzi raksturo šizofrēniskā spektra psihozes (Compton & Broussard, 2009); (WHO, 1993); (LPA, 2014). Psihozes var būt primāras (šizofrēniskā spektra traucējumi) vai arī sekundāras kā izpausme citām saslimšanām – traumatiskam smadzeņu bojājumam, autoimūnām saslimšanām, toksisku / narkotisku / psihotropu vielu lietošanai, cerebrovaskulārām slimībām, tilpuma procesiem (smadzeņu audzēji), metabolām un endokrinoloģiskām saslimšanām, epilepsijai, neurodeģeneratīvām un demielinizējošām slimībām (Griswold, del Regno & Berger, 2015); (Keshavan & Kaneko, 2013). Psihotiskie simptomi var būt arī citu psihisko traucējumu izpausme, piemēram, bipolāri afektīvi traucējumi vai depresija ar psihotiskiem simptomiem (Griswold et al., 2015). Agrīnā intervence ir izveidota kā fāzes specifika ārstēšanā primārā jeb šizofrēniskā spektra agrīnajos slimības posmos (Fusar-Poli et al., 2017), promocijas darbā iekļāvām tikai pacientus ar pirmo šizofrēniskā spektra psihozes epizodi, lai palielinātu izlases homogenitāti.

Ar šizofrēniskā spektra psihotiskajiem traucējumiem galvenokārt saprot šizofrēniju – multifaktoriālas etioloģijas slimību grupu ar klīniski daudzveidīgām izpausmēm, kas ietver pozitīvos simptomus (halucinācijas vai pseidohalucinācijas), domāšanas traucējumus (murgu idejas, psihiskie automātismi, paraloģiska domāšana), emocionālās sfēras traucējumus, katatonus traucējumus un negatīvos simptomus (apātija, patērējoša anhedonija, sociāla dezadaptācija un izolācija), kognitīvus traucējumus, personības sfēras izmaiņas (motivācijas un iniciatīvas trūkums), uzvedības izmaiņas (LPA, 2014); (Marder & Galderisi, 2017); (Sadock, 2015); (WHO, 1993). Šizofrēnijas procesa sākums var noritēt divos vecumos. Literatūrā tas tiek aprakstīts kā “bimodāla pīķa norise” (Chan, 2017): sākotnēji slimības izpausmes parādās vecumā no 15 līdz 24 gadiem, kad saslimstība ir nedaudz lielāka vīriešu vidū, savukārt salīdzinoši daudz retāk nekā jaunības gados otrā vecuma grupa šizofrēnijas izpausmēm ir no 55 līdz 64 gadiem, kad nedaudz vairāk slimo sievietes (Messias, Chen & Eaton, 2007);

(Welham, Thomis & McGrath, 2004). Lai arī neliela, tomēr dzimumam ir noteikta ietekme uz šizofrēnijas incidenci – vīriešiem saslimt ar šizofrēniju ir 1,4 reizes lielāka iespējamība nekā sievietēm (Mcgrath et al., 2004). Dānijā 12 gadu periodā (2000. gads – 2012. gads) veiktajā populācijas pētījumā šizofrēniskā spektra incidences noteikšanai tika noskaidrots, ka gan sievietēm, gan vīriešiem šizofrēniskā spektra saslimšana pieaug 5–18, 19–24 un 25–32 gadu vecumposmos, savukārt saslimšanas rādītāji samazinās pēc 33 gadu vecuma (Kühl, Laursen, Thorup & Nordentoft, 2016). Līdzīgi vecumposmi šizofrēniskā spektra traucējumu izpausmēm tika konstatēti arī 2014. gadā veiktajā sistemātiskajā pārskatā par šizofrēnijas incidenci, apkopojot 133 693 šizofrēnijas saslimšanas gadījumus un konstatējot, ka šizofrēnija visbiežāk tiek diagnosticēta abiem dzimumiem vecumposmā no 20 līdz 29 gadiem (Werf et al., 2014).

Šizofrēnijas 12 mēnešu prevalence vispārēji populācijā ir 1 %, savukārt risks dzīves laikā saslimt ar šizofrēniju piemīt 0,7 % (0,3 %–2 %) no populācijas (Chan, 2017). Pasaulē šizofrēnijas punkta prevalence ir 4,6 gadījumi uz 1000 iedzīvotājiem (Wittchen et al., 2011). Latvijas Slimību profilakses un kontroles centra sniegtajā statistikas pārskatā par psihiskās veselības statistikas datiem norādīts, ka 2017. gadā Latvijā tika reģistrēti 18,8 jauni šizofrēniskā spektra traucējumu saslimšanas gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (SPKC, 2019), kas ir salīdzināms ar Vācijas datiem, kur katru gadu tiek reģistrēti 19 jauni šizofrēniskā spektra traucējumu saslimšanas gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (Jacobi et al., 2014). 2010. gadā psihotiskie traucējumi veidoja 93,9 eiro miljardu izmaksas Eiropas reģionā, ieskaitot gan tiešās, gan netiešās slimības radītās izmaksas. Salīdzinot izmaksas ar biežāk izplatītajām saslimšanām psihiatrijā un neiroloģijā, redzams, ka, piemēram, pacientu ar insultu radītais ekonomiskais slogs bija 64,1 miljards eiro, pacientu ar atkarības diagnozi 65,7 miljardi eiro, savukārt pacientu ar garastāvokļa traucējumiem – 113,4 miljardi eiro (Olesen et al., 2012). Līdz ar to pasaules zinātniskajā literatūrā un klīniskajā darbā līdz šim brīdim ir aktuāls jautājums, kā attālināt šizofrēnijas saslimšanas nelabvēlīgos iznākumus, lai samazinātu cilvēka ar šizofrēniju un viņa piederīgo ciešanas un neradītu ekonomisko slogu valsts veselības aprūpes un labklājības sistēmām.

1.2. Šizofrēniskā spektra psihotisko traucējumu diagnostiskais iedalījums: vēsturiskais un mūsdienīgs

Salīdzinot ar vēsturē jau sen aprakstītiem tādiem prāta slimību stāvokļiem kā melnholija un mānija, šizofrēnija ir salīdzinoši jauns termins (Gaebel, 2011). Eiropā 19. gadsimta vidū psihiatrijā sākās atsevišķi centieni definēt saslimšanu, kas skāra cilvēkus jaunā vecumā un gandrīz vienmēr noritēja ar strauji progresējošu gaitu un cilvēkiem zaudējot “prātu”. Francijā psihiatrs Benedikts Morels 1852. gadā pirmo reizi lietoja terminu *dementia*

praecox, ar to apzīmējot slimību, kas jauniem cilvēkiem neatgriezeniski “lika zaudēt prātu”; šajā pašā laika nogrieznī Skotijā psihiatrs Tomas Klaustons šo pašu psihisko saslimšanu apzīmēja kā “pusaudžu neprātu” (*adolescent insanity*); Vācijā Karls Ludvigs Kahlbaums pētīja “juvenilo trakumu” (*juvenile madness*), pirmo reizi izceļot katatonisko sindromu, un viņa kolēģis Ēvalds Heckers aprakstīja hebefrēniju (Jablensky, 2011).

Šizofrēnijas pētniecībā un klasifikācijā liels solis uz priekšu tika sperts, pateicoties Emīla Krepelīna (1856–1926) darbiem. Pamatojoties uz ilgtermiņa novērojumiem ar pacientiem, viņš izveidoja nozoloģisko iedalījumu *dementia praecox* slimību grupai jeb izdalīja klīniskās formas, tajā skaitā aprakstot jau tādus mūsdienās zināmus klīniskos sindromus kā katatonija, parafrēnija, paranoīds sindroms, šizofāzija un citus (Jablensky, 2011). Krepelīna laikabiedrs Jevgēnijs Bleulers 1908. gadā radīja terminu “šizofrēnija”, kā arī savās lekcijās izklāstīja šizofrēnijas pamatsimptomus (domāšanas un runas traucējumus, ambivalenci, afekta traucējumus un atrautību no realitātes) un papildsimptomus (murgus un halucinācijas), kas praktiski ir aizsākums šīs slimības atpazīšanai, diagnosticēšanai un arī ārstēšanas metožu pētīšanai. Tā kā šizofrēnijas izpēte aizsākās ar klīniskiem novērojumiem, kā arī līdz šim laikam šizofrēnija ir klīniska diagnoze, būtiski ir minēt vēl divus psihiatrus, kas pētīja un klasificēja šizofrēnijas simptomus: Karls Leonards (1904–1988) ieviesa terminu “endogēna psihoze” un pirmais norādīja uz neafektīvu psihožu saistību ar ģimenes anamnēzi jeb pārmantotību; Kurts Šneiders (1887–1967) pētīja un aprakstīja šizofrēnijas pirmā ranga simptomus (domu skanēšana, dzirdes pseidohalucinācijas – “balsis”, kas sarunājas savā starpā un apspriež pacientu, ietekmes idejas, domu atņemšana, domu pārraidīšana, citi uztveres un domāšanas traucējumi) (Jablensky, 2011).

Iepriekš minēto psihiatru izveidotās simptomu klasifikācijas sistēmas ir pamats arī slimību klasifikatoriem līdz šim laikam, piemēram, Eiropā izmantojamā Starptautiskā slimību klasifikatora 10. redakcijai (WHO, 1993). Hlorpromazīna ieviešana 1952. gadā, kam uzreiz sekoja antipsihotiskā medikamenta haloperidola atklāšana 1958. gadā (Sadock, 2015), uzlaboja slimības prognozi, paildināja cilvēku ar šizofrēniju dzīvildzi un mazināja simptomus, kā arī ļāva daļēji saglabāt vai pilnībā atjaunot ikdienas funkcionēšanu. Arvien vairāk tika pētītas šizofrēnijas izpausmes garengriezumā, slimības formas klasificējot ne tikai pēc primāri psihopatoloģiskiem pozitīviem simptomiem, bet arī cilvēka ar šizofrēniju ikdienas funkcionēšanas, kur būtisku lomu nosaka šizofrēnijas negatīvie simptomi (Norman et al., 2015).

Kā jau iepriekš uzsvērts, šizofrēnijas formu nozoloģijai un klasifikācijai būtiska nozīme ir ārstēšanas metožu attīstībā. Tas saistīts ar to, ka psihiatrijā pēdējās trijās dekādēs būtisku lomu ieņem psihosociālās intervences. 2017. gadā Pasaules Psihiatru asociācijas (*World Psychiatric Association*) izdotajā žurnālā tika publicēts līdz šim nozīmīgākais psihotisko

traucējumu pārskata raksts, kas psihotiskos traucējumus iedala piecos attīstības etapos (Paolo Fusar-Poli et al., 2017), katram piemērojot ārstēšanas metodes, iekļaujot gan farmakoloģiskas, gan psihosociālas intervences. Pēc Fusar-Poli un līdzautoru kolektīva 2017. gada ierosinājuma, izšķir 0 etapu jeb asimptomātisku ģenētisku risku, I etapu jeb negatīvos un kognitīvos simptomus, II etapu jeb pirmo psihozes epizodi, III etapu ar vienu atkārtotu psihozes epizodi vai vairākām atkārtotām psihozes epizodēm un IV etapu ar smagu, pastāvīgu slimības gaitu. Klīniski minētos šizofrēnijas etapus raksturo ar premorbīdu stāvokli, pārejošiem psihotiskajiem simptomiem, psihozes epizodi ar sekojošu pilnīgu vai nepilnīgu atveseļošanos un hronisku šizofrēnijas slimības norisi (Fusar-Poli et al., 2017).

Pēc klīnisko etapu principa ir izveidota arī šizofrēnijas un citu primāro psihožu sadaļa Starptautiskajā statistiskajā slimību un veselības problēmu klasifikatora 11. redakcijā, ko Pasaules Veselības organizācija apstiprināja 2019. gada maijā un kas stājas spēkā 2022. gada janvārī (Harrison, Weber, Jakob & Chute, 2021). Starptautiskajā statistiskajā slimību un veselības problēmu klasifikatora 11. redakcijā šizofrēnija ir šifrēta kā kategorija 6A20, kas iekļauj pirmo šizofrēnijas psihozes epizodi (6A20.0), atkārtotas psihozes epizodes (6A20.1), nepārtrauktas norises šizofrēniju (6A20.2). Pacienta ar šizofrēniju saslimšanas diagnozes koda noteikšanā lielāka nozīme ir slimības norisei (simptomātiska, nepilna remisija, pilna remisija, nepārtraukta), kas ļauj noteikt pacienta funkcionēšanu (WHO, 2021). Promocijas darba praktiskajā sadaļā izveidotās, adaptētās un pētītās Latvijas Agrīnās intervences programmas (LAT–AIP) pamatā esošās starptautiski izmantotās programmas literatūrā tiek norādītas kā “zelta” standarts šizofrēnijas spektra psihotisko traucējumu II etapa jeb pirmās šizofrēnijas psihozes epizodes ārstēšanā (Fusar-Poli et al., 2017).

1.3. Šizofrēniskā spektra traucējumu patofizioloģija, ar traucējumiem saistītie etioloģiskie un ģenētiskie faktori

Šizofrēnija ir multifaktoriāla saslimšana, kuras izcelsmi ietekmē heterogēni faktori – no ģenētiskas predispozīcijas līdz apkārtējās vides radītiem notikumiem, sākot jau no prenatālā perioda (Schubert & Clark, 2015). Šizofrēnijas klīniskā norise būtībā ir rezultāts kompleksam savienojumam no ģenētiskām, bioloģiskām, psiholoģiskām un sociālām komponentēm (Nelson & Hartmann, 2018).

Šizofrēnijas patofizioloģija

Smadzeņu struktūrās šizofrēnijas gadījumā ir novērojamas izmaiņas, sākot jau no šūnu izmaiņām, sinapšu funkcionāliem traucējumiem līdz pat smadzeņu struktūras un tilpuma izmaiņām. Literatūrā visbiežāk aprakstītās izmaiņas tiek novērotas prefrontālajā garozā,

bazālajos ganglijos, talāmā, hipokampā un deniņu daivas mediālajā daļā (Fallon, Opole & Potkin, 2003). Pacientu ar šizofrēniju pēcnāves veiktajos pētījumos noskaidrots, ka smadzenēm ir palielināti vēderiņu izmēri, samazināts smadzeņu kopējais tilpums un konstatējamās smadzeņu garozas krokojuma izmaiņas (Harrison, 1999). Nesenā pētījumā par pelēkās vielas tilpuma izmaiņām pacientiem ar pirmreizēju psihozes epizodi, salīdzinot viņus ar kontroles grupu (veseliem cilvēkiem), tika noskaidrots, ka divu gadu laikā pēc pirmās psihozes epizodes pacientiem ar šizofrēnijas diagnozi ir statistiski nozīmīgi samazināts intrakraniālais tilpums, sekojoši ar samazinātiem pelēkās un baltās vielas tilpumiem un palielinātu cerebrospinālā šķīduma daudzumu (Castro-Fornieles et al., 2018). Papildinot jāatzīmē, ka pacientiem ar šizofrēniju ir arī novērojami lielāki smadzeņu vēderiņi, kas turpina plašināties slimības gaitā (DeLisi, Sakuma, Maurizio, Relja & Hoff, 2004). Pētot strukturālas izmaiņas specifiskos smadzeņu reģionos, noskaidrots, ka pacientiem ar šizofrēniju visvairāk tiek skarta baltā viela frontālajā smadzeņu daivā, tilpuma samazinājumam pozitīvi korelējot ar atkārtotas slimības paasinājumu epizodes ilgumu (Andreasen, Liu, Ziebell, Vora & Ho, 2013). Interesanti, ka tieši saistībā ar samazināto smadzeņu vielas tilpumu un arī zudumu šizofrēnijas laikā literatūrā tiek piedāvāta hipotēze par šizofrēniju kā neurodeģeneratīvu saslimšanu (Whitford et al., 2006), tomēr pēdējo gadu pētījumos vairāk argumentu gūst neirālās attīstības traucējumu hipotēze šizofrēnijas izcelsmē (Jaaro-Peled & Sawa, 2020).

Neirālās attīstības traucējumi var sākties jau mātes grūtniecības laikā ar augļa pirmo neirītu un glijas šūnu proliferācijas traucējumiem, traucētu šūnu migrāciju un neirītu augšanu, kā arī sinapšu veidošanos (Fallon et al., 2003), kas varētu tikt uzskatīta par pirmo neirālās attīstības traucējumu fāzi, tālāk traucējumiem turpinoties zīdaiņa un maza bērna vecumā ar cikliskiem postnatālo nervu šūnu proliferācijas traucējumiem, kā arī otrajā posmā pusaudžu vecumā notiekot paātrinātai nervu šūnu apoptozei, traucētai aksonu mielinizācijai un pārmērīgai neironu nobriešanai (Fallon et al., 2003); (Jaaro-Peled & Sawa, 2020). Literatūrā šūnu veidošanās, diferencēšanās, nobriešanas un funkcionalitātes patoloģiju šizofrēnijas gadījumā apraksta arī kā neuroontogēneses traucējumus pacientiem ar šizofrēniju (Calabrese et al., 2008), kad predispozīcija noteiktai saslimšanai izjauc šūnu normālu morfoloģisku attīstību jau perinatālajā periodā. Interesanti, ka var tikt novērtētas agrīnās pazīmes motorajā attīstībā, neiroloģiskas īpatnības un uzvedības patoloģiskas izpausmes ļoti agrīni bērnībā, pat vēl pirms pirmo psihotisko simptomu attīstības un šizofrēnijas diagnozes noteikšanas (Crow, Done & Sacker, 1995), (Das, Lagopoulos, Coulston, Henderson & Malhi, 2012). Kā vienu no iespējām savā ziņā prognozēt saslimšanu ar šizofrēniju Syunyakov (2021) atzīmē girifikācijas indeksa noteikšanu, proti, zinot to, ka girifikācija jeb smadzeņu garozas kroku veidošanās auglim sākas 16. gestācijas nedēļā un ir izpētītas šizofrēnijai raksturīgas izmaiņas

orbitofrontālajā un prefrontālajā garozā, šis indekss varētu atvieglot diagnostikas procesu. Savā darbā autors norāda, ka pacientiem ar diagnosticētu šizofrēniju ir hipogirifikācija smadzeņu zonās, kas atbild par kognitīvajām funkcijām un ar valodu saistītajām funkcijām, kā arī sociālo kontaktu veidošanas kvalitāti (Syunyakov, 2021). Rakstot par smadzeņu struktūru izmaiņām, noteikti jāmin, ka, pētot baltās vielas neirālos ceļus (traktus) pacientiem ar šizofrēniju, ir novērots, ka neirāliem ceļiem ir traucēta savienojamība, salīdzinot ar veseliem indivīdiem, starp baltās vielas struktūrām un pelēko vielu smadzeņu daivām, kā arī zemgarozas struktūrām. Šo fenomenu nodēvēja par diskonektivitātes sindromu (Fryer et al., 2021).

Anatomiskās izmaiņas neironu citoarhitektūrā funkcionāli ir novērojamas neurotransmiteru traucētā darbībā. Ar lielāko pierādījumu bāzi šizofrēnijas patofizioloģijā ir izpētīta trīs neurotransmiteru sistēmu disfunkcija: dopamīnerģiskā, serotonīnerģiskā un glutamāterģiskā. Šizofrēnijas izcelsmes pētniecībā neurotransmiteru disfunkcijas hipotēze ir guvusi vislielāko atzinību, jo tieši uz to balstās ārstēšanas metodes ar medikamentiem, proti, antagonizējot vai agonizējot konkrētu receptoru funkcijas noteiktās ar simptomātiskām izpausmēm saistītās smadzeņu daļās. Detalizētāk, piemēram, monoamīna neurotransmitera dopamīna hipotēze ir saistīta ar dopamīna hiperaktivitāti limbiskajās smadzeņu daļās jeb mesolimbiskajā neirālajā lokā, nozīmējot medikamentus (galvenokārt antipsihotiskos līdzekļus), kas darbojas kā antagonisti D2 receptoriem šajā neirālajā lokā, mērķis ir pārtraukt šizofrēnijas pozitīvo simptomu izpausmes. Mesokortikālajā lokā, īpaši divos smadzeņu reģionos dorsolaterālajā (DLPFC) un ventromediālajā (VMPFC) prefrontālajā garozā, dopamīns ir iesaistīts šizofrēnijas kognitīvo, afektīvo un negatīvo simptomu patoģenēzē (Stahl, 2008). NMDA (N-metil-D-aspartāts) receptoru hipofunkcija ietekmē glutamāterģisko neironu darbību, būtībā radot šo neironu hipofunkciju. Precīzāk, vai nu tiešā veidā izslēdzot no aktivizēšanās mesokortikālos dopamīnerģiskos neironus un potenciāli izraisot šizofrēnijas afektīvos, kognitīvos un negatīvos simptomus, vai arī caur GAS (gamma-amino-sviestskābe) starpneironu mazinot mesolimbisko dopamīna neironu inhibīciju, tādējādi radot šizofrēnijas pozitīvo simptomātiku. Komplicētāka ir glutamāta iedarbība caur talāmu, kur šizofrēnijas gadījumā konstatētas hipoaktīvas glutamīnerģiskās kortikostriālās un kortikoakumbena neirālie loki un / vai hiperaktīvi mesolimbiskie dopamīna ceļi, kā rezultātā mazinās GAS neironu ietekme uz talāmu, tādējādi samazinot talāma sensoro filtru, precīzāk, netiek filtrēta sensorā informācija, kas nokļūst garozā, potenciāli pārslogojot ar "signāliem" frontālo garozu un radot pozitīvos simptomus (Stahl, 2008). Neurotransmiters serotonīns ir saistīts gan ar šizofrēnijas pozitīvajiem, gan negatīvajiem simptomiem, serotonīna (5HT) antagonisti spēj samazināt šizofrēnijas pozitīvos simptomus pacientiem ar hroniskas norises šizofrēniju (Sadock, 2015). Citā avotā, piemēram, ir minēts, ka 5HT₂ receptoru blokāde samazina psihotiskos simptomus

pacienti ar šizofrēniju (Fallon et al., 2003). Savukārt atipiskie antipsihotiskie līdzekļi, kas ir atsevišķi serotonīna receptoru (5HT_{2A}; 5HT₇) agonisti vai daļēji agonisti, labvēlīgi ietekmē šizofrēnijas negatīvos simptomus (Stahl, 2008). Noslēgumā jāatzīmē, ka visu neurotransmiteru darbības traucējumi ir savstarpēji cieši saistīti un katram cilvēkam unikāli, līdz pat mūsdienām nav atklāta ķīmiska viela, kas spētu pilnībā novērst visus šizofrēnijas simptomus.

Etioloģiskie faktori

Literatūrā arvien plašāk tiek aprakstīti vairāki apkārtējās vides riska faktori, kas ietekmē psihotisko traucējumu attīstību un izpausmes. Vides faktoriem piemīt heterogenitāte – to ietekme ir, sākot jau no perinatālajiem faktoriem līdz pat iespējamām ietekmēm pusaudžu un pieaugušā vecumā. Sistemātiskajā pārskatā, iekļaujot 683 pētījumus, autori secināja, ka psihotiskos traucējumus ietekmējošie faktori ir, sākot no etniskās piederības, imigrācijas statusa, dzimšanas laika, bērnības traumatiskām pieredzēm, mātes grūtniecības laikā pārslimotām infekciju slimībām un sarežģījumiem dzemdībās (Radua et al., 2018). Dažus no riska faktoriem psihozes attīstībā iepriekš ir publicējuši arī citi autori, piemēram, neatliekams ķeizargrieziena paaugstina iespēju bērnam saslimt ar šizofrēniju no 1,5 līdz 2,0 reizēm (Cannon, Jones & Murray, 2002). Savukārt plašā kohortas pētījumā konstatēts, ka bērniem ir 1,5 līdz 5,3 reizes augstāks risks saslimt ar šizofrēniju, ja mātes grūtniecības laikā ir slimojušas ar masaliņām, gripu pirmajā grūtniecības trimestrī, toksoplazmozi, elpceļu infekcijām vai herpes infekcijām (Brown, 2011). Mātes saslimšana ar infekciju slimībām un tālāka saistība ar diagnosticētu šizofrēniju bērnam liek domāt par iekaisuma nozīmi šizofrēnijas izcelsmē. Pacienti ar šizofrēniju iekaisuma nozīmi apraksta kā “divu sitienu” hipotēzi – prenatāla vai agrīna iekaisuma rezultātā nervu sistēmas attīstībā var notikt izmaiņas, kas dzīves laikā manifestējas caur glutamāta sistēmas traucējumiem un ir saistītas ar šizofrēnijas simptomātiskām izpausmēm (Feigenson, Kusnecov & Silverstein, 2014). Attīstot ideju par iekaisumu un glutamāterģiskās sistēmas saistību, noteikti ir jāatzīmē, ka šūnu līmenī traucējumi ir novērojami T limfocītu kontrolēto šūnu sistēmā (atrogliālās šūnas un mikroglija), kas, pēc Corsi-Zuelli un līdzautoru (2021) priekšlikumiem, pacientiem ar šizofrēniju saistīta ar gliālo šūnu disregulāciju, zemas intensitātes pastāvīgu perifēriālo iekaisumu un līdz šim neizskaidrotu predispozīciju uz automimūnām slimībām (Corsi-Zuelli & Deakin, 2021).

Epidemioloģiskie faktori

Epidemioloģiskie faktori, kam ir aprakstīta noteikta saistība ar šizofrēnijas diagnozi, ir piedzimšana ziemā, dzīvošana pilsētvidē, emigrācija un arī dzīves laikā pieredzēta diskriminācija (Jaaro-Peled & Sawa, 2020). Pie apkārtējās vides notikumiem var tikt uzskatīta

arī kanabinoīdu lietošana, kurai piemīt devas atkarīgs efekts riska palielināšanai saslimt ar šizofrēniju. Metaanalītiskā pētījumā tika noskaidrots, ka jauniešiem, kas lieto kanabinoīdus, ir 3,90 reizu lielāka izredžu iespēja attīstīties psihozei, salīdzinot ar jauniešiem, kas kanabinoīdus nelieto (Marconi, di Forti, Lewis, Murray & Vassos, 2016). Vides ietekmei ir būtiska loma šizofrēnijas attīstībā. Jāpaskaidro, ka cilvēkam apkārt esošā vide sākas ģimenē. Līdz ar to nozīmīgi ir ģimenes faktori, kas var tālāk ietekmēt šizofrēnijas attīstību, piemēram, piesaistes–attīstības–kognitīvā hipotēze aplūko šizofrēniju kā psihiatrisku sindromu, kura izpausmē būtiska loma ir bērnībā piedzīvotajām interpersonālajām attiecībām ar tiešajiem aprūpētājiem (Rajkumar, 2014). Piemēram, pētnieki ir izteikuši pieņēmumu, ka neprognozējama, nedroša, apdraudējumu pilna vide rada paranoīdas pamatpārlicības tālāk visas dzīves laikā (Howes, Hird, Adams, Corlett & McGuire, 2020), kā arī ir publicēts pētījums ar statistiskiem aprēķiniem, ka, salīdzinot ar vispārējo populāciju, cilvēki ar psihotiskajiem traucējumiem ir piedzīvojuši bērnībā nelabvēlīgus apstākļus līdz pat 2,7 reizes biežāk (Varese et al., 2012). Atkārtotos pētījumos pierādīta psihosociālo vides faktoru saistība ar šizofrēnijas attīstību, jeb psihosociālo faktoru ietekme var rezultēties bioloģiskās izmaiņās centrālajā nervu sistēmā (Woods et al., 2021).

Ģenētiskie faktori

Jau kopš psihisko slimību ģenētikas pētniecības aizsākumiem vairāk nekā pirms 50 gadiem tika novērots, ka psihiskās slimības tiek pārmantotas ģimenēs (Polderman et al., 2015). Literatūrā ir ziņots, ka iespējas pārmantot šizofrēniju ir līdz pat 79 % (Hilker et al., 2018), ja radniecība ir ar cilvēku, kas slimo ar šizofrēniju. Dānijā veiktā kohortas pētījumā noskaidrots, ka risks saslimt ar šizofrēniju bērnam pieaug gandrīz četras reizes (27 % vs 7 %), ja ar šizofrēniju slimo abi vai tikai viens vecāks (Gottesman, Laursen, Bertelsen & Mortensen, 2010). Šizofrēnijas pārmantojamībā ir nozīmīga arī radniecības pakāpe, piemēram, no pirmās pakāpes brālēna / māsīcas šizofrēnija tiek pārmantota aptuveni 2 % gadījumu, no māsas / brāļa bērniem 4 % gadījumu, no vecvecākiem 5 % gadījumos un no siblinga 9 % gadījumu (Lichtenstein et al., 2009); (Gottesman et al., 2010). Dvīņu pētījumos atklāts, ka identiskiem dvīņiem abiem saslimt ar šizofrēniju ir 41 % – 65 % iespējamība (Cardno & Gottesman, 2000).

Literatūrā pētījumi šizofrēnijas ģenētikā nav atklājuši precīzu slimībai specifisku gēnu traucējumu kombināciju, vēl vairāk, ir noskaidrots, ka bieži psihiatrisko slimību diagnostiskiem spektriem pārklājas iesaistītie riska gēni, piemēram, šizofrēnijai un autismam, līdz ar to viena lokusa efekts uz slimības izcelsmi un norisi ir salīdzinoši mazs (Anttila et al., 2018). Līdz šim brīdim lielākajā pētījumā par genoma izmaiņām cilvēkiem ar šizofrēniju tika noskaidrots, ka ar šizofrēniju ir saistīti 108 gēnu lokusi (*Schizophrenia Working Group of the Psychiatric*

Genomic Consortium, 2014). Analizējot 349 gēnus ar šizofrēniju saistītajos 108 lokusos, tika noskaidrots, ka nozīmīgi ir 9 gēni, kas tiek ekspresēti neokorteksā augļa periodā un tālāk turpina ietekmēt neirālo attīstību agrīnā jaunībā. Tie ir OSBPL3, RGS6, KCNB1, KCNV1, GRIN2A, SATB2, MEF2C un NRG1 (Ohi et al., 2016). Savukārt ar šizofrēnijas pozitīvajiem simptomiem tiek saistīts COMT (katehol-O-metiltransferāzes) gēna poliformisms (Goghari & Sponheim, 2008). Konceptuāli psihiskās slimības tiek uzskatītas par poliģenētiskām (Visscher et al., 2017). Sistemātiskajā pārskatā, kas publicēts 2015. gadā, tiek izdalīti gēni divās šizofrēnijas procesa nozīmīgākajās grupās: ar neuroģenēzi / neirālo attīstību saistītie (DISC1, NEUROG1, PCDH12, RELN, BDNF, GSKB, PRNP, PCM1, TNF3, PLXNB3, MAG, FOXP2, ZNF804A, NOTCH4, IL6, APOE, VPK2) un neurotransmisiju regulējošie (NRG1, DTNBP1, DAOA, GRIN2A, GRID1, GAD1, COMT, MTHFR, HTR2A, RGS4, ZDHHC8, NRG1, NRXN1) (John, Thirunavukkarasu, Halahalli, Purushottam & Jain, 2015). Būtībā šizofrēnijas norisē gēnu izmaiņas ir saistītas ar neironu šūnu visu attīstības posmu anomālijām vai arī gēni izmaina neurotransmiteru (glutamāta, GABA, serotonīna, dopamīna, kateholamīna) metabolismu (John et al., 2015). Visbeidzot, ar gēniem saistītas izmaiņas pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem ir novērotas divās hromosomās delēcijas veidā 22q11 un 16p11 (Weinberg, Jenkins, Marazita & Maher, 2007), bet to klīniskās izpausmes ir nespecifiskas. Gēnu pētniecības daudzsoļīgais virziens ir jaunu ārstēšanas metožu atklāšana, piemēram, personalizētā ārstēšana psihiatrijā, kas dod iespēju atrast individuāli piemērotākos medikamentus (Schubert & Clark, 2015).

1.3.1. Kritiskā perioda hipotēze psihotisko traucējumu attīstībā

Ņemot vērā iepriekš aprakstītos šizofrēniskā spektra traucējumu attīstību ietekmējošos faktorus, nonākam pie divām būtiskām atziņām. Pirmkārt, psihotiskie traucējumi dažādos simptomātiskos aspektos eksistē pirms klīniski diagnosticējamās pirmās psihozes epizodes; otrkārt, saslimšanai lielākoties piemīt progresējoša gaita. Šo hipotēzi apstiprina izpētītais, ka pirms psihotisko simptomu diagnosticēšanas agrīnos jaunības gados vairākus gadus ir novērojami kognitīvo funkciju traucējumi, kā arī ir vērojama nepilnīga sociālā un profesionālā funkcionēšana (Nova-Ferna, Giro & Tabare, 2015). Pētījumā ar stacionētiem pacientiem ar pirmās psihozes epizodi tika noskaidrots, ka pacienti vidēji 67 nedēļas pirms iestāšanās slimnīcā ar psihotiskiem simptomiem ir meklējuši palīdzību saistībā ar nespecifiskiem psihiskiem un fiziskiem simptomiem pie dažādiem veselības aprūpes speciālistiem (Fuchs & Steinert, 2004). Prospektīvā pētījumā Austrālijā, kas veikts agrīnās intervences centros psihotisko traucējumu atpazīšanai, noskaidrots, ka 75,6 % jaunu cilvēku vecumā no 15 līdz 30 gadiem, kuri pirmo reizi atzīmēja nespecifiska rakstura sūdzības, vidēji pēc 7,4 gadiem tika noteikta šizofrēnijas

diagnoze (Amminger et al., 2011). Psihozes epizodes prodromālie nespecifiskie simptomi ir šādi: pazeminātas koncentrēšanās spējas, hipersensitivitāte, aizdomīgums, iekšējs nemiers, domāšanas traucējumi, nomākts garastāvoklis, aizkaitināmība, miega traucējumi, uztveres traucējumi, dažādas fiziskas sūdzības (Fuchs & Steinert, 2004). Literatūrā tiek izšķirts tāds jēdziens kā augsta riska pacienti psihozes attīstībai, kas parasti tiek piemērots bērnu un pusaudžu populācijām. Raballo et al. 2020. gadā veiktajā metaanalīzē par bērnu un pusaudžu augsta riska psihozes stāvokļu transformāciju psihozē tika noskaidrots, ka intervāls ir salīdzinoši izklaidēts. Viens no četriem, līdz pat viens no desmit pacientiem piedzīvo psihozes epizodi 6 līdz 72 mēnešu laikā pēc pirmās psihiatriskās izvērtēšanas (Raballo et al., 2020). Zinātnisks pamatojums literatūrā, kā arī klīniskie viedokļi par psihotisko traucējumu prodroma fāzes ārstēšanu ar farmakoloģiskiem līdzekļiem atšķiras. Savukārt gan uz pierādījumiem balstītā medicīnā, gan klīniskajās vadlīnijās ir vienprātība par pirmās psihozes ārstēšanu, kombinējot medikamentozo terapiju ar psihosociālām intervencēm (Marshall & Rathbone, 2011); (Schmidt et al., 2015). Izvēloties šizofrēniskā spektra traucējumu atpazīšanas, diagnosticēšanas un ārstēšanas taktiku, ir būtiski ņemt vērā “kritisko periodu” jeb pirmos divus līdz piecus gadus pēc pirmās šizofrēniskā spektra psihozes, kad nozīmīgi var tikt ietekmēta tālāka slimības attīstība un attālināta progresēšana līdz šizofrēnijas hroniskai fāzei (Chan, 2017); (Crumlish et al., 2009); (McGorry & Yung, 2003). Citā pētījumā minēts, ka vislielākais simptomātiskais uzlabojums pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi ir iespējams pirmo sešu mēnešu laikā pēc ārstēšanas sākšanas (Whitehorn et al., 2002). Agrīni uzsākta ārstēšana pēc pirmās psihozes epizodes ir efektīvākā sekundārā profilakse atkārtotai psihozes epizodei (slimības recidīvam) (Singh & Grange, 2006); (Schmidt et al., 2015). “Kritiskās fāzes” pacientu atpazīšana un ārstēšanas vadīšana ir būtiska, lai ierobežotu vai pat novērstu smagas ilgtermiņa funkcionēšanas nespējas (Birchwood, Todd & Jackson, 1998).

1.4. Pirmās psihozes epizode Pasaules Veselības organizācijas Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakcijas (SSK–10) diagnostisko kritēriju kontekstā

SSK–10 nodaļā F20–F29 ir iekļauta šizofrēnija (F20), šizotipiski traucējumi (F21), persistējoši murgi (F22), akūti un transistoriski psihotiski traucējumi (F23), inducēti murgi (F24), šizoafektīvi traucējumi (F25) un citi neorganiski psihotiskie traucējumi (F28), neprecizēta neorganiska psihoze (F29). Kopīgais šai diagnostiskajai grupai ir uztveres traucējumi ar halucinācijām, murgu idejām, būtiskām uzvedības pārmaiņām, savukārt slimības norise katrai grupai var būt atšķirīga (WHO, 1993). Promocijas darbā tika iekļauti pacienti ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi, kas pēc būtības atbilst diagnozes šifriem F20 un

F23. Atšķirīgs ir laika kritērijs; šizofrēnijas diagnozei simptomu ilgumam ir jābūt ilgākam par mēnesi, savukārt akūtiem un transitoriem psihotiskiem traucējumiem šizofrēnijas simptomu traucējumu ilgums ir no viena līdz trim mēnešiem. SSK–10 tiek aprakstītas arī dažādas šizofrēnijas formas kā, piemēram, paranoīda, hebefrēna, katatona, vienkāršā šizofrēnija, kā arī tiek klasificētas šizofrēnijas norises formas (nepārtraukta, epizodiska) un slimības iznākumi ar nepilnu remisiju vai pilnu remisiju. Papildus jāpaskaidro, ka ir atsevišķs kods, kas lietojams tad, ja novērošanas periods ir par īsu (mazāks nekā 12 mēneši), lai izdarītu secinājumus par slimības formu vai norises gaitu. Jāatzīmē, ka SSK–10 kritērijos ir minēts, ka slimības prodroma simptomi netiek ņemti vērā, piemērojot laika kritēriju diagnozes noteikšanai.

Šizofrēnijas F20 diagnostiskie kritēriji ir šādi: psihiskos traucējumus neizraisa organisks CNS bojājums vai alkohola / psihoaktīvu vielu lietošana. Klīniskajā ainā tiek konstatēts: vismaz viens simptoms no tālāk minētajiem, kurš pastāv jau ilgāk par vienu mēnesi:

- domu atbalsis, 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, kurus 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 vienu 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 negatīvisms;
- primāri negatīvie simptomi – apātija, runas nabadzība, autisms, emociju nobālējums vai neadekvātums, kā arī sociāla norobežošanās, gribas aktivitātes pazemināšanās, ambivalence; dotie traucējumi nav antipsihotisko līdzekļu terapijas vai depresijas sekas;
- uzvedības traucējumi, pasivitāte, bezdarbība, interešu un motivācijas zudums.

F23 diagnostiskā iedaļa pēc būtības ir primāras psihozes epizode, kas vēl neizpilda visus šizofrēnijas kritērijus, un pastāv iespēja, ka psihozes epizode būs vienīgā dzīvē. Šo traucējumu piederību šizofrēnijai visbiežāk parāda traucējumu patomorfoze dinamikā (Klīniskais algoritms, 2019). Līdz ar to nevar tikt izslēgta saistība ar šizofrēniju un šo traucējumu grupa ir

saistīta ar šizofrēniju gan pēc to simptomātiskām izpausmēm un patoģenēzes, gan arī galvenokārt pēc ārstēšanas pieejas. Promocijas darbā tika iekļauti arī pacienti ar F23 kritējiem atbilstošu pirmo psihozes epizodi.

Akūtu psihotisku traucējumu (F23._) diagnostiskie kritēriji pēc SSK–10

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. Laika kritērijs, ka šie traucējumi ir attīstījušies ar akūtu sākumu divu nedēļu laikā. Papildus var tikt precizēts, vai traucējumi ir attīstījušies ar vai bez akūtas stresa situācijas.

F23.0 Akūti polimorfī psihotiski traucējumi bez šizofrēnijas simptomiem. Psihiskie traucējumi strauji mainīgi laikā un pēc intensitātes. Emocionāls apmulsums, strauja emocionālā stāvokļa maiņa no laimes izjūtas un ekstāzes līdz masīvai trauksmei un disforijai. Iespējams 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 vienam 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 vienam mēnesim.

Pirmo trīs mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas psihozes epizodei vajadzētu sasniegt remisiju, vai arī diagnoze ir jāpārskata (LPA, 2014); (Klīniskais algoritms, 2019); (WHO, 1993).

1.5. Šizofrēniskā spektra traucējumu (pirmās psihozes epizodes) ārstēšanas rekomendācijas

Kopš šizofrēnijas termina ieviešanas šizofrēnija vēsturiski tika uzskatīta par hronisku, progresējošu un invalidizējošu stāvokli (Lasser et al., 2007). Pēdējo 20 gadu laikā ir augusi pierādījumu bāze, kas ļauj šizofrēniskā tipa psihotiskos traucējumus atpazīt jau to sākuma stadijās, kontrolēt izpausmes un, piemērojot adekvātu ārstēšanu, panākt simptomu remisiju, ļaujot cilvēkam saglabāt sociālo un profesionālo funkcionēšanu (Lally et al., 2017). Jau iepriekš tika minēts, ka antipsihotisko līdzekļu atklāšana psihiatrijā radīja sava veida revolūciju, jo tika atklāts veids, kā ārstēt šizofrēniju, balstoties uz simptomu etiopatogēni. Atipisko antipsihotisko medikamentu ienākšana ārstēšanā ieviesa jaunas iespējas – ar farmakoloģiskiem

līdzekļiem varētu tikt ārstēti ne tikai pozitīvie simptomi, bet arī negatīvie un kognitīvie šizofrēnijas simptomi (Jibson & Tandon, 1998). Līdz šim laikam medikamentu lietošana, kas dažādi iedarbojas (antagoniski, agoniski un daļēji agoniski) uz dopamīna, serotonīna un citu neiromediatoru receptoriem, ir ārstēšanas pamats. Precizējot, šizofrēniskā spektra traucējumu ārstēšanas klīniskajās rekomendācijās ar visspēcīgāko bāzi tiek minētas farmakoloģiskās metodes (APA, 2021); (Hasan et al., 2012); (Klīniskie algoritmi, 2019); (NICE, 2014); (LPA, 2014).

Pagājušā gadsimta 80–90. gados psihiatrijā plaši ienāca psihosociālās ārstēšanas metodes, psihiskās veselības ārstēšanas un aprūpes procesā iesaistot psiholoģiskas, psihoterapeitiskas un sociālas intervences (Ventriglio et al., 2020), kā arī citus rehabilitācijas komponentus, piemēram, ergoterapiju un fizioterapiju. Mūsdienīga šizofrēnijas ārstēšana ietver farmakoloģisko terapiju kombinācijā ar psihosociālām intervencēm: psihoterapiju (atbalsta, izglītojoša, kognitīvi biheiviorālā terapija u. c.), ergoterapiju, sociālo un praktisko iemaņu atjaunošanu, ģimenes izglītošanu un sociālo jautājumu risināšanu (NICE, 2014); (LPA, 2014). Pierādījumu bāze norāda, ka, apvienojot iepriekš minētos komponentus, ir iespējams panākt efektīvāko ārstēšanās iznākumu (Marshall & Rathbone, 2011). Farmakoloģiskā terapija ar vislielāko efektu ārstē šizofrēnijas pozitīvos psihotiskos simptomus, savukārt ir izpētīts, ka pozitīvie šizofrēnijas psihotiskie simptomi salīdzinoši vāji ir saistīti ar saglabātu spēju dzīvot kvalitatīvu dzīvi (Ciudad et al., 2009). Negatīvie šizofrēnijas simptomi nozīmīgi vairāk ir saistāmi ar dzīves kvalitātes pasliktināšanos un sliktāku slimības iznākumu (Schooler et al., 2015). Ir būtiski uzsvērt, ka psihofarmakoloģiskiem medikamentiem ir sekundāra ietekme uz negatīviem simptomiem (Drake, 2000), izrietoši, literatūrā ir ziņojumi, kas parāda, ka lielāka nozīme negatīvo šizofrēnijas simptomu mazināšanā ir integrētai ārstēšanai, kas ietver izziņas un kognitīvās produktivitātes treniņus, sociālus treniņus un ikdienas prasmju treniņus (Petersen et al., 2005). Arvien plašāk tiek pētītas integrētas psihosociālās ārstēšanas metodes un pierādīta to labvēlīgā ietekme uz atveseļošanos un ilgtermiņā profesionālas un sociālās nespējas mazināšanu pacientiem ar šizofrēniska spektra PPE (Haddock & Lewis, 2005); (Penn, Waldheter, Perkins, Mueser & Lieberman, 2005); (Pilling et al., 2002). Šāda ārstēšanas pieeja pašu pacientu vērtējumā ir saskaņā ar ārstēšanas nozīmīgākajiem sasniegumiem, kas ir saistāmi ar ikdienas funkcionēšanas uzlabošanu – atjaunošanu darbā vai mācībās un romantisku attiecību nodibināšanu (Iyer, Mangala, Thara & Malla, 2010); (Novick et al., 2012).

1.5.1. Agrīnā intervence kā ārstēšanas metode pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi

Agrīnā intervences programma ir pievilcīga no savas filozofijas viedokļa – savienojot dažādus speciālistus un pat dažādas labklājības sfēras sinerģiskā sadarbībā, tā klīniskajā praksē īsteno ideju par ārstēšanas metodi, kura sekmīgi aptvertu visas pacientam ar PPE vajadzīgās dimensijas – farmakoloģisko ārstēšanu, psiholoģiskās un sociālās intervences. Japānā ir veikti aprēķini, ka 72 % no izmaksām, kas saistītas ar šizofrēnijas ārstēšanu, ir ārpus tiešajiem veselības aprūpes izdevumiem, lielākoties skarot labklājības sfēru (Sado et al., 2013), līdz ar to izriet secinājums, ka šādas slimības ar tik heterogēnām simptomu izpausmēm ārstēšanai ir jābūt multidimensionālai. Agrīnās intervences idejas pamatā ir šizofrēniskā spektra traucējumu psihiatrisku ārstēšanu papildināt ar psiholoģisku fenomenu kontroli, veidot sociālā atbalsta tīklu un ņemt vērā pacienta vēlmes, atbalstot profesionālo attīstību, un strādāt ar pacienta ģimenēm. Ieviešot klīniskajā praksē šādu ārstēšanas konceptu, var tikt apmierinātas gan pacienta, gan viņa ģimenes, gan arī sabiedrības intereses kopumā (Csillag et al., 2018).

Pasaulē pašreiz jau ir izveidoti un ar zinātniski pierādītu efektivitāti darbojas daudzi agrīnās intervences centri, tomēr tā ir ierasta prakse, ka agrīnās intervences programmām veselības aprūpes politikas veidotājiem ir jāpierāda sava efektivitāte un lietojamība lokālās veselības aprūpes sistēmās, pirms tās tiek iekļautas nacionālajās vadlīnijās un noteiktas par standartu ārstēšanā. Piemēram, Itālijā Agrīnās intervences programma darbu sāka 1999. gadā, savukārt nacionālajās vadlīnijās tā tika iekļauta tikai 2007. gadā (Cocchi et al., 2018). Lai arī pasaulē visvairāk attīstītas agrīnās intervences centri ir valstīs, kurās veselības aprūpes sistēmas lielāko daļu budžeta veido viens finansētājs – valsts veselības aprūpes budžets (piemēram, Austrālija, Lielbritānija, Novēģija, Dānija, Nīderlande, Kanāda u. c.), arī ASV pēdējās dekādes laikā pieaug agrīnās AIP skaits, piemēram, tādas programmas kā NAVIGATE un RAISE (Mueser et al., 2015). Eiropas Psihiatru asociācijas izstrādātajās vadlīnijās agrīnajai intervencei augsta riska psihozes pacientu grupai norādīts, ka agrīnā intervence ne tikai attālina transformāciju psihozē, bet arī samazina funkcionālu, sociālu izglītības un nodarbinātības deficītu rašanos (Schmidt et al., 2015). Marshall et al. 2011. gadā veiktajā randomizēto kontrolēto pētījumu metaanalīzē norādīts, ka agrīnā intervence psihotisko traucējumu gadījumā samazina stacionārā pavadīto gultas dienu skaitu un palielina iespējamību, ka persona ar psihotiskajiem traucējumiem dzīvos patstāvīgi (Marshall & Rathbone, 2011). Apkopojot iepriekšējās rindkopās minēto, secinām, ka AIP ir sasniegušas augstus remisijas rādītājus, pastiprinājušas simptomu kontroli un palielinājušas līdzestības rādītājus ārstēšanās procesā, uzlabojušas dzīves kvalitāti un pacientu funkcionēšanu, salīdzinot ar standarta ārstēšanu. Daudzās psihiskās aprūpes sistēmās šie rādītāji ir pietiekams arguments, lai īstenotu klīniskajā

praksē AIP (Jean Addington et al., 2015); (Davidson & McGlashan, 1997); (Menezes, Arenovich & Zipursky, 2006). Vēl joprojām tiek meklēta atbilde uz jautājumu, kā agrīnās intervences programmas adaptēt dažādām veselības aprūpes sistēmām.

Pasaulē eksistē trīs izplatītākie AIP modeļu veidi: no vispārējās psihiatriskās aprūpes nodalīti agrīnās intervences centri, struktūrvienības, kas daļēji nodalītas no psihiatriskajām slimnīcām, kas saglabā saistību infrastruktūrā un finansiālā nodrošinājumā, un agrīnās intervences programmu alternatīvas, kas funkcionē vispārējās psihiatriskās veselības aprūpes ietvaros, adaptējot agrīnās intervences principus (Ruggeri et al., 2015). Par “zelta standartu” tiek uzskatīti no veselības aprūpes iestādēm atsevišķi novietoti agrīnās intervences centri ar specifiski apmācītu personālu tikai darbam ar pacientiem, kuriem konstatēti šizofrēniskā spektra traucējumi (Singh & Fisher, 2005a). Literatūrā ir aprakstīts, ka šāds modelis praksē bieži nav pieejams un īstenojams (Durbin, Selick, Hierlihy, Moss & Cheng, 2016). Kanādā pilsētvidēs vairāk tiek īstenotas no psihiatriskās aprūpes atsevišķi eksistējošas AIP, savukārt reģionāli ir ieviestas pie psihiatriskās slimnīcas infrastruktūras izveidotas AIP (Durbin et al., 2016). Pētījumi ir pierādījuši, ka arī alternatīvi modeļi jeb agrīnās intervences elementu adaptēšana lokālām psihiskās veselības aprūpes sistēmām, kas ietver visus AIP komponentus, strādā ar klīniski efektīviem rezultātiem (Catts et al., 2010); (Petrakis et al., 2011).

1.5.2. Latvijas Agrīnās intervences programmas (LAT–AIP) izveide promocijas darba ietvaros

Agrīnās intervences programmas izveide ir promocijas tēmas novitāte Latvijā. Līdz šim pieaugušajiem ar psihiskās veselības traucējumiem Latvijā nav izstrādātas specifiskas programmas. Agrīnās intervences programma Latvijas psihiskās veselības aprūpē ir ambulatoro pakalpojums, kas ilgtermiņā paredzētu stacionāru atslogošanu un ambulatoro pakalpojumu spektra paplašināšanos, nodrošinot veselības politikas mērķi veicināt starpnozaru sadarbību – veselības, sociālās un labklājības nozaru kopīgas veselības aprūpes īstenošanu (Veselības ministrija, 2014). Latvijas Agrīnās intervences programma (LAT–AIP) ir pacientu ar šizofrēniskā spektra pirmreizēju psihotisko epizodi integrēta biopsihosociāla ārstēšana, kurā visi speciālisti strādā komandā, kas aktīvi iesaista pacientu un viņa ģimenes locekļus ārstēšanas procesā. Promocijas darba ietvaros izveidotā LAT–AIP izmanto pasaules klīniskajā praksē zināmu *ad hoc* modeli, kas pēc būtības nozīmē, ka AIP struktūrā tiek izmantotas pierādījumos un pieredzē balstītas AIP tehnikas un elementi, kuri jau iepriekš aprakstīti zinātniskajā literatūrā (Malla et al., 2002a); (Nordentoft et al., 2015); (Koike et al., 2011); (Penn et al., 2005); (White et al., 2015), klīniskajās vadlīnijās (Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program, 2016); (International clinical practice guidelines for early psychosis,

2005); (NICE, 2014) un rokasgrāmatās (Compton, 2009); (Edwards, 2002), – iegūtās zināšanas tika izmantotas, lai adaptētu funkcionējošu programmu Latvijas psihiskās veselības aprūpes limitētu resursu apstākļos. LAT–AIP izveides un attīstības procesā promocijas darba ietvaros tika veiktas intervijas ar pieredzējušiem nozares speciālistiem psihiatrijā – veselības politikas veidošanas pārstāvjiem, Daugavpils psihoneiroloģiskās slimnīcas administrāciju, akūto psihožu nodaļu un ambulatori strādājošiem psihietriem, klīniskajiem psihologiem, kā arī pacientiem un viņu piederīgajiem, lai identificētu AIP komponentus, kas būtu nozīmīgākie Latvijas apstākļos. Eiropas reģionā lielākoties AIP ir veidotas pēc OPUS Dānijā realizētās Agrīnās intervences programmas parauga. Ņemot vērā nacionālās un reģionālās īpatnības, kuru dēļ OPUS programmai ir jāveic adaptācija, promocijas darba autore 2017. gadā stažējās Islandē, Reikjavīkā, Agrīnās intervences centrā, un 2017. gada augustā devās pieredzes apmaiņā uz Igauniju, Tallinas Integrētās ārstēšanas nodaļu pacientiem ar pirmo psihozes epizodi. Islandes un Igaunijas programmu pieredze ir attiecināma uz Latviju ne tikai populācijas izmēru dēļ, bet arī kulturālos aspektos. Igaunijas Integrētās ārstēšanas nodaļa darbu sāka 2004. gadā, un 2021. gadā ir publicēts pētījums ar 10 gadu novērojumu periodu, kura rezultāti parādīja intervences efektivitāti pacientu nodarbinātības sfērā (Peebo et al., 2021).

LAT–AIP modelī tiek dinamiskā novērtēta slimības norise, veiktas psihoizglītojošas intervijas, izskaidrota medikamentu lietošanas nozīme, optimizētas psihofarmakoloģiskās ārstēšanas stratēģijas, nodrošinātas psihologa konsultācijas, kā arī tiek piedāvāts atbalsts sociālajā un nodarbinātības sfērā. Izveidojot LAT–AIP struktūru sešu mēnešu ārstēšanas programmai (struktūru skatīt 1. pielikumā), LAT–AIP darbības protokols tika apstiprināts RSU Pētījumu ētikas komitejā 2017. gada 21. decembrī, tūlīt pēc tam protokolu apstiprināja DPNS administrācija. Līdz 2018. gada 30. janvārim notika DPNS ambulatorās nodaļas darba grafiku pārstrukturizēšana psihiatram, aprūpes koordinatoram, psihologam, medmāsai, neietekmējot slimnīcas paredzēto budžetu ambulatoro pakalpojumu sniegšanā. Kā arī līdz 2018. gada 30. janvārim tika noslēgts sadarbības līgums starp DPNS un Valsts nodarbinātības aģentūru par nodarbinātības speciālista darbu LAT–AIP. LAT–AIP individuālais ārstēšanas plāns attēlots 3. pielikumā. Īsumā, pacientam sešu mēnešu laikā ir paredzētas 10 vizītes pie psihiatra, regulāri somatiskā stāvokļa novērtējumi, ko veic medmāsa, 6 individuālās konsultācijas ar psihologu, 3 ģimenes psihoizglītošanas sesijas, 2 konsultācijas ar nodarbinātības speciālistu. Visi speciālisti strādā komandā, kuras sadarbību nodrošina aprūpes koordinators, katra pacienta ārstēšanas plāns un tā izpilde tiek apspriesta komandas sapulcēs, kuras vada psihiatrs. LAT–AIP pieejamā ārstēšana ir atbilstoša Latvijas Psihiatru asociācijas 2014. gadā apstiprinātajām Šizofrēnijas ārstēšanas un diagnostikas vadlīnijām un nodrošina ārstēšanu ar medikamentiem, psihoterapiju (atbalsta, izglītojoša), sociālo iemaņu atjaunošanu, ģimenes

izglītošanu un sociālo jautājumu risināšanu (LPA, 2014), kā arī ir atbilstoša NICE (*National Institute for Health and care excellence*) 2014. gada vadlīnijām minēto psihotisko traucējumu prevencijai un ārstēšanai, izpildot noteikumus, ka pēc pirmās psihozes pacientam jāsaņem kvalitatīva intervence septiņos aspektos: psiholoģiskā intervence, ģimenes atbalsta intervence, izglītības un nodarbinātības atbalsta programmas, somatiskās veselības novērtēšana, atbalsts labsajūtas un dzīves kvalitātes veicināšanai un psihoizglītošana (NICE, 2014).

Psihiatra darbs Agrīnās intervences programmā

Psihiatrs vada komandas darbu, informē par pacienta individuālajām vajadzībām un individuālajām PPE izpausmju variācijām, veido pacienta ārstēšanās plānu, nosaka ārstēšanas mērķus un seko to izpildei. Psihiatrs nozīmē farmakoloģisko ārstēšanu saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām (LPA, 2014). Psihiatrs piedalās pacienta un piederīgo izglītošanā, veic secīgus pacienta simptomu novērtējumus, izvērtē terapijas efektivitāti un blakus parādību attīstību, veic risku novērtēšanu (suicidalitāte, vielu lietošana, agresivitāte), stiprina pacienta līdzestību ārstēšanās procesā, saglabā terapeitisko optimismu, virzot pacientu uz atveseļošanos.

Aprūpes koordinators

Aprūpes koordinators ir AIP darbinieks, kurš nodrošina, lai pacientam noteiktais AIP individuālais ārstēšanas plāns tiktu īstenots pēc klīniskajām vadlīnijām, pielāgojoties ikdienas reālajai praksei ārstniecības iestādē (*International clinical practice guidelines for early psychosis, 2005*). Aprūpes koordinators ir tiešā pacienta kontaktpersona, kā arī komandas speciālistu kontaktpersona, lai visas noteiktās intervences būtu tehniski realizējamas gan no pacienta, gan speciālistu puses. Respektīvi, aprūpes koordinators pienākumi ietver vizīšu un nodarbību laiku saskaņošanu un atgriezeniskās saites iegūšanu no pacienta pēc AIP apmeklējumiem. Katram AIP pacientam un norādītajiem piederīgajiem ir aprūpes koordinators telefona numurs, kur zvanīt nepieciešamības gadījumā arī ārpus apmeklējuma dienām AIP. Aprūpes koordinators ir sava veida uzticības persona pacientam, nodrošinot atveseļošanās procesu, tai skaitā ja pacienta stāvoklis strauji pasliktinās. Tādā gadījumā aprūpes koordinators uzsāk individuālo krīzes plānu un nodrošina pēc iespējas ātrāku vizīti pie ārstējošā psihiatra. Aprūpes koordinators atgādina par AIP vizītēm un nodarbībām pacientam un norādītajiem piederīgajiem, uzklasa ierosinājumus un sarežģījumu gadījumā nodrošina nekavējošu psihiatra iesaisti, lai varētu turpināt veiksmīgu ārstēšanos. Aprūpes koordinators praktiski nodrošina ārstēšanās procesa nepārtrauktību un plāna izpildi, seko līdzī pacientu simptomu stabilitātei un pacientu un viņu piederīgo labsajūtai (Dieterich & Marshall, 2017).

Pacientu piederīgo (ģimenes) psihoizglītošana

Lai nodrošinātu iesaistīšanos AIP plāna izpildē, ir būtiski nodibināt kontaktu ne tikai ar pacientu, bet arī ar visu pacienta ģimeni (Xia & Belgamwar, 2011). Klīniskās vadlīnijas paredz ģimenes psihoizglītošanu kā svarīgu komponentu pacientu ar šizofrēniju ārstēšanā (APA, 2021); (NICE, 2014). Literatūrā ir ziņots, ka psihoizglītošana ir visizplatītākais un noturīgākais no visiem Agrīnās intervences programmas komponentiem, tos adaptējot lokāliem veselības aprūpes apstākļiem (White et al., 2015a). Literatūrā ir aprakstīts, ka pastāv pamata cēloņsakarības starp pacienta ar šizofrēniskā spektra saslimšanu funkcionēšanu un ģimenes kā vienotas sistēmas psihoemocionālo labklājību. Pētījuma rezultāti parāda, ka mazāka piederīgo izdegšana ir saistīta ar augstākiem funkcionēšanas rādītājiem un augstāku pacienta motivāciju atgriezties darba tirgū (Hjärthag, Helldin, Karilampi & Norlander, 2010). Ģimenes psihoizglītošana ir saistāma ar piederīgo vainas apziņas samazināšanos, samazinot vēlmi kontrolēt pacientu. Ģimenes locekļiem pieaug empātija, kas viss kopā nodrošina labāku slimības iznākumu pacientam (Nova-Ferna et al., 2015). *Nova-Ferna* un līdzautoru 2015. gadā veiktā pētījuma rezultāti parādīja, ka tieši piederīgo attieksmes maiņai (dominēšanas samazināšana, empātijas pieaugums) ir efekts ietekmēt pacienta slimības iznākumu un šī sakarība nedarbojas pretēji. Iepriekš minētajā pētījumā arī noskaidrots, ka piederīgo attieksmes maiņa ir labvēlīgas prognozes ietekmējošs faktors neatkarīgi no medikamentu lietošanas un veiktajiem rehabilitācijas faktoriem. Ģimenes iesaistīšanai AIP procesā būtu jānotiek pēc iespējas ātrāk, vēlams, pēc pirmā kontakta ar pacientu uzsākot ārstēšanās plāna izpildi. Kopumā ģimenes psihoizglītošana var noritēt kā vienas vai vairāku ģimeņu sesijas, kuras vada psihiatrs, psihologs vai medmāsa, kas specializējas darbā ar pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem. Informatīvā materiālu bāze, ar ko tiek iepazīstināti pacientu piederīgie, ietver saslimšanas etiogēnēzi un klīniskās izpausmes, ārstēšanas metodes, atveseļošanās prognozi, iespējamus riskus, slimības ietekmi uz privāto un profesionālo dzīvi, līdzestības nozīmi farmakoloģiskajā terapijā, farmakoloģiskās terapijas ieguvumus un riskus, citu risku aprakstu, piemēram, suicidālas domas un rīcība, vielu lietošana. Ģimenes locekļiem tiek mācīts agrīni atpazīt stāvokļa pasliktināšanās pazīmes, slimības recidīvu profilakses iespējas, sesiju laikā tiek izstrādāts katrai ģimenei individuāls krīzes plāns jeb soli pa solim izskaidrota rīcība stāvokļa pasliktināšanās (atkārtotas psihozes) gadījumā, pārrunāta psiholoģisko un sociālo intervencu nozīmība, pārrunāta ģimenes loma atveseļošanās procesā, ģimenes locekļu labsajūtas veicinošas aktivitātes, kā arī sniegts psihoemocionālais atbalsts ģimenes locekļiem (Compton & Broussard, 2009); (Kuipers et al., 2002).

Kognitīvi biheiviorālās terapijas elementi un sociālo iemaņu treniņš

Jaunākajās klīniskajās vadlīnijās šizofrēniskā spektra traucējumu pirmreizējas psihozes ārstēšanā tiek uzsvērtā Kognitīvi biheiviorālās terapijas (KBT) tehniku nepieciešamība ārstēšanas procesā (APA, 2021). *Glanaghy* un līdzautoru 2021. gadā veiktajā metaanalīzē, kurā tika iekļauts 42 psiholoģisko intervenču salīdzinājums, noskaidrots, ka KBT un ģimenes izglītošana, kā arī apzinātībā balstīta psihoizglītošana ir statistiski efektīvāka par citām metodēm. Vairāki pētījumi norāda, ka efektīvākās metodes darbā ar pacientiem ar PPE ir KBT trešā viļņa terapijas – pieņemšanas (akceptēšanas) un apņemšanās (rīcības) terapija (*Acceptance and commitment therapy*) un apzinātība (*Mindfulness*) (Butler et al., 2016); (Hayes, Luoma, Bond, Masuda & Lillis, 2006). Paskaidrojot, pieņemšanas (akceptēšanas) un apņemšanās (rīcības) terapijā, tāpat kā KBT modelī, tiek uzsvērtā domu un emociju saistība, taču daudz lielāka nozīme tiek pievērsta domu, emociju un savas pieredzes novērošanai, kontaktam ar tagadni, savu vērtību izpratnei un sevis pieņemšanai (Mārtinsone un līdzautori, 2016). Galvenās atziņas, kas dominē literatūrā, – ja KBT tiek izmantots darbā ar pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem, tai jābūt fokusētai uz simptomu ietekmes mazināšanu pacienta dzīvē, kā arī funkcionēšanas atjaunošanu. Minēto terapijas virzienu priekšrocība ir elastīgums, pielāgojot katram pacientam individuāli nepieciešamos psiholoģisko intervenču virzienus, nezaudējot galvenos mērķus darbā ar psihologu – uz pacienta personiskajām vērtībām balstītus mērķus un veicamās aktivitātes, psihotisko pieredžu pieņemšanu un pieredzes pārstrādi, attīstot “ārējo novērotāju”, kā arī attīstīt beznosodījuma attieksmi pret sevi un savu saslimšanu (Morris et al., 2013). Psiholoģiskās intervences svarīga daļa ir trauksmes, postpsihotisko emocionālo simptomu mazināšana un pārvarēšanas mehānismu pilnveidošana, kā arī sociālo iemaņu attīstība (piemēram, problēmu risināšanas iemaņu attīstība), ņemot vērā pacienta individuālās vajadzības. Nozīmīgi ir psiholoģisko sesiju laikā samazināt trauksmi, mazināt postpsihotiskos emocionālos simptomus, piemēram, postpsihotisko depresiju, kas skar līdz 70 % pacientu pēc šizofrēniskā spektra PPE (Rybakowski et al., 2012), izstrādāt sadzīvošanas stratēģijas ar saslimšanu, kā arī trenēt sociālās iemaņas (piemēram, attīstot uz risinājumu fokusētas prasmes risinot problēmsituācijas). Viens no psiholoģiskās intervences mērķiem pacientiem ar šizofrēniskā spektra psihotiskajiem traucējumiem ir uz personiskās vērtību sistēmas balstītas darbības, psihotiskās pieredzes pieņemšana un nevērtējošas attieksmes attīstīšana pret šo pieredzi un pacientam pašam pret sevi (Morris et al., 2013). LAT–AIP psiholoģisko intervenču konsultāciju struktūra ir aprakstīta 4. pielikumā.

1.6. Šizofrēniskā spektra pirmās psihozes epizodes ārstēšanas efektivitātes rādītāji

Šizofrēniskā spektra psihotiskajiem traucējumiem, tāpat kā citām pēc savas būtības horniskām saslimšanām, pilnīga atveseļošanās ir varbūtēji nesasniedzams mērķis, ārstēšanas procesā nozīmīgi ir citi slimības iznākuma rādītāji, kas var netieši norādīt uz cilvēka ar saslimšanu dzīves kvalitāti un ārstēšanas efektivitāti. Promocijas darbā pētīti trīs aspekti pacienta ārstēšanās procesā, salīdzinot standarta ārstēšanu ar Agrīnās intervences programmu: 1) netiešā līdzestība jeb ārsta apmeklējumi un medikamentu lietošana; 2) atkārtota stacionēšanās, invaliditātes statusa piešķiršana un profesionālās lomas funkcionēšana; 3) remisijas statuss pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi.

1.6.1. Līdzestība ārstēšanās procesā pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi

Pēc Pasauls Veselības organizācijas definīcijas, līdzestība ārstēšanās procesā ir personas uzvedība, kas ir atbilstoša veselības speciālistu sniegtajām rekomendācijām – dzīvesveida pārmaiņas, diētas ievērošana, vingrinājumu veikšana un medikamentu lietošana (Burkhart & Sabaté, 2003). Plašā sistemātiskā pārskatā, kurā iekļauti 51 796 pacienti ar šizofrēniju un bipolāri afektīviem traucējumiem (BAT), ar līdzestību saistītie faktori iedalāmi piecās grupās: 1) ar pacientu saistītie faktori, 2) ar sociālo atbalstu saistītie faktori, 3) ar farmakoloģisko terapiju saistītie faktori, 4) ar sociālo atbalstu saistītie faktori un 5) ar veselības aprūpes sistēmu saistītie faktori (García et al., 2016). Pārskata autori ir analizējuši šizofrēnijai un BAT kopīgās pazīmes ārstēšanās pārtraukšanai, kā nozīmīgākais minams agrs saslimšanas vecums, kognitīvi traucējumi, augstas intesitātes aizdomīguma un murgu simptomi, vielu lietošanas komorbiditāte, zema izpratne par savu saslimšanu, slikta terapeitiskā alianse, šķēršļi pieejamībai psihiskās veselības aprūpē un slikta pieredze par stacionēšanu psihiatriskajā slimnīcā (García et al., 2016). Perorāli lietojamo medikamentu pārtraukšanas rādītāji pacientiem ar psihotiskajiem traucējumiem ir augsti, *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) pētījuma dati parāda, ka aptuveni 74 % pacientu ar šizofrēniju pārstāj lietot antipsihotiskos medikamentus 18 mēnešu laikā pēc izrakstīšanās no stacionāra (Lieberman et al., 2005), savukārt citā pētījumā norādīts, ka 42 % pacientu ar pirmo psihozes epizodi pārstāj lietot medikamentus pirmo 12 mēnešu laikā (Kahn et al., 2008). Medikamentu lietošana ir viens no nozīmīgākajiem faktoriem, attālinot, iespējams, pilnībā novēršot, otro psihozes epizodi. Somijā veiktā plašā pacientu ar šizofrēniju kohortas pētījumā atklāts, ka antipsihotisko medikamentu lietošana ir nozīmīgi saistāma ar zemāku risku tikt rehospitalizētam psihotisko simptomu dēļ pirmo divu gadu laikā pēc izrakstīšanās no stacionāra

(Koksa proporcionālais draudu modelis $HR = 0,38$, 95 % $TI = 0,34-0,43$) (Tiihonen et al., 2011). Un pretēji – antipsihotisko medikamentu nelietošana ir riska faktors atkārtotai psihozes epizodei. Piecu gadu novērošanas pētījumā, kura apkopotu iemesli atkārtotai psihozei, norādīts, ka antipsihotisko medikamentu lietošanas pārtraukšana pretēji ārsta norādītajam palielina psihozes recidīva risku piecas reizes (Robinson et al., 1999).

Analizējot pacientu ar šizofrēniju līdzestības trūkumu, tika novēroti faktori, kas veicina ārstēšanās pārtraukšanu: 1) blakus parādības antipsihotisko medikamentu lietošanā, 2) slikta klīniskā atbilde uz noteikto ārstēšanos, 3) agresīva / disforiska reakcija pret noteikto ārstēšanu (García et al., 2016). No iepriekš minētā būtiski ir izšķirt ārstēšanas pārtraukšanas riska faktorus, kurus varētu ietekmēt, uzlabojot psihiskās veselības aprūpes pakalpojumus, piemēram, ieviešot AIP, kas nodrošina individualizētu pieeju pacientam ar aprūpes koordinatoru, pacienta un ģimenes psihoizglītošanu, labāku pieejamību psihiatram un psiholoģisko atbalstu. Varētu tikt izteikts priekšlikums, ka medikamentu lietošana un psihiatra apmeklējumu skaits ir salīdzinoši objektīvs netiešās līdzestības rādītājs pacientu ar šizofrēniju gatavībai iesaistīties ārstēšanas procesā. Pēc izrakstīšanās no stacionāra 54,3 % pacientu ar šizofrēnijas diagnozi neizņēma izrakstīto recepti no aptiekas pirmo 30 dienu laikā (Tiihonen et al., 2011). Stentzel un līdzautoru 2018. gadā veiktajā pētījumā pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem par ambulatorā psihiatra apmeklējumu skaitu novērots, ka 55 % pacientu 12 mēnešus pēc PPE turpināja apmeklēt psihiatru un lietot noteiktos medikamentus (Stentzel et al., 2018). Pētniecības interesēs ir meklēt pieejas, kā palielināt pacientu ar šizofrēniskā spektra traucējumu ārstu apmeklējumu skaitu un attiecīgi medikamentu lietošanu, lai attālinātu nelabvēlīgus slimības notikumus.

1.6.2. Atkārtota stacionēšana pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi

Dānijā, kur šizofrēniskā spektra pacientiem ir pieejama OPUS AIP programma, atkārtotos pētījumos pierādīts, ka AIP, salīdzinot ar standarta ārstēšanu (SĀ), ievērojami samazina stacionārā pavadīto gultas dienu skaitu pacientiem ar PPE gan divu, gan piecu gadu periodā pēc OPUS programmas uzsākšanas (Morrison et al., 2011); (Petersen et al., 2005). Petrakis et al. 2012. gada Austrālijas pirmreizējo pacientu ar šizofrēniskā spektra psihozi kohortas pētījumā (EPPIC modelis) konstatēja, ka integrēta agrīnās intervences modeļa ieviešana psihiskās aprūpes praksē nozīmīgi samazina stacionēšanas biežumu, ārstēšanas reižu skaitu slimnīcās bez pacienta piekrišanas, kā arī slēgtā tipa psihiatrijas nodaļu noslodzi (Petrakis, Penno, Oxley, Bloom & Castle, 2012). Austrālijā pacientiem ar šizofrēniskā spektra PPE, kas iekļauti AIP, tika novērota par 24 % mazāka iespēja ($p = 0,004$) tikt atkārtoti

stacionētiem divu gadu periodā pēc PPE, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma SĀ (Petraakis et al., 2011).

Ķīnā veiktā pētījumā ziņots, ka Honkongā pēc EASY AIP (*Early Assessment Service for Young people with psychosis*) ieviešanas psihiatriskajā praksē pacientiem ar šizofrēniskā spektra PPE trīs gadu periodā pēc ārstēšanas saņemšanas EASY programmā gultas dienu skaits psihiatriskajos stacionāros samazinājās no 114 līdz 62 dienām (Wong et al., 2012).

Atkārtota stacionēšana pētījumos var tikt uzskatīta par objektīvu rādītāju atkārtotam paasinājumam vai slimības recidīvam (Burns, 2007); (Addington, Leriger & Addington, 2003); (Novick et al., 2012). Burns 2007. gadā norāda, ka atkārtota stacionēšana ir slimības iznākums, kas ir vienkāršs un uzskatāms pierādījums slimības paasinājuma stāvoklim, viegli izmērāms tālākiem secinājumiem. Atkārtota stacionēšana ir korekts veids pētījumu datu salīdzināšanai, jo neatkarīgi no psihiskās veselības aprūpes sistēmas pats stacionēšanas fakts norāda uz slimības stāvokļa paasinājumu un klīniskās indikācijas stacionēt pacientu ar psihozes epizodi ir praktiski vienādas vadošajās pasaules vadlīnijās šizofrēnijas ārstēšanai (APA, 2021); (NICE, 2014); (LPA, 2014); (WFSBF, 2012). Savukārt, samazinot ārstēšanās reižu skaitu stacionārā, tiek nodrošināti mazāk ierobežojošas ārstēšanas apstākļi, kas ir būtisks aspekts, vērtējot ārstēšanas metodes no bioētikas viedokļa (Lin, 2003). Ņemot vērā iepriekš minēto, tika izvēlēts promocijas darbā veikt atkārtotu stacionēšanās reižu skaita salīdzināšanu pacientiem, vērtējot AIP pret SĀ efektivitāti.

1.6.3. Nodarbinātības rādītāji pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi

Visbiežāk sastopamais periods cilvēka dzīvē šizofrēniskā spektra psihotisko traucējumu izpausmēm ir vēlīni pusaudžu gadi vai agrīns pieaugušā vecums (Ven et al., 2020). Šis ir dzīves posms, kurā aktīvi noris izglītības iegūšana un profesionālā izaugsme. Mūsdienu sabiedrības noteiktos standartus jauniem cilvēkiem profesionālajā attīstībā daļēji virzījušas fundamentālas pārmaiņas uzskatā par to, kas ir remisijas mērķi, pārvirzot izolētus simptomātiskos remisijas rādītājus uz pacientiem būtisko ikdienas dzīves funkcionēšanu – spēju atgriezties vai spēju pildīt savam vecumam atbilstošu sociālu un profesionālu lomu (Ventura et al., 2011). Ņemot vērā hipotēzi par psihisko traucējumu prodromu – kognitīvo un uzvedības simptomu izpausmēm vēl pirms pirmās psihozes epizodes (Millan et al., 2016) –, sociālās funkcionēšanas traucējumi ir vieni no šizofrēnijas pamatzīmēm, kas izpaužas kā grūtības dibināt un uzturēt interpersonālās attiecības, saglabāt rezultātus darbā un mācībās, kā arī kopumā sekmīgi funkcionēt sabiedrībā (Cacciotti-Saija, Langdon, Ward, Hickie & Guastella, 2016). Uzsākot ārstēšanu pacientiem ar PPE, ir jānodrošina sociālā un profesionālā rehabilitācija, kas

lielākoties ir AIP sastāvā, bet iztrūkst SĀ. Literatūrā ir norādīts, ka ilgtermiņā pacienta ar PPE profesionālā funkcionēšana ir prognostiski precīzāks rādītājs invaliditātes iegūšanai nekā šizofrēnijas pozitīvo un negatīvo simptomu remisija (Alvarez-Jimenez et al., 2012). Pētījumos par AIP efektivitāti pacientiem ar PPE nodarbinātība, patstāvīgas dzīves rādītāji ir svarīgs slimības iznākums, kas norāda uz AIP kā ārstēšanas metodes efektivitāti (Chan et al., 2014); (Chua, Abdin, Tang, Subramaniam & Verma, 2019); (Killackey, Jackson, Gleeson, Hickie & McGorry, 2006). Promocijas darbā vērtēta pacienta funkcionēšana, ņemot vērā nodarbinātības statusu un dzīves apstākļus, 12 mēnešus pēc PPE saņemot vai nu SĀ, vai ārstēšanos AIP.

1.7. Remisijas jēdziens pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem

Mūsdienīga šizofrēnijas ārstēšana iekļauj daudz vairāk terapijas mērķus nekā tikai psihotisko simptomu kontroli. Plašā 2017. gadā veiktā sistēmiskā pārskatā, kas iekļāva 79 pētījumus, aptverot 19 072 pacientus ar PPE, autori izpētīja, ka šizofrēniskā spektra psihotiskie traucējumi nav vienmēr progresējoša invalidizējoša slimība, pierādot ar faktu, ka divus gadus pēc PPE 57,9 % pacientu bija sasnieguši remisiju (95 % TI 52,7–62,9, $p < 0,001$) (Lally et al., 2017). Cits autoru kolektīvs, veicot metaanalītisko un sistemātisko pārskatu 2013. gadā, aprēķināja, ka pacientu ar šizofrēniskā spektra PPE ikgadējais atveseļošanās rādītājs ir 1,4 %, jeb katru gadu pilnībā no šiem traucējumiem atveseļojās divi pacienti no 100. Šim rādītājam ir tendence augt, pēc desmit gadiem 14 % pacientu sasniegs pilnīgu atveseļošanos (Jääskeläinen et al., 2013). Šizofrēnijai nepiemīt prognozējama stabila lineāra remisija un atlabšana, ļoti daudzu pacientu gadījumā tai ir laikā noteikts iznākums, nav iespējams izslēgt slimības recidīvus nevienā ārstēšanās posmā (Marchesi et al., 2015). Šizofrēnijas norisē ir raksturīgi, ka, palielinoties laikam, kuru pacients pavada, slimojot ar šizofrēniju, pozitīvie simptomi norimst (Sadock et al., 2015). No pacientiem, kas ir slimības sākumā, simptomātiskās remisijas kritēriji variē no 17 līdz 88 % (Emsley et al., 2011), savukārt pētījumā, kur pacientu vidējais vecuma bija 61 gads un slimības sākums tika raksturots kā sācies jaunībā, 49 % bija sasnieguši stabilu remisiju (Bankole et al., 2008). Līdz ar pacientu vecumu slimības gaita kļūst mērenāka, tādēļ nozīmīgi ir saglabāt terapeitisko optimismu slimības sākumā un ārstēšanās mērķus pielāgot katram pacientam individuāli.

Pastāv liela skaitliska atšķirība starp lielo īpatsvaru pacientiem, kuri ir sasnieguši simptomātisku remisiju un adekvātu ikdienas aktivitāšu veikšanu, un mazo skaitu pacientu, kas sasniedz visaptverošu klīnisku un sociālu atveseļošanos (Santesteban-Echarri et al., 2017). Svarīgi ir ņemt vērā to, ka slimības iznākuma mērķus un atveseļošanās kritērijus visprecīzāk var definēt un aprakstīt pašas saslimušās personas (Pincus, Spaeth-Rublee & Ramanuj, 2017).

Praksē iespējamās situācijās ārstam ir svarīga simptomu remisija, savukārt pacientam atgriešanās ierastajā ikdienas ritmā un spēja pildīt personiskās un profesionālās lomas.

Nepsihiatriskām saslimšanām tradicionāli remisijas jēdziens definējams kā slimības simptomu neesamība (Andreasen et al., 2005), savukārt psihiatrisko saslimšanu remisijas definēšana biežāk ir dimensionāla, ņemot vērā individuālo ietekmi uz katra pacienta atšķirīgajām dzīves sfērām, pārklājoties simptomiem un to izpausmēm, ne kategorizējama simptomu esamība vai neesamība (Andreasen & Carpenter, 1993). Pēdējos gados arvien pieaug interese par tādiem remisijas rādītājiem, kas ir subjektīvi nozīmīgi pacientam, viņa ģimenei, līdz ar to arī ārstējošam psihiatram. Ņemot vērā iepriekš minēto, šizofrēnijas remisija varētu tikt raksturota ar spēju pildīt personas izvēlēto lomu sabiedrībā – sociāli un profesionāli, kā arī būt relatīvi brīvam no psihopatoloģiskajiem simptomiem.

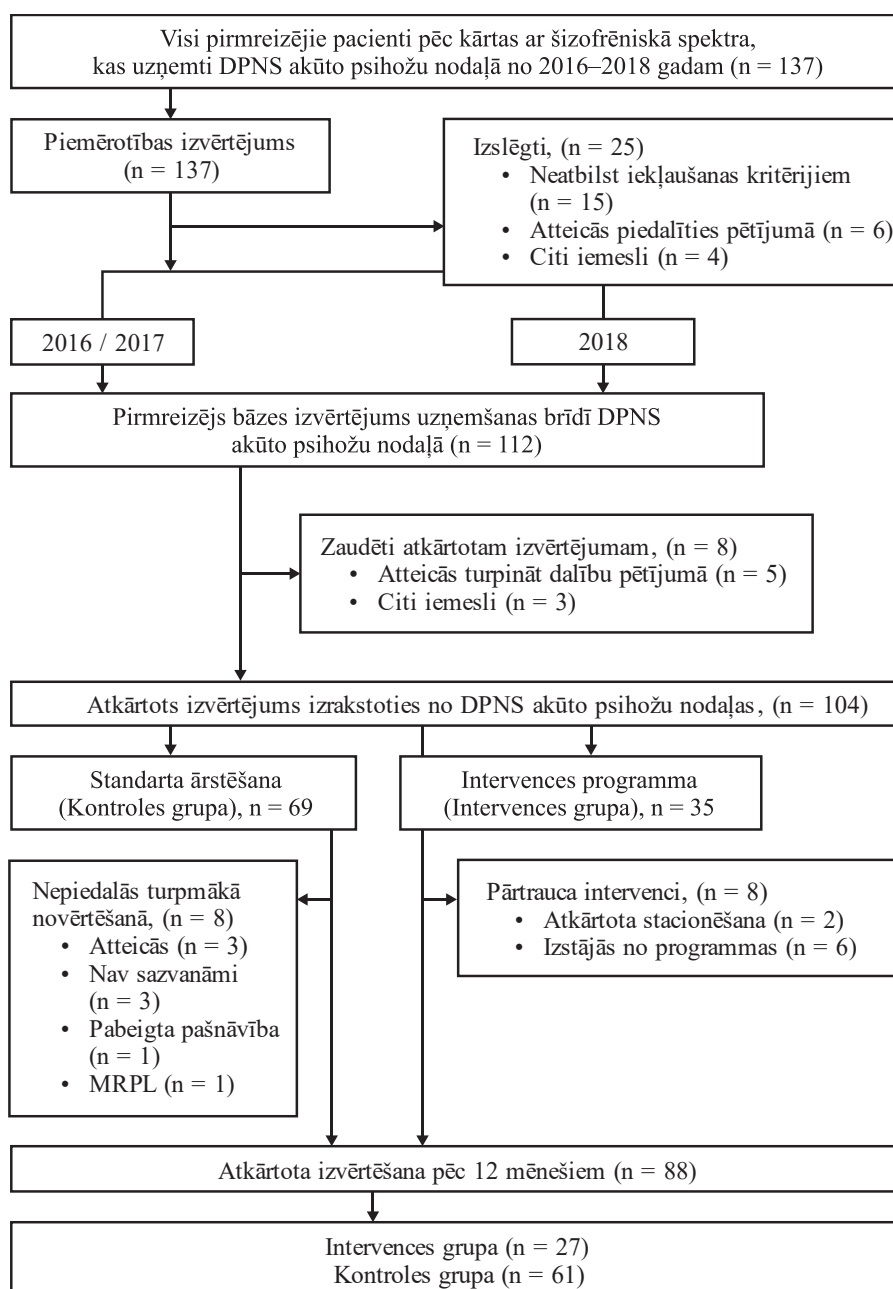
Pēc divu gadu darba, kas pavadīti pētniecībā un reālās prakses pieredžu apkopošanā, 2005. gadā Šizofrēnijas darba grupa (*Remission in Schizophrenia Working group – RSWG*) publicēja šizofrēnijas remisijas kritērijus (Andreasen et al., 2005). Darba grupas izstrādātās remisijas definīcijas būtība ir apvienot simptomātiskās izpausmes, izdalot trīs simptomu grupas – psihotiskie simptomi, dezorganizācijas simptomi un negatīvie simptomi, kuru izpausmes ir vērtējamas no “vieglām izpausmēm līdz stāvoklim, kad tās nav novērotas”, funkcionālu aktivitāti (ikdienas funkcionēšanas aktivitātes, sociālās aktivitātes, nodarbinātība), pievienojot šīm dimensijām laika kritēriju – vismaz seši mēneši. Respektīvi, cilvēkam ar šizofrēniskā spektra traucējumiem var būt vieglas izpausmes psihopatoloģiskie simptomi, ja vien tie neietekmē viņa uzvedību un personisko mērķu sasniegšanu (novērtējumi psihopatoloģisko simptomu skalās, piemēram, *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) un *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS), līdz 2 punktiem no 5 maksimāli iegūstamajiem). Vērtējot AIP efektivitāti remisijas noteikšanai, papildus ir nepieciešams objektivizēts rādītājs psihosociālai funkcionēšanai. Līdz pat šim laikam viena no pētījumos biežāk izmantotām skalām ir 1987. gadā izveidotā Globālās funkcionēšanas (GAF) skala (*Global Assessment of functioning*) (Startup, Jackson & Bendix, 2002); (Verma et al., 2012b), kas ir balstīta uz ārstējošā ārsta klīnisko novērtējumu. GAF vienlaikus ļauj noteikt nepieciešamību ārstēšanas taktikas maiņai, kā arī ļauj secināt slimības iznākumu. Dānijā plaši pētītajā OPUS AIP programmā, kas specializējas darbā ar šizofrēniskā spektra psihotiskajiem traucējumiem, tika izmantota RSWG definīcija ar funkcionālo rādītāju GAF (Albert et al., 2011); (Austin et al., 2013); (Bertelsen et al., 2009). Remisiju raksturo RSWG un līdzautoru noteikti simptomātiskie rādītāji, saglabājot sešu mēnešu kritēriju, kam papildus jāpiemēro GAF punktu skaits, lielāks par 61. Īss atšifrējums: viegla simptomātika ar vieglām līdz grūtībām iejusties skolā vai darbā, bet kopumā funkcionēšana laba (Endicott,

Spitzer, Fleiss & Cohen, 1976), OPUS pētījuma grupa pievienoja arī kritēriju, ka remisijas gadījumā pacientam ir jābūt profesionālās lomas funkcionēšanai (Thorup et al., 2005). Nodarbinātība un patstāvīgas dzīves kritērijs (neatrodas valsts aprūpē, dzīvo savā izvēlētajā mājāsainiecībā, ir savi neatkarīgi ienākumi) atkārtotos pētījumos ir pierādīti kā prognotiski faktori labākam šizofrēniskā spektra traucējumu iznākumam (Chang et al., 2012); (Chang et al., 2017); (Hodgekins et al., 2015); (Santesteban-Echarri et al., 2017).

Lai iegūtie rezultāti būtu interpretējami ar zinātnisko literatūru pasaules kontekstā, promocijas darbā ir izmantota minētā papildinātā remisijas definīcija kā viens no slimības iznākuma rādītājiem, salīdzinot LAT–AIP ar standarta ārstēšanu pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi.

2. Pētījuma materiāls un metodes

Promocijas pētījuma dizains ir prospektīvs kvaziekspierimentāls kohortas pētījums ar kontroles grupu. Pētījumā tika piedāvāts piedalīties visiem pēc kārtas uzņemtiem pacientiem, kuri tika stacionēti Daugavpils psihoneiroloģiskajā slimnīcā (DPNS), akūtajās psihožu nodaļās ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi (PPE), laika posmā no 2016. gada 1. janvāra līdz 2018. gada 31. decembrim. Pacienti, kas iestājās ar šizofrēniskā spektra PPE no 2016. gada 1. janvāra līdz 2017. gada 31. decembrim, veidoja kontroles grupu, savukārt pacienti, kas iestājās no 2018. gada 1. janvāra līdz 2018. gada 31. decembrim, veidoja intervences grupu. Promocijas pētījuma pacientu plūsma ir redzama 2.1. attēlā.



2.1. attēls. Promocijas pētījuma pacientu plūsma

DPNS – Daugavpils psihoneiroloģiskā slimnīca, MRPL – medicīniska rakstura piespiedu līdzeklis

Atrodies DPNS stacionāra akūtu psihožu nodaļās, visi pētījumā iekļautie pacienti saņēma ārstēšanu pēc vienotiem klīniskiem principiem, kas noteikti spēkā esošās vadlīnijās Latvijā (LPA, 2014). Pēc izrakstīšanās no stacionāra kontroles grupā iekļautie pacienti saņēma standarta ārstēšanu pēc *Thorup et al.* 2015. gada definīcijas. Tas nozīmē, ka pēc izrakstīšanās no psihiatriskā stacionāra tālāka ārstēšana balstās uz brīvprātības principu, pašam pacientam izvēloties ambulatoro psihiatru un saņemot galvenokārt farmakoloģisko ārstēšanu. Intervences grupā iekļautie pacienti saņēma ārstēšanu Agrīnās intervences programmā (LAT–AIP) sešus mēnešus pēc izrakstīšanās no stacionāra (skatīt 3. pielikumu ar ārstēšanas plāna aprakstu LAT–AIP). Zinātniskajā literatūrā pētīt AIP psihotisko traucējumu ārstēšanu, jau iepriekš ir izmantotas pacientu kohortas bez randomizācijas, kas ņemts par paraugu arī promocijas darbā (Petraakis et al., 2012).

Abu grupu pacientiem tika noteikti vienādi iestāšanās / izslēgšanas kritēriji, veikti vienādi vērtējumi, piemēroti vienādi nosacījumi līdzdalības pārtraukšanai pētījumā. Kontroles un intervences grupas pacientiem tika noteikts novērojuma periods 12 mēneši no brīža, kad pacients izrakstījās no stacionāra ar PPE. Promocijas pētījuma praktiskās daļas īstenošanas laikā no 2016. gada līdz 2019. gada februārim kontroles un intervences grupas ārstēšanās laikā stacionārā un ambulatori netika novērotas izmaiņas reģiona populācijā, gultu skaita izmaiņas stacionārā, izmaiņas ārstēšanas metodēs, netika novērotas psihiatru skaita izmaiņas, netika īstenotas valstiska līmeņa izmaiņas veselības aprūpē psihiatrijas nozarē.

2.1. Promocijas darba pētījuma apstākļi

Latvijā ir četras slimnīcas ar diennakts psihiatriskajām uzņemšanas nodaļām: Rīgas psihiatrijas un narkoloģijas centrs, Daugavpils psihoneiroloģiskā slimnīca, Jelgavas “Slimnīca “Ģintermuiža”” un Strenču psihoneiroloģiskā slimnīca. Praktiski visi pacienti ar neatliekamiem stāvokļiem psihiatrijā, pie kuriem ir pieskatāmas psihozes epizodes, tiek nogādāti ar Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestu un ārstēti kādā no šiem četriem stacionāriem. Psihiatriskā nodaļa ar akūtu pacientu uzņemšanu visu diennakti ir arī Piejūras slimnīcā Liepājā. Hroniskus pacientus uzņem un ārstē Daugavpils psihoneiroloģiskās slimnīcas struktūrvienībā Aknīstē. Daugavpils psihoneiroloģiskā slimnīca (DPNS) ir otra lielākā psihiatriskā slimnīca Latvijā ar uzņemšanas nodaļu 24 stundas diennaktī, kas nodrošina neatliekamo, stacionāro un ambulatoro psihiatrisko palīdzību visam Latgales reģionam ar sekojošu uzrādīto iedzīvotāju skaitu: 2016. gadā 276 501, 2017. gadā 270 173 un 2018. gadā 264 756 iedzīvotāji (Oficiālās statistikas portāls, 2021). Pētījuma norises periodā ik pēc 24 stundām tika pārbaudīti dati DPNS uzņemšanas datubāzē par pacientiem, kas stacionēti ar dežurējošā psihiatra noteiktu F20 vai F23 pēc SSK–10 (WHO, 1993). No DPNS uzņemšanas nodaļas pacients ar PPE tiek stacionēts

akūtajā vīriešu psihožu nodaļā vai akūtajā sieviešu psihožu nodaļā. Pētījumā pirmais novērtējums tika veikts nodaļas apstākļos divas līdz piecas dienas pēc pacienta stacionēšanas DPNS, kad tika novērtēta pacienta piemērotība pētījumam.

2.2. Pacientu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji pētījumā

Iekļaušanas kritēriji pētījumā: 1) pacientam ir 18 gadi un vairāk; 2) pacients ir spējīgs sniegt informētu piekrišanu par līdzdalību pētījumā; 3) tika noteiktas diagnozes F23 vai F20 (SSK-10); 4) pirmā psihozes epizode dzīves laikā; 5) pacients vēlas un ir spējīgs saņemt ārstēšanos pēc PPE. Iekļaušanas kritēriji tika veidoti maksimāli nediskriminējoši, lai saglabātu dabiska tipa pētījuma izlasi. Šī iemesla dēļ netika izslēgti atkarības vielu lietotāji, bet katrs gadījums tika izvērtēts individuāli. Izslēgšanas kritēriji: 1) organiskas etioloģijas psihotiska epizode, piemēram, galvas smadzeņu trauma, sekundāra somatiska psihozes epizode; 2) psihozes epizode, kas inducēta eksogēni (piem., narkotiskās vielas); 3) komorbīda garīga atpalcība (IQ < 70), balstoties uz iepriekšējo medicīnisko vēsturi; 4) antipsihotisko līdzekļu lietošana ilgāk nekā pēdējās četras nedēļas.

2.3. Klīniskās intervijas struktūra

Pētījuma ietvaros pacientiem abās grupās tika veikts klīnisko novērtējumu skaits: iestājoties stacionārā, pirmo divu līdz piecu dienu laikā, izrakstoties no stacionāra, aptuveni piecu dienu laikā pirms izrakstīšanās un 12 mēnešus pēc šizofrēniskā spektra PPE (par atskaites punktu tika uzskatīts ārstēšanās sākums stacionārā jeb pirmā hospitalizācijas diena), un ceturrtā intervija tika veikta, ja pacients tai piekrita pirms atteikšanās no tālākas līdzdalības pētījumā. Katrs klīniskais novērtējums sastāvēja no daļēji strukturētas klātienē vai attālināti veicamas promocijas darba gaitā izveidotas intervijas, kura bija balstīta uz līdzīga rakstura publikācijām psihotisko traucējumu izpētē pasaulē atzītos AIP centros (Austin et al., 2013); (Buchy, Bodnar, Malla, Joobar & Lepage, 2010); (Petraakis et al., 2012). Ar pacienta informētu piekrišanu papildus vai precizējoša informācija tika iegūta no pacienta piederīgajiem, DPNS medicīniskā arhīva un no iesniegtās medicīniskās dokumentācijas, tai skaitā ārstējošo psihiatru medicīniskajiem ierakstiem.

Klīniskā intervija sastāv no trim secīgiem blokiem: sociāldemogrāfiskās daļas, palīdzības meklēšanas uzvedības un psihopatoloģisko simptomu novērtējuma. Promocijas darba klīniskā intervija kopumā aizņēma no 45 līdz 60 minūtēm laika. Intervijas protokolu skatīt 5. pielikumā.

Sociāldemogrāfiskie dati

Pētījuma sākumā tika apkopoti sociāldemogrāfiskie dati, uzdodot pacientam mērķtiecīgus jautājumus: dzimums, vecums, izglītības iestādē pavadītie gadi mācoties, dzīves apstākļi (atbildes kategorizētas trijos variantos: dzīvo patstāvīgi, dzīvo ar radniekiem, dzīvo ar savu ģimeni), nodarbinātības statuss (atbildes kategorizētas trijos variantos: nodarbināts / iegūst izglītību / nenodarbināts), psihiskas saslimšanas ģimenes anamnēzē (kategorizēts: jā / nē), pašnāvības mēģinājumi dzīves laikā (kategorizēts: jā / nē), invaliditātes grupa saistībā ar psihotiskajiem traucējumiem (kategorizēts: jā / nē).

Psihiatriskās palīdzības meklēšanas uzvedība

Palīdzības meklēšanas uzvedība tika noteikta, izmantojot mērķtiecīgus jautājumus klīniskās intervijas laikā. Jautājumi, kuri tika uzdoti intervijā: 1) kurš bija palīdzības meklēšanas iniciators? (atbildes kategorizētas četros variantos: pacients pats / ģimenes loceklis / citi / medicīnas darbinieki); 2) pie kura veselības speciālista bijāt vērsies / vērsusies ar sūdzībām saistībā ar psihotiskajiem traucējumiem pirms iestāšanās stacionārā? (atbildes tika kategorizētas četros variantos: ģimenes ārsts / psihiatrs / cits / neviens).

Informācija, kādā veidā pacients tika nogādāts psihiatriskās palīdzības uzņemšanas nodaļā, tika iegūta no medicīniskās dokumentācijas un kategorizēta piecos variantos: ieradās pats / radnieku pavadībā / ar NMPD / ar NMPD un policijas eskortu.

Psihopatoloģisko simptomu novērtēšanā izmantotie instrumenti

Psihopatoloģiskie simptomi tika izvērtēti klīniskās intervijas laikā. Pētījumā izmantotas kvantitatīvas skalas psihiatrijā psihotisko traucējumu simptomu raksturošanai un izvērtēšanai. Nevienai no skalām nav diagnostiskas nozīmes (diagnoze visiem pētījuma pacientiem tika noteikta atbilstoši SSK–10 kritērijiem), to mērķis ir sniegt punktu summu tālākam datu apstrādes procesam. Skalas tika izmantotas ar nolūku salīdzināt kvantitatīvi simptomu smagumu, to izsakot punktu summā kontroles grupā attiecībā pret intervences grupu dažādos pētījuma posmos, un simptomu izteiktības pārmaiņas iekšēji katras grupas ietvaros ārstēšanās laikā.

Izmantoto skalu uzskaitījums un īss apraksts:

1. Klīniski pozitīvo un negatīvo šizofrēnijas simptomu izvērtēšana notika, izmantojot divas skalas: SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) (Andreasen, 1984) un SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) (Andreasen, 1983), abas skalas tiek plaši izmantotas pasaulē šizofrēniskā spektra psihotisko traucējumu pētījumos (Klimidis et al., 1993). SAPS ir plaši izmantota pozitīvās

simptomātikas izvērtēšanas skala, kurā iekļautas piecas galvenās pozitīvo psihotisko (šizofrēniskā spektra) simptomu grupas: halucinācijas, murgi, afekta traucējumi, uzvedības traucējumi un domāšanas traucējumi. SANS ir plaši lietota negatīvās simptomātikas izvērtēšanas skala, kurā iekļautas piecas galvenās negatīvo psihotisko (šizofrēniskā spektra) simptomu grupas: afektīva blāvināšanās, alopģija, apātija, anhedonija / sociāla dezadaptācija un uzmanības noturēšanas traucējumi. SANS un SAPS ir atzītas kā īpaši piemērotas, lai vērtētu psihopatoloģisko simptomātiku pacientiem ar pirmreizēju šizofrēniskā spektra psihozi (Fulford et al., 2014); (Tibber et al., 2018), papildus ir pētījumi, kas norāda uz SANS precizitāti, nosakot negatīvos simptomus pacientiem ar šizofrēniskā spektra psihotiskajiem traucējumiem (Kirekpatric et al., 2006). SAPS un SANS iekļautie simptomi tika vērtēti skalā no 0 (nav) līdz 5 (smagi). Abām skalām lielāks punktu daudzums norāda uz izteiktāku psihotisko traucējumu smagumu pakāpi. SAPS un SANS skalā tika izmantota visu domēnu vērtējumu summa precīzākai šo mainīgo salīdzināšanai iestājoties un izrakstoties (Andreasen, Arndt, Miller, Flaum & Nopoulos, 1995). SAPS un SANS ir brīvpieejas skalas, tās izmantojot pētnieciskajā darbā nekomerciāliem nolūkiem.

2. Globālās funkcionēšanas izvērtējuma skala (*Global Assessment of Functioning* jeb GAF) tika lietota, lai izvērtētu profesionālo un sociālo funkcionēšanu (Endicott et al., 1976). Skalai ir laba starpnovērotāju saskaņotība pacientu ar psihotiskajiem traucējumiem vērtēšanā (Startup et al., 2002). GAF ir plaši lietota skala, ar kuru izvērtē funkcionēšanu pēdējā mēneša laikā. GAF ļauj sniegt vispārēju funkcionēšanas aprakstu, kas balstīts ārsta novērojumā par pacienta vispārējās aktivitātes līmeni un funkcionēšanu (smaguma pakāpi) sociāli un profesionāli. Promocijas darbā GAF kopējā 100 punktu skala tika iedalīta 10 rangos ar katra ranga vērtību 10 punktu intervālā. Zemākais vērtējums 1–10 punkti jeb pirmais rangs tiek lietots, ja ir pastāvīga / persistējoša nespēja uzturēt pat minimālu personisko higiēnu un personai ir risks smagi kaitēt sev un citiem. Augstākais vērtējums 91–100 jeb desmitais rangs tiek lietots, ja nav simptomu un personai ir visaugstākais funkcionēšanas līmenis. Veicot pacienta novērtēšanu, sākumā tiek noteikts, kuram rangam atbilst pacienta funkcionēšanas apmērs, pildot ikdienas personiskās, sociālās un profesionālās aktivitātes, piemēram, funkcionēšanas apmērs no 51 līdz 60 punktiem tika atzīmēts kā sestais rangs. Pētniecībā biežāk izmantotās šizofrēniskā spektra pirmās psihozes epizodes remisijas definīcijas

- kritēriji paredz pacienta funkcionālo spēju izvērtēšanu ar GAF skalu (Andreasen et al., 2005); (Austin et al., 2013); (Norman et al., 2018). GAF skala ir brīvpieejas.
3. Kalgarija depresijas skala pacientiem ar šizofrēniju (*Calgary Depression Scale for Schizophrenia* jeb CDSS) tika izmantota depresijas simptomu izvērtēšanai pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem (Addington, Addington & Maticka-Tyndale, 1993). Skalā ir deviņi jautājumi saistībā ar depresijas simptomiem, un attiecīgi ārsts novērtē atbildes punktu sistēmā: 0 – simptoms nav konstatēts, 3 – simptoms ir smagi izteikts. Skala ir novērtēta kā labas uzticamības un validitātes ar 77 % specifitāti un 92 % jutību depresīvas epizodes pacientiem ar šizofrēniju diagnostikā, sākot no summārā vērtējuma 6 (Addington et al., 1993). Kalgarija depresijas skala pacientiem ar šizofrēniju ir brīvpieejas skala.
 4. Līdzestības un izpratnes izvērtēšana tiks novērtēta, izmantojot Izpratnes līmeņa skalu (*Schedule of Assessment of Insight Expanded version, SAI-E*), kas paredzēta specifiski pacientiem ar psihotiskajiem un garastāvokļa traucējumiem (David, Buchanan, Reed & Almeida, 1992). Skalas priekšrocība – līdzestība tiek novērtēta saistībā ar domāšanas īpatnībām un specifiskiem simptomiem, kas raksturīgi pacientiem ar psihotiskajiem traucējumiem (Sanz et al., 1998). Ārsts intervijas laikā izvērtē pacienta atbildes vienpadsmit aspektos par izpratni saistībā ar saslimšanu un simptomu saistību ar patoloģisko procesu. Atbildes tiek izvērtētas atbilstoši skalā iekļautajai punktu sistēmai no 0 (nav izpratnes) līdz 4 (sniedz adekvātu paskaidrojumu saistībā ar savu saslimšanu). Skalas otrā daļa paredz klīnisku intervētāja novērtējumu par pacienta līdzestību – medikamentu lietošanā un palīdzības meklēšanā pie speciālistiem. Jo augstāks novērtējums, jo augstāka pacienta izpratne. Skalas autora piešķirta atļauja skalu izmantot pētījumā ir pievienota 6. pielikumā.
 5. Neārstētas slimības ilgumu un neārstētas psihozes ilgumu izvērtēja ar Notingemas slimības sākuma noteikšanas skalu (*Nottingham Onset Schedule*) – neārstētas psihozes ilguma versiju (NOS-DUP) (Singh et al., 2005b). NOS-DUP ir īsa intervētāja vadīta intervija, kuras mērķis ir noskaidrot dažādus laika posmus psihozes attīstībā. NOS-DUP intervija ir paredzēta klīnicistiem sākotnējā izvērtējuma veikšanai. Slimības sākums tiek definēts kā laika periods no pirmajām novērotajām psihiskā stāvokļa vai uzvedības izmaiņām līdz psihozes simptomu attīstībai (pāreja klīniskā psihozē). NOS-DUP iezīmē vairākus veidus, kā definēt neārstētas psihozes ilgumu. Šajā pētījumā izmantotas šādas definīcijas:
 1. Neārstētas psihozes ilgums (NPI) – ilgums no pirmajiem acīmredzamajiem

psihozes simptomiem līdz antipsihotiskās terapijas uzsākšanai; 2. Neārstētas slimības ilgums (NSI) – laiks no prodroma sākuma līdz antipsihotiskās terapijas uzsākšanai. Lai notiktu NOS–DUP intervija, tika veiktas strukturizētas un standartizētas darbības: NOS–DUP tika lietota pēc iespējas agrāk kopš slimības sākuma pēc citu izmeklēšanas metožu (anamnēzes ievākšana un psihiskā stāvokļa izvērtēšana) izmantošanas, intervija iekļauj atvērtus jautājumus un arī standartizētus simptomu aprakstus (Singh et al., 2005b). Līdzīgi kā citos pētījumos, iestāšanās diena psihiatriskajā slimnīcā tika uzskatīta par adekvātas ārstēšanas sākumu (Schultze-Lutter et al., 2015). Skalas autora piešķirta atļauja skalas izmantot pētījumā ir pievienota 7. pielikumā.

Pētījuma novērtējumu iekšējās saskaņotības korelācijas koeficienta noteikšana

Promocijas darbā tika izdarīts maksimālais, lai izvairītos no subjektīvām novirzēm klīnisko novērtējumu veikšanas laikā, kas varētu tikt saistīts ar to, ka promocijas darba autore ir arī psihiatre LAT–AIP programmā un ārstē pacientus ar PPE. Pētījuma ietvaros klīniskos novērtējumus veica promocijas darba autore un viens neatkarīgs vērtētājs, sarežģītākos gadījumus izskatot kopā ar psihiatru, kuram ir vismaz piecu gadu klīniskā pieredze psihiatrijā. Starp novērtētajiem tika aprēķināta iekšējās saskaņotības korelācijas koeficienta analīze, kas attēlota 2.1. tabulā. Iekšējās saskaņotības koeficients (*ICC*) tika izmantots pazīmju savstarpējās vienprātības novērtēšanai, tā tika klasificēta kā: < 0,5 = vāja; 0,5 – 0,75 = vidēja; 0,75 – 0,9 = laba; > 0,90 = izcila.

2.1. tabula

Iekšējās uzticamības kappā koeficients starp pētījuma vērtētājiem

Rādītājs	ICC (95 % TI)
SAPS	0,82 (0,44 – 0,95)
SANS	0,83 (0,46 – 0,95)
CDSS	0,87 (0,57 – 0,96)
SAI–E	0,87 (0,58 – 0,96)
GAF	0,86 (0,54 – 0,96)

SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) – šizofrēnijas pozitīvā psihotiskā simptomātika
 SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) – šizofrēnijas negatīvā psihotiskā simptomātika
 CDSS (*The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*) – Kalgarija skala depresijas simptomu noteikšanai pacientiem ar šizofrēniju
 SAI–E (*The Schedule of Assessment of Insight*) – Izpratnes līmeņa par savu saslimšanu noteikšanas skala, izvērstā versija
 GAF (*The Global Assessment of Functioning*) – globālā funkcionēšanas līmeņa novērtējums

Remisijas un funkcionālo rādītāju novērtēšana

Promocijas pētījumā pacientiem pēc 12 mēnešu novērojuma perioda tika novērtēts, vai ir sasniegta remisija vai nav sasniegta remisija. Sasniegta remisija tika raksturota kā šizofrēnijas pozitīvo un negatīvo simptomu smagums mazāk nekā trīs punkti (SAPS un SANS skalās) sešu mēnešu nepārtrauktā periodā, GAF (funkcionēšanas novērtējums) vērtība, lielāka nekā 61 punkts, un pacients ir nodarbināts (strādā vai mācās).

Pacienta papildu medicīnisko datu iegūšana pēc izrakstīšanās no stacionāra un 12 mēnešu novērojuma laikā

Ziņas par ambulatorā ārsta apmeklējumu skaitu, rekomendēto farmakoloģisko terapiju un medikamentu lietošanu, atkārtotu stacionēšanās reižu skaitu un slimnīcā pavadīto gultas dienu skaitu, kā arī dati par pacienta invaliditātes statusu tika iegūti no DPNS medicīniskās dokumentācijas (pacientu stacionārajām un ambulatorajām kartēm). Vai arī pēc pacienta atļaujas pētījuma klīniskās intervijas laikā dati tika apkopoti no pacienta ambulatorā ārstējošā psihiatra medicīniskās dokumentācijas (kontroles grupas pacientiem).

2.4. Pacientu drošības apsvērumi un izstāšanās no pētījuma

LAT-AIP filozofija balstās uz pacienta virzītu un pacientam pielāgotu Agrīnās intervences programmu, līdz ar to pacientam ir tiesības programmas laikā atteikties no konkrētiem intervences elementiem, turpinot ārstēšanos ar sev vēlamajiem intervences elementiem. Ja pacients nevēlējās nekādu ārstēšanu, komanda uzturēja kontaktu ar pacientu un ģimeni, lai veicinātu sadarbību un motivētu pacientu turpināt ārstēšanos pie psihiatra. Pacienta līdzdalības pārtraukšana pētījumā tika definēta kā situācija, kad pacients pārtrauca būt sasniedzams telefoniski (pārstāja atbildēt uz atkārtotiem telefona zvaniem un neatbildēja uz īsziņām), kā arī neapmeklēja trīs pēc kārtas sekojošas vizītes. Ja pacients pieņēma lēmumu par izstāšanos no Agrīnās intervences programmas, komandas dalībnieki aicināja pacientu vai ģimenes locekļus uz pēdējo vizīti pie psihiatra un aprūpes koordinatora, lai uzzinātu atteikšanās iemeslus un veiktu pēdējo izvērtējumu iespējamā iznākuma vērtējumam. Uzsākot Agrīnās intervences programmu, dalībnieki tika informēti, ka drīkst atteikties no ārstēšanas jebkurā laikā programmas ietvaros un ka drīkst aizliegt izmantot savu medicīnisko dokumentāciju.

Agrīnās intervences programmai nav sagaidāmi nevēlami notikumi. Drošības izvērtējums tika vērsts uz psihofarmakoloģiskās ārstēšanas nevēlamajiem notikumiem un labi zināmajiem nevēlamajiem psihotisko traucējumu notikumiem: 1) pašnāvība vai pašnāvības mēģinājums; 2) pārmērīgi kaitējoša vielu lietošana, kas rada būtiskus uzvedības un psihiskus traucējumus; 3) agresija pret sevi vai citiem. Konsultāciju laikā psihiatrs dinamikā izvērtēja

iespējamos nevēlamos notikumus un nekavējoties rīkojās atbilstoši ārstēšanas vadlīnijām, ja tādi notikumi tika novēroti.

2.5. Datu statistisko metožu uzskaitījums un izvēles pamatojums

Dati tika analizēti, lietojot IBM SPSS v.25. un R v.4.0.1 programmu. Kvantitatīvo datu normālsadalījuma pārbaudei izmantoja Kolmogorova–Smirnova (*Kolmogorov–Smirnov*) testu. Normālsadalījuma pazīmes raksturoja kā vidējais (M) un standartdeviācija (SD), no normālsadalījuma atšķirīgos kvantitatīvos datus raksturoja kā mediānas (Md) un starpkvartiļu izkliedes intervālu (IQR). Demogrāfiskie dati un iestāšanās dati tika apkopoti un vērtēti intervences un kontroles grupu salīdzināmības izvērtēšanai.

Kategoriskie dati raksturoti kā skaits n un to procentuālā attiecība (%). Neatkarīgo kategorisko mainīgo salīdzināšanai tika izmantots Pīrsona hī kvadrāta tests (*Pearson's chi-squared test*) vai Fišera precīzais tests (*Fisher's exact test*) atbilstoši to lietošanas nosacījumiem. Novērtējot Pīrsona χ^2 vai Fišera precīzā testa statistiskā efekta lielumu, tika aprēķināta Krāmera V (*Cramer's V*) vērtība, bet atkarīgo grupu salīdzināšanai izmantoja Maknēmara (*McNemar's*) testu, to statistiskā efekta novērtēšanai izmantots šāds iedalījums: $0,1 - 0,3 =$ mazs; $0,3 - 0,5 =$ vidējs; $> 0,5 =$ liels. Normālsadalītas kvantitatīvās pazīmes analīzei izmantoja neatkarīgo (*Independent samples t-test*) vai atkarīgo izlašu t -testu (*Paired samples t-test*), to statistiskā efekta novērtēšanai izmantoja Koena d (*Cohen's d*) vērtību un izmantots šāds efekta iedalījums: $> 0,2 =$ ļoti mazs; $0,2 - 0,5 =$ mazs; $0,5 - 0,8 =$ vidējs; $> 0,8 =$ liels, pretējā gadījumā izmantoja Manna–Vitnija (*Mann–Whitney*) vai Vilkoksona (*Wilcoxon*) statistisko testu, to statistiskā efekta izvērtēšanai izmantoja r aprēķinu un šādu efekta iedalījumu: $0,1 - 0,3 =$ mazs; $0,3 - 0,5 =$ vidējs; $> 0,5 =$ liels.

Iekšējās saskaņotības koeficients (*ICC*) tika izmantots pazīmju savstarpējās vienprātības novērtēšanai, tā tika klasificēta kā: $< 0,5 =$ vāja; $0,5 - 0,75 =$ vidēja; $0,75 - 0,9 =$ laba; $> 0,90 =$ izcila.

Daudzfaktoru regresijas metodes tika izmantotas, lai identificētu standarta vai intervencionālās ārstēšanas iznākumu prediktorus. Viena faktora un daudzfaktoru samērotā loģistiskā regresija tika lietota, lai atrastu un novērtētu asociācijas starp pazīmēm. Rezultāti tika izteikti izredžu attiecībās (*odds ratios* jeb ORs) ar 95 % ticamības intervālu. Lai izvērtētu laiku līdz atkārtotai stacionēšanai, tika izmantota Kaplana–Meiera (*Kaplan–Meier*) metode, un kumulatīvo funkciju salīdzināšanai izmantoja Log–ranka (*Log–rank*) testu. Pētījumā par nozīmīguma līmenis izvēlējās $\alpha = 0,05$; sekojoši p vērtība, mazāka par $0,05$, tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

3. Rezultāti

3.1. Pētījuma pacientu raksturojums

No kopumā 112 iekļautajiem pacientiem pētījumā pēc ārstēšanās akūtajā psihožu nodaļā 12 mēnešu laikā pēc PPE no datu apstrādes tika izslēgti 24 pacienti. Iemesli pacientu izslēgšanai redzami 2.1. attēlā.

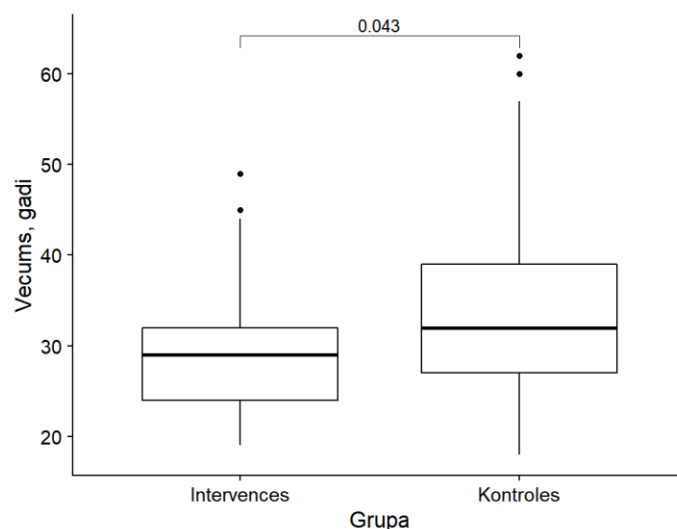
No izslēgtajiem pacientiem 15 ir vīrieši, 9 sievietes, mediānais vecums 37,5 gadi (minimālais 18,0, maksimālais 66,0). Izglītība gados mediāni 9 gadi (minimālais 3,00, maksimālais 16,00). Izslēgtie stacionāra pacienti ārstējās mediāni 25 gultas dienas (minimāli 4,00, maksimāli 50,00).

Pēc datu apkošanas visi sociāldemokrātiskie un klīniskie dati statistikai apstrādei ar 12 mēnešu novērojuma termiņu bija pieejami 88 pētījuma pacientiem: 27 intervences grupā un 61 pacientam kontroles grupā. Pētījuma pacientu mediānais vecums 32,9 gadi (minimālais 18,0, maksimālais 62,0), modālais jeb visbiežāk sastopamais vecums 26 gadi, pirmā vecuma kvartile 26 gadi, trešā 37,20 gadi, vecuma starpkvartiļu izkliedes intervāls 11,20 gadi.

No kopējā pētījumā iekļauto pacientu sociāli demogrāfiskā raksturojuma zināms, ka vīriešu skaits ir gandrīz divreiz lielāks nekā sieviešu – 62,5 % pret 37,5 %, nelabvēlīga iedzimtība sastopama ceturtdaļai pacientu (25,0 %), desmitajai daļai pacientu bijuši suīcīda mēģinājumi (12,5 %), diagnozes F2 un F23 ir gandrīz līdzvērtīgi – attiecīgi 46,6 % un 53,4 %.

3.1.1. Kontroles un intervences grupas raksturojums

Kontroles (n = 61) un intervences grupas (n = 27) pacientu sociāli demogrāfiskais raksturojums parādīts 3.1. tabulā. Analizējot pacientus pēc piederības kontroles vai intervences grupai, iegūst, ka kontroles grupas pacienti (Md = 32; Q1–Q3: 27,0–39,0) ir statistiski nozīmīgi jaunāki par intervences grupas (Md = 29; Q1–Q3: 24,0–32,0) pacientiem (p = 0,04), skatīt 3.1. attēlu.



3.1. attēls. **Pacientu vecuma gados kastveida diagramma intervences un kontroles grupai**

Sieviešu un vīriešu skaits ir statistiski nozīmīgi atšķirīgs kontroles un intervences grupā ($p = 0,007$). Pēc nelabvēlīgas iedzimtības (pacientu atzīmētas psihiskas saslimšanas ģimenē), pašnāvības mēģinājumiem, diagnozes kontroles un intervences grupas statistiski nozīmīgi neatšķiras ($p > 0,05$). Pirms ārstēšanas uzsākšanas un iekļaušanas pētījumā neatšķīrās pacientu nodarbinātība grupās, bet dzīves apstākļos bija kontakējamas atšķirības, aprēķinot ar Fišera testu. Savukārt, aprēķinot efekta lielumu, izmantojot Krāmēra V vērtību, iegūst, ka tā ir 0,26 – tātad statistiskais efekts ir mazs, skatīt 3.1. tabulu.

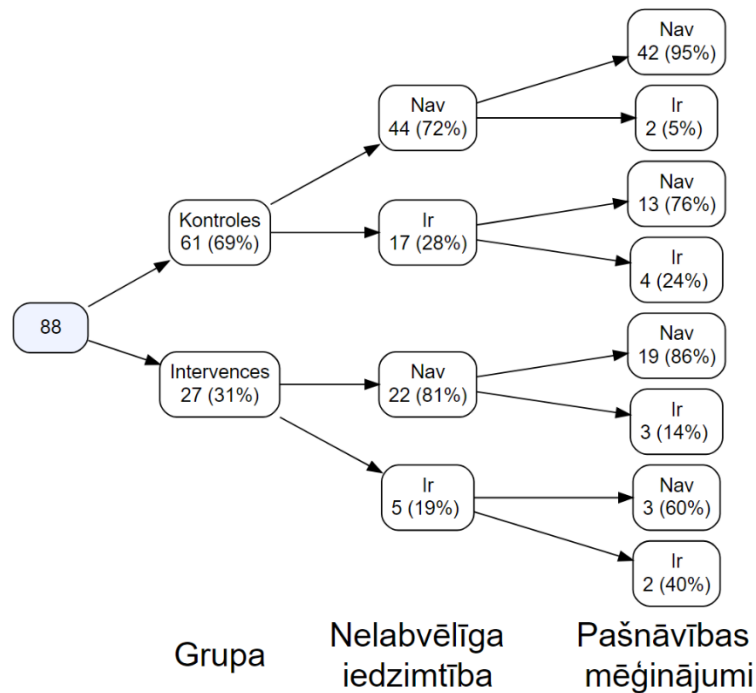
3.1. tabula

Pacientu sociāldemogrāfiskie rādītāji kontroles un intervences grupā, sākot līdzdalību pētījumā

Rādītājs	Kontroles grupa (n = 61)		Intervences grupa (n = 27)		p vērtība
	n	%	n	%	
Vīriešu dzimums	32	52,5	23	85,2	0,007
Sieviešu dzimums	29	47,5	4	14,8	
Nav nelabvēlīga iedzimtība ģimenes anamnēzē	44	72,1	22	81,5	0,505
Ir nelabvēlīga iedzimtība ģimenes anamnēzē	17	27,9	5	18,5	
Nav pašnāvības mēģinājumi dzīves laikā	55	90,2	22	81,5	0,301
Ir pašnāvības mēģinājumi dzīves laikā	6	9,8	5	18,5	
Nodarbināts (strādā / mācās)	20	32,8	10	37,0	0,885
Nenodarbināts (nestrādā / nemācās)	41	67,2	17	63,0	

Rādītājs	Kontroles grupa (n = 61)		Intervences grupa (n = 27)		p vērtība
	n	%	n	%	
Dzīvo viens (patstāvīgi)	6	9,8	5	18,5	0,042
Dzīvo ar radniekiem / vecākiem	30	49,2	18	66,7	
Dzīvo kopā ar savu ģimeni	25	41,0	4	14,8	
Vecums gados, Md (Q1;Q3)	32,0 (27,0; 39,0)		29,0 (24,0; 32,0)		0,042
Izglītība gados, Md (Q1:Q3)	13,0 (10,0; 14,0)		13 (12,0; 13,0)		0,392

Saistībā ar suicidalitātes aktualitāti tika veikti aprēķini, lai vizualizētu nelabvēlīgas iedzimtības ietekmi (psihiskas saslimšanas ģimenes anamnēzē) uz veiktajiem pašnāvības mēģinājumiem, diagramma ar nelabvēlīgas iedzimtības ietekmi ir skatāma 3.2. attēlā. Grafikā ir procentuālais izvērsums, tātad no intervences 27 pacientiem nelabvēlīga iedzimtība bija sastopama 19 % pacientu un kontroles grupai nelabvēlīga iedzimtība bija 28 % pacientu. Savukārt no pieciem intervences grupas pacientiem, kuriem bija nelabvēlīga iedzimtība, diviem bija pašnāvības mēģinājumi, bet kontroles grupā no 17 pacientiem ar nelabvēlīgu iedzimtību četriem bija pašnāvības mēģinājumi.



3.2. attēls. Pacientu grupas saistība ar nelabvēlīgu iedzimtību (psihiskā saslimšana ģimenes anamnēzē) un pašnāvības mēģinājumiem dzīves anamnēzē

3.2. Palīdzības meklēšanas uzvedība saistībā ar psihotiskiem simptomiem pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi

Palīdzības meklēšanas uzvedība intervences un kontroles grupā neatšķīrās, 50,8 % no kontroles grupas pacientiem un 66,7 % no intervences grupas pacientiem pirms kontakta ar psihiskās veselības aprūpes speciālistiem psihiatriskajā stacionārā nekur nebija vērsušies saistībā ar psihotisko traucējumu simptomiem ($p = 0,628$), rezultāti attēloti 3.2. tabulā. Pats pacients kā hospitalizācijas iniciators bija konstatējams 11,5 % gadījumu kontroles grupā un 14,8 % gadījumu intervences grupā ($p = 0,413$). Ievērojamā daļā gadījumu pacienta stacionēšana psihiatriskajā slimnīcā ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi notikusi policijas eskorta pavadībā – kontroles grupā 24,6 % gadījumu un intervences grupā 37,0 % gadījumu ($p = 0,626$).

3.2. tabula

Pētījumā iekļauto pacientu psihiatriskās palīdzības meklēšanas uzvedība

Rādītājs	Kontroles grupa (n = 61)		Intervences grupa (n = 27)		p vērtība
	n	%	n	%	
Iepriekš vērsies pēc palīdzības saistībā ar psihotiskiem simptomiem					0,628
• Nav	31	50,8	18	66,7	
• Psihiatrs	16	26,2	6	22,2	
• Ģimenes ārsts	3	4,9	2	7,4	
• Citi	3	4,9	0	0	
• Vairāki speciālisti	8	13,1	1	3,7	
Iniciators psihiatriskās palīdzības saņemšanai					0,413
• Pats pacients	7	11,5	4	14,8	
• Ģimenes locekļi	47	77,0	23	85,2	
• Medicīnas darbinieki	6	9,8	0	0	
• Cits	1	1,6	0	0	
Pacienta nogādāšana psihiatriskajā slimnīcā					0,626
• Pats	5	8,2	2	7,4	
• Ģimenes locekļi	21	34,4	9	33,3	
• NMPD	20	32,8	6	22,2	
• NMPD ar policijas eskortu	15	24,6	10	37,1	

NMPD – Neatliekamās palīdzības dienests

3.3. Neārstētas slimības un neārstētas psihozes ilgums, diagnozes noturība

Pētījumā grupās neatšķīrās neārstētas slimības ilgums (NSI) ($p = 0,387$) un neārstētas psihozes ilgums (NPI) ($p = 0,325$), skatīt 3.3. tabulu. Kontroles grupā pēc klīniskās intervijas nodaļā F20 diagnoze tika noteikta 50,8 % gadījumu, intervences grupā 37,0 % ($p = 0,335$), arī

pēc 12 mēnešu novērojuma perioda abās grupās diagnožu sadalījums neatšķirās, F20 tika noteikts 67,2 % gadījumu kontroles grupā un 51,9 % gadījumu intervences grupā ($p = 0,257$).

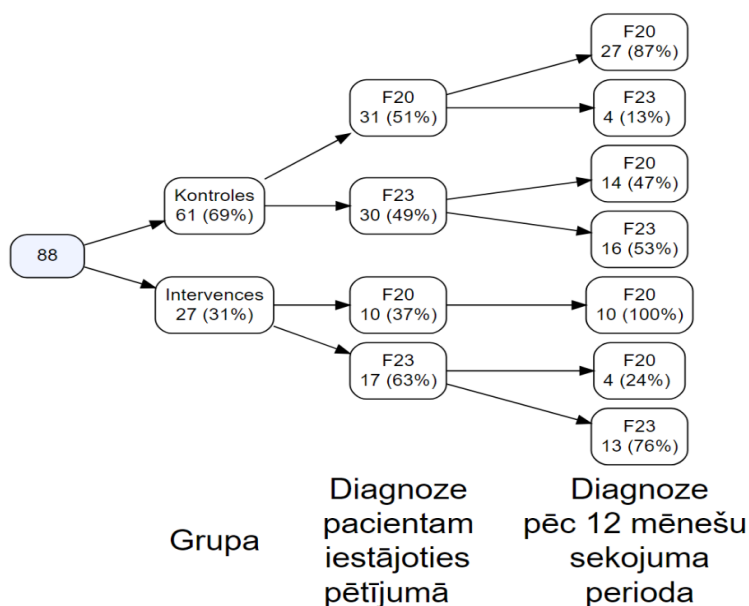
Diagnožu sadalījumu grupās var redzēt 3.3. tabulā, diagnozes transformācija pēc 12 mēnešu novērojuma perioda redzama 3.3. attēlā.

3.3. tabula

Neārstētas slimības ilguma, neārstētas psihozes ilguma un diagnozes sadalījums pētījuma grupās

Rādītājs	Kontroles grupa (n = 61)		Intervences grupa (n = 27)		p vērtība
Neārstēts slimības ilgums, Md, (Q1;Q3), mēnešos	30 (12,0; 60,0)		30 (14,0; 74,0)		0,325
Neārstētas psihozes ilgums, Md, (Q1;Q3), nedēļās	8,00 (4,00–48,00)		4,00 (3,00–13,0)		0,387
Ārstējoties nodaļā ar PPE, noteikta diagnoze F20	31	50,8	10	37,0	0,335
Ārstējoties nodaļā ar PPE, noteikta diagnoze F23	30	49,2	17	63,0	
Pēc 12 mēnešiem noteikta diagnoze F20	41	67,2	14	51,9	0,257
Pēc 12 mēnešiem noteikta diagnoze F23	20	32,8	13	48,1	

PPE – pirmā psihozes epizode



3.3. attēls. **Diagnozes transformēšanās pētījuma grupās 12 mēnešu novērojuma periodā**

3.4. Klīniskās simptomātikas rakturojums, pacientiem saņemot ārstēšanu stacionārā sakarā ar pirmo psihozes epizodi abās pētījuma grupās

Ārstējot pirmo psihozes epizodi stacionārā, pacienti kontroles grupā slimnīcā pavadīja mediāni 28,0 dienas (18,0–41,0), intervences grupā gultas dienu mediāna ir 24,0 dienas (18,5–31,5), $p = 0,245$. Klīniskā psihopatoloģija kā šizofrēnijas pozitīvie psihotiskie simptomi,

šizofrēnijas negatīvie psihotiskie simptomi un ar šizofrēnijas psihotiskajiem simptomiem saistītie depresīvie simptomi abās grupās neatšķīrās ne iestājoties, ne izrakstoties no stacionāra ar pirmo psihozes epizodi, rādītāji punktus attēloti 3.4. tabulā. Pacientu izpratnes līmenis par psihotiskajiem simptomiem neatšķīrās abās grupās, iestājoties stacionārā ar PPE, bet, izrakstoties no stacionāra, intervences grupā izpratnes līmenis bija augstāks ($p = 0,048$). Vilksoksona testa rezultāti skatāmi 3.4. attēlā.

3.4. tabula

Klīniskās psihopatoloģiskās simptomātikas novērtējums punktos, iestājoties un izrakstoties no stacionāra ar pirmo psihozes epizodi pētījuma grupās, Manna–Vitnija tests

Rādītājs	Kontroles grupa (n = 61), Md (Q1; Q3)	Intervences grupa (n = 27), Md (Q1; Q3)	P vērtība
SAPS, iestājoties stacionārā ar PPE	66,0 (53,0; 84,0)	68,0 (55,5; 78,0)	0,942
SAPS, izrakstoties no stacionāra ar PPE	26,5 (20,0; 37,0)	23,0 (16,0–31,5)	0,240
SANS, iestājoties stacionārā ar PPE	62,0 (39,0; 74,0)	54,0 (44,5; 62,5)	0,400
SANS, izrakstoties no stacionāra ar PPE	33,0 (13,8; 52,0)	31,0 (26,0; 46,5)	0,804
CDSS, iestājoties stacionārā ar PPE	7,0 (4,0–11,0)	6,0 (0,0–11,0)	0,440
CDSS, izrakstoties no stacionāra ar PPE	4,0 (1,0–7,0)	6,0 (0,5; 9,5)	0,329
SAI–E, iestājoties stacionārā ar PPE	9,00 (6,0–21,0)	18,0 (9,5–24,5)	0,051
SAI–E, izrakstoties no stacionāra ar PPE	30,0 (21,8–37,0)	34,0 (31,0–39,5)	0,048

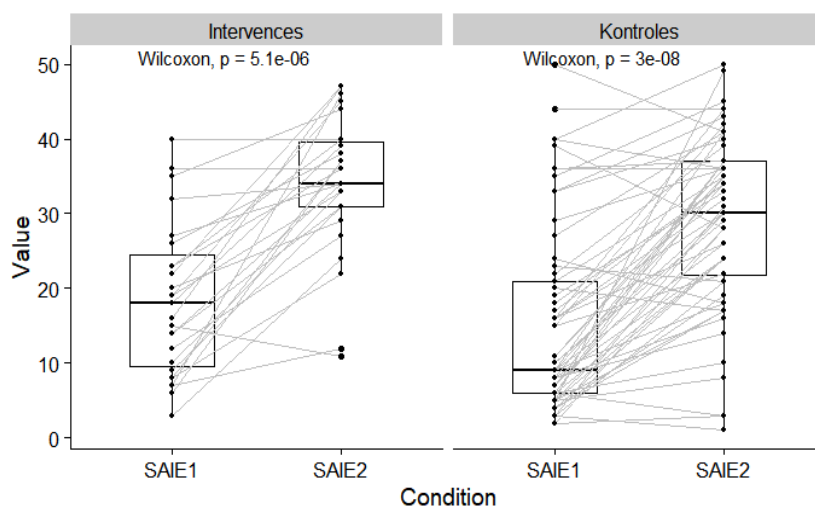
PPE – pirmā psihozes epizode

SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) – šizofrēnijas pozitīvā psihotiskā simptomātika

SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) – šizofrēnijas negatīvā psihotiskā simptomātika

CDSS (*The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*) – Kalgarija skala depresijas simptomu noteikšanai pacientiem ar šizofrēniju

SAI–E (*The Schedule of Assessment of Insight Expanded version*) – Izpratnes līmeņa noteikšanas skalas izvērsta versija



3.4. attēls. **Pacienta izpratnes novērtējuma punktu skaita atšķirības pētījuma grupās, izrakstoties no stacionāra, Vilkoksona testa rezultāts**

SAIE-1 (*The Schedule of Assessment of Insight Expanded version*) –
 Izpratnes līmeņa noteikšanas skalas izvērstā versija, pacientam iestājoties
 SAIE-2 (*The Schedule of Assessment of Insight Expanded version*) –
 Izpratnes līmeņa noteikšanas skalas izvērstā versija, pacientam izrakstoties

Psihopatoloģiskās simptomātikas izmaiņas (efekta lielums), ārstējot pirmo psihozes epizodi stacionārā

Visi pacienti pētījumā tika stacionēti ar pirmo psihozes epizodi psihiatriskā stacionāra akūtātajās psihiatriskajās nodaļās. Novērtējot ārstēšanas klīniskos rezultātus, piemēram, simptomātikas izmaiņas, noteicām efekta lielumu simptomātikas izmaiņām starp ārstēšanas sākšanu un pacienta izrakstīšanos no stacionāra. Promocijas darbā izmantotā Koena d efekta lieluma interpretācija ir sekojoša: mazs efekts $d = 0,1-0,3$, vidēja izmēra efekts $d = 0,3-0,5$, liels efekts $d > 0,5$. Abās pētījuma grupās tika konstatētas atšķirības tikai pacientu izpratnes izmaiņās pacientu izrakstīšanās brīdī no stacionāra. Vērtējot punktu summu, intervences grupā izpratnes līmenis ir augstāks, $p = 0,03$. Simptomātikas novērtējums punktos un efekta lielums attēlots 3.5. tabulā.

3.5. tabula

Klīniskās psihopatoloģiskās simptomātikas izmaiņas skalu punktos un efekta lielums pētījuma grupās, pacientiem saņemot standarta ārstēšanu akūtātajā psihiatriskajā nodaļā

Rādītājs	Kontroles grupa (n = 61), M (SD)	Intervences grupa (n = 27), M (SD)	p vērtība
SAPS, iestājoties stacionārā ar PPE	70,41 (22,6)	69,41 (19,5)	0,83
SAPS, izrakstoties no stacionāra ar PPE	30,7 (18,37)	26,30 (14,86)	0,24
p vērtība	< 0,001	< 0,001	–
Efekta lielums Koena d vērtība	1,98	2,43	–

Rādītājs	Kontroles grupa (n = 61), M (SD)	Intervences grupa (n = 27), M (SD)	p vērtība
SANS, iestājoties stacionārā ar PPE	60,62 (26,29)	54,48 (14,9)	0,17
SANS, izrakstoties no stacionāra ar PPE	36,92 (25,72)	36,67 (16,83)	0,96
p vērtība	< 0,001	< 0,001	–
Efekta lielums Koena d vērtība	0,9	1,22	–
CDSS, iestājoties stacionārā ar PPE	7,74 (5,76)	6,96 (6,85)	0,61
CDSS, izrakstoties no stacionāra ar PPE	4,63 (4,21)	5,48 (4,49)	0,41
p vērtība	0,53	< 0,01	–
Efekta lielums Koena d vērtība	0,61	0,26	–
SAI–E, iestājoties stacionārā ar PPE	15,07 (12,48)	18,56 (10,26)	0,17
SAI–E, izrakstoties no stacionāra ar PPE	29,03 (11,4)	34,11 (9,18)	0,03
p vērtība	< 0,001	< 0,001	–
Efekta lielums Koena d vērtība	1,20	1,62	–

PPE – pirmā psihozes epizode

SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) – šizofrēnijas pozitīvā psihotiskā simptomātika

SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) – šizofrēnijas negatīvā psihotiskā simptomātika

CSSD (*The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*) – Kalgarija skala depresijas simptomu noteikšanai pacientiem ar šizofrēniju

SAI–E (*The Schedule of the Assessment of Insight Expanded version*) – Izpratnes līmeņa noteikšanas skalas izvērstā versija

3.5. Intervences efektivitāti noteicošo rādītāju analīze

3.5.1. Funkcionālo rādītāju – globālās funkcionēšanas, nodarbinātības un dzīves apstākļu – analīze

Globālā funkcionēšana

Globālā funkcionēšana tika vērtēta, pacientiem iestājoties stacionārā ar PPE un pēc 12 mēnešu novērojuma perioda. GAF skala tika sadalīta ar 10 punktu vērtības intervāliem, veidojot 10 rangus. Intervences grupas pacientu funkcionālais stāvoklis tika novērtēts, sākot no 21 punkta, jo vērtības no 0 līdz 20 punktiem (0 – nevar noteikt, 1–10 un 11–20) nozīmē, ka pacients ir bez ikdienas funkcionālām aktivitātēm, atkarīgs no citu atbalsta. Pacientiem abās grupās globālās funkcionēšanas rādītāji neatšķīrās rangos iestājoties ($p = 0,350$), savukārt pēc 12 mēnešu novērojuma atšķīrās rangu sadalījums starp intervences un kontroles grupu ($p = 0,001$) ar statistiskā efekta lielumu (Krāmera $V = 0,18$). Procentuālo rangu sadalījumu skatīt 3.6. tabulā.

**Intervences un kontroles grupas salīdzinājums Globālās funkcionēšanas skalā rangos;
starp grupām aprēķināts Krāmēra V efekta lielums**

GAF rangs (punktu intervāls)	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	81–90	91–100
p = 0,350 Krāmēra V (efekta lielums) 0,12								
Intervences grupa (n = 27) Iestājoties stacionārā ar PPE	0	0	3	10	10	3	1	0
Kontroles grupa (n = 61) Iestājoties stacionārā ar PPE	5	6	6	19	13	8	4	0
p = 0,001 Krāmēra V (efekta lielums) 0,18								
Intervences grupa (n = 27) Pēc 12 mēnešu novērojuma perioda	0	0	0	11	2	8	5	1
Kontroles grupa (n = 61) Pēc 12 mēnešu novērojuma perioda	0	1	17	24	8	5	6	0

PPE – pirmā psihozes epizode

GAF (*Global Assessment of functioning*) – Globālās funkcionēšanas novērtējuma skala

Starp intervences un kontroles grupām nozīmīgi atšķīrās globālā funkcionēšana pēc 12 mēnešu novērojuma, intervences grupā mediānā vērtība bija 61–70 GAF punkti, savukārt kontroles grupā 51–60 GAF punkti, $p < 0,001$. Ja vērtē GAF izmaiņu dinamiku katrai grupai atsevišķi, tad kontroles grupā GAF nav mainījies ($p = 0,79$), bet intervences grupā GAF ir statistiski nozīmīgi audzis pēc gada ($p = 0,004$), skatīt 3.7. tabulu.

GAF izmaiņas pirms ārstēšanas sākšanas un pēc 12 mēnešu novērojuma perioda abās grupās

Radītājs	Kontroles grupa (n = 61), Md (Q1; Q3)	Intervences grupa (n = 27), Md (Q1; Q3)	p vērtība
GAF pirms ārstēšanas sākšanas	6,00 (5,00; 7,00)	7,00 (6,00; 7,00)	0,238
GAF pēc 12 mēnešu novērojuma perioda	6,00 (5,00; 7,00)	8,00 (6,00; 8,00)	0,001
p vērtība	0,790	0,004	–

GAF (*Global Assessment of functioning*) – Globālās funkcionēšanas novērtējuma skala

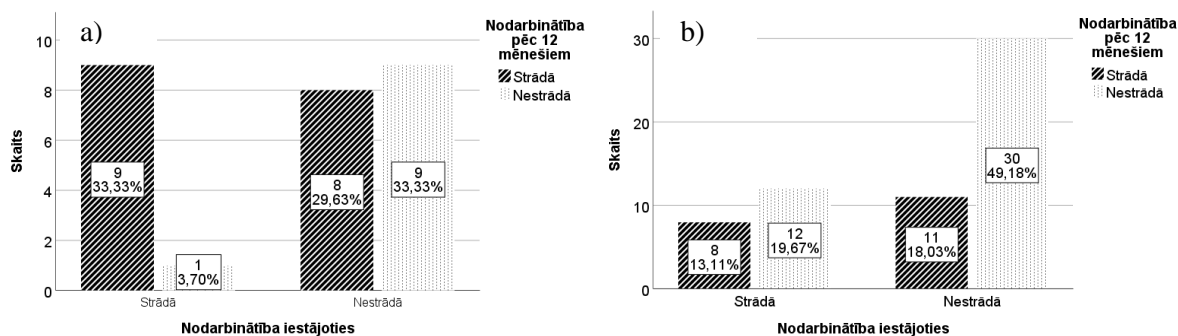
Nodarbinātības rādītāji

Kontroles un intervences grupas nodarbinātības rādītāji attēloti 3.8. tabulā. Iestājoties stacionārā ar PPE, nodarbinātības rādītāji neatšķīrās grupu starpā, savukārt pēc 12 mēnešu novērojuma intervences grupā nodarbināta bija statistiski nozīmīgi lielākā daļa pacientu, proti, 62,9 % pret 31,1 % pacientu kontroles grupā, $p = 0,01$.

Nodarbinātības rādītāji, uzsākot ārstēšanos un pēc 12 mēnešu novērojuma perioda kontroles un intervences grupās

Rādītājs	Kontroles grupa (n = 61)		Intervences grupa (n = 27)		p vērtība
	n	%	n	%	
Uzsākot ārstēšanu ar pirmo psihozes epizodi					
Nodarbināts (strādā / mācās)	20	32,8	10	37,1	0,885
Nenodarbināts (nestrādā / nemācās)	41	67,2	17	62,9	
Pēc 12 mēnešu novērojuma perioda					
Nodarbināts (strādā / mācās)	19	31,1	17	63,0	0,01
Nenodarbināts (nestrādā / nemācās)	42	68,9	10	37,0	
p vērtība no Maknēmara testa	0,95		0,03		–

Maknēmara statistiskā testa analizē konstatēts, ka intervences grupā nodarbinātība statistiski nozīmīgi mainās ar vidēju statistiskā efekta lielumu no izejas rādītājiem un pēc 12 mēnešu novērojuma perioda ($p = 0,03$, $\phi = 0,43$). Analizējot skaitliski, iegūst, ka astoņi (29,63 %) intervences grupas pacienti, kas nestrādāja, iestājoties stacionārā ar PPE, pēc AIP uzsāka strādāt pēc 12 mēnešu novērojuma perioda, un bija tikai viens intervences grupas pacients, kas strādāja, pētījumu uzsākot, bet pēc 12 mēnešiem vairs nestrādāja (skatīt 3.5. a) attēlu). Savukārt kontroles grupai statistiski nozīmīgas nodarbinātības izmaiņas no ārstēšanās uzsākšanas un pēc 12 mēnešu novērojuma perioda nekonstatē ($p = 0,90$) un novēro, ka puse jeb 30 (49,18 %) kontroles grupas pacientu, kā nestrādāja, uzsākot ārstēšanu, tā turpina nestrādāt arī pēc 12 mēnešiem (skatīt 3.5. b) attēlu).



3.5. attēls. Nodarbinātības izvērtējums, pacientiem iestājoties pētījumā un pēc 12 mēnešiem: a) intervences grupai, b) kontroles grupai

Intervences efektivitāti noteicošo rādītāju analīze – pacientu dzīves apstākļi

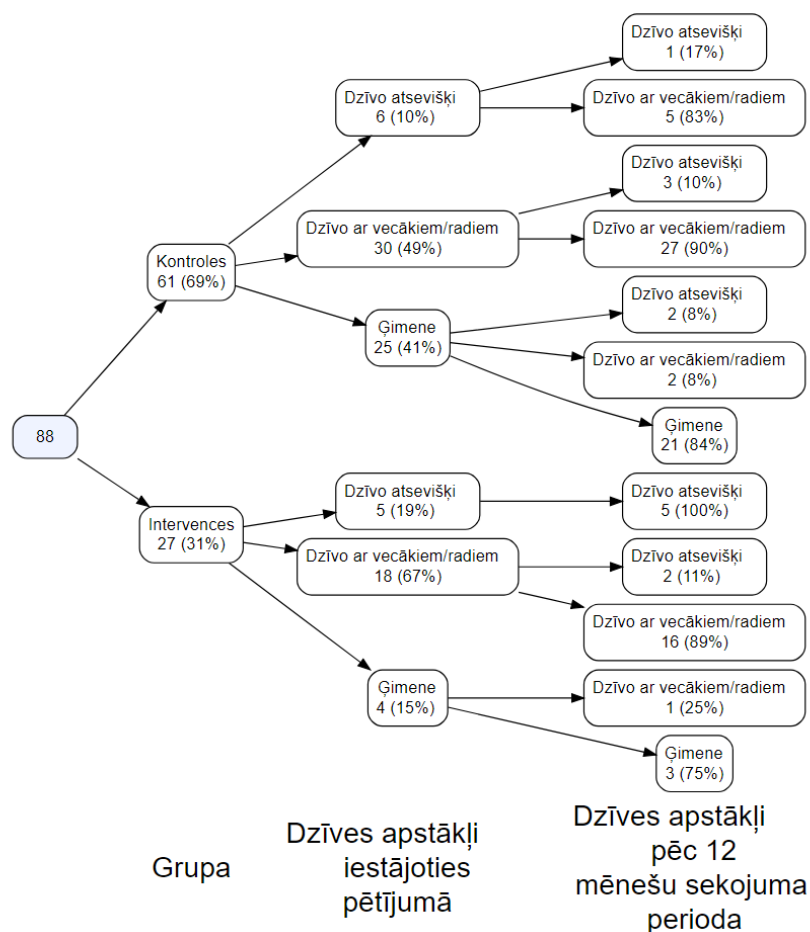
Analizējot pacientu dzīves apstākļus, iegūst, ka dzīves apstākļu rādītāji pētījuma sākumā stacionārā ar PPE starp kontroles un intervences grupu statistiski nozīmīgi atšķīrās ($p = 0,042$) un statistiskā atšķirība pieauga pēc 12 mēnešu novērojuma perioda ($p = 0,028$), skatīt 3.9. tabulu.

3.9. tabula

**Dzīves apstākļi, uzsākot ārstēšanu pēc 12 mēnešu novērojuma perioda
kontroles un intervences grupās**

Rādītājs	Kontroles grupa (n = 61)		Intervences grupa (n = 27)		p vērtība
	n	%	n	%	
Uzsākot ārstēšanu ar pirmo psihozes epizodi					
Dzīvo viens	6	9,8	5	18,5	0,042
Dzīvo ar radniekiem / vecākiem	30	49,2	18	66,7	
Dzīvo kopā ar savu ģimeni	25	41,0	4	14,8	
Pēc 12 mēnešu novērojuma perioda					
Dzīvo viens	6	9,8	7	25,9	0,028
Dzīvo ar radniekiem / vecākiem	34	55,6	17	63,0	
Dzīvo kopā ar savu ģimeni	21	34,3	3	11,1	

Plūsmas diagrammā iekļautās pacientu dzīves apstākļu pārmaiņas 12 mēnešu laikā saistībā ar pētījuma grupu ir redzamas 3.6. attēlā.



3.6. attēls. Pacientu dzīves apstākļu pārmaiņas 12 mēnešu laikā saistībā ar pētījuma grupu

3.5.2. Šizofrēnijas pozitīvo un negatīvo psihotisko simptomu novērtējums pēc 12 mēnešu novērojuma perioda

Veicot psihopatoloģiskās simptomātikas novērtējumu ar SAPS un SANS skalām un salīdzinot summāros kopējos rādītājus pēc 12 mēnešu novērojuma perioda, intervences grupā konstatēti psihopatoloģiskie simptomi ar mazāk izteiktu smagumu jeb mazāku punktu summu. Tika noteiktas atšķirības šizofrēnijas pozitīvo psihotisko simptomu skalā: intervences grupa vs kontroles grupas mediānās vērtības 2,00 (IQR = 0,00–7,00) vs 5,00 (IQR = 2,00–11,00), Manna–Vitnija tests $p = 0,029$; šizofrēnijas negatīvo psihotisko simptomu skalā: intervences grupa vs kontroles grupas mediānās vērtības 5,00 (IQR = 0,00–7,00) vs 8,00 (IQR = 2,00–14,00), Manna–Vitnija tests $p = 0,028$. Skalās iegūto kopējo punktu summu mediānās vērtības attēlotas 3.10. tabulā.

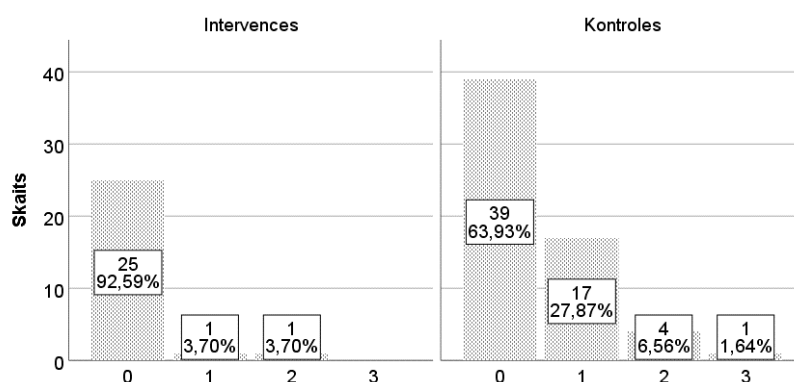
Šizofrēnijas pozitīvo un negatīvo psihotisko simptomu kopējais summārais novērtējums pēc 12 mēnešu novērojuma perioda

Rādītājs	Kontroles grupa (n = 61), Md (Q1; Q3)	Intervences grupa (n = 27), Md (Q1; Q3)	p vērtība
SAPS summārie punkti	5,00 (2,00; 11,00)	2,00 (0,00; 7,00)	0,029
SANS summārie punkti	8,00 (2,00; 14,00)	5,00 (0,00; 7,00)	0,028

SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) – šizofrēnijas pozitīvā psihotiskā simptomātika
 SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) – šizofrēnijas negatīvā psihotiskā simptomātika

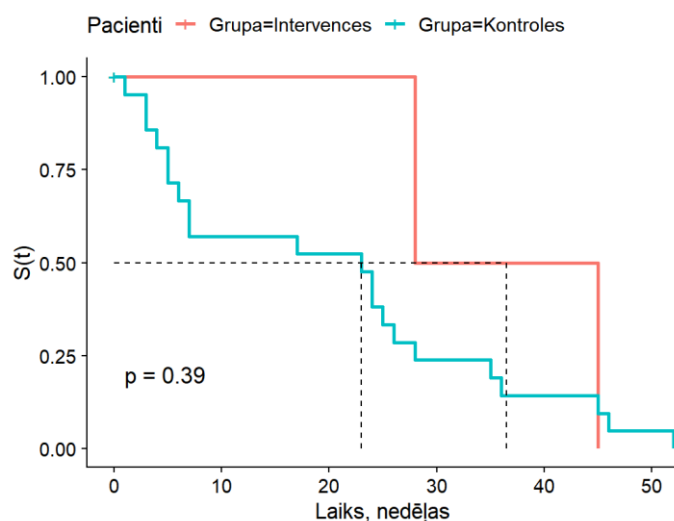
3.5.3. Atkārtota stacionēšana 12 mēnešu laikā pēc pirmās psihozes epizodes

Fišera precīzā testa analīzē konstatē nozīmīgu saistību atkārtotu stacionēšanās reižu skaitam 12 mēnešu laikā starp kontroles un intervences grupu ($p = 0,01$): intervences grupā gandrīz visiem pacientiem (92,6 %) gada laikā nav atkārtotas stacionēšanas, savukārt kontroles grupā vismaz viens atkārtotas stacionēšanas gadījums ir 36,0 % pacientiem, skatīt 3.7. attēlu. Detalizēti izskatot atkārtotas stacionēšanas gadījumus 12 mēnešu laikā pēc pirmās psihozes epizodes, var secināt, ka no intervences grupas atkārtoti tika stacionēti divi pacienti (7,4 %), savukārt kontroles grupā 22 (36,0 %), no kuriem 27,9 % ($n = 17$) bija viena atkārtota stacionēšanas reize gada laikā, 6,6 % ($n = 4$) pacientu tika atkārtoti stacionēti divas reizes; 1,6 % ($n = 1$) trīs reizes, $p = 0,019$. Aprēķinot izredžu attiecību, iegūst, ka kontroles grupā izredzes būt atkārtoti stacionētam gada laikā ir 4,41 reizi lielākas nekā intervences grupā ($OR1 = 4,41$; 95 % TI: 1,56–12,45, $p < 0,05$).



3.7. attēls. Atkārtotas stacionēšanas gadījumi katrā pētījuma grupā 12 mēnešu laikā pēc izrakstīšanās no stacionāra ar pirmo psihozes epizodi

Kaplana–Meijera analīzē konstatēta tendence, ka intervences grupā mediānais laiks līdz atkārtotai stacionēšanai ir pusotru reizi garāks nekā kontroles grupā – 36 (28,0; –) pret 23 (6,0; 35,0), kaut arī statistiski nozīmīgas atšķirības netiek konstatētas ($p = 0,400$), tendence redzama 3.8. attēlā. Dažādu pazīmju ietekmi uz mediāno laiku līdz atkārtotai stacionēšanai var skatīt 3.11. tabulā.



3.8. attēls. Laiks līdz atkārtotai stacionēšanai abās grupās, Kaplan–Meijera analīze

Analizējot pazīmju ietekmi uz laiku nedēļās līdz atkārtotai stacionēšanai 12 mēnešu laikā pēc pirmās psihozes epizodes, vienīgā statistiski nozīmīgā pazīme bija palīdzības meklēšanas iniciators saistībā ar pirmās psihozes epizodi ($p < 0,01$). Ir vērojama interesanta tendence, ka mediānais laiks līdz otrajai stacionēšanas reizei, ja iniciatīvu izrāda pats pacients, ir mazs – 11 nedēļas, bet, ja ir iesaistīti ģimenes locekļi, tad 24 nedēļas, visbeidzot, ja iesaistīti medicīnas darbinieki, tad ir vislielākais – 48 nedēļas.

3.11. tabula

Pazīmju ietekme uz laiku līdz otrajai stacionēšanas reizei visiem pacientiem kopā

Pazīme	Mediānais laiks līdz otrajai stacionēšanas reizei (95 % TI)	P vērtība
Dzimums <ul style="list-style-type: none"> • Vīrietis • Sieviete 	25 (7,0; 45) 23 (5,0; –)	0,400
Iniciators palīdzības meklēšanā pirms pirmās stacionēšanas <ul style="list-style-type: none"> • Pats • Ģimenes locekļi • Medicīnas darbinieki 	5,0 (4,0; –) 24 (7,0; 35) 48 (45,0; –)	< 0,01
Veids, kā pacients tika nogādāts slimnīcā pirms pirmās stacionēšanas <ul style="list-style-type: none"> • Pats • Ģimenes locekļi • NMPD • NMPD ar policijas eskortu 	11 (5,0; –) 26 (23,0; –) 24 (7,0; –) 28 (6,0; –)	0,500
Psihiatra apmeklējumi 12 mēnešu laikā pēc PPE noteikšanas <ul style="list-style-type: none"> • 0 vai 1 • 2 līdz 5 • 6 līdz 10 • Vairāk nekā 10 	4,5 (4,0; –) 36 (24,0; –) 15 (5,0; –) 20 (7,0; –)	0,063

3.5.4. Noteikta invaliditāte saistībā ar psihiskiem traucējumiem 12 mēnešu laikā pēc pirmās psihozes epizodes

Pēc 12 mēnešu novērojuma perioda intervences grupā invaliditāte tika piešķirta 7,4 % pacientu (n = 2), savukārt kontroles grupā invaliditāte tika piešķirta 34,4 % jeb 21 pacientam, p = 0,017.

3.5.5. Psihiatra ambulatorās vizītes 12 mēnešu laikā pēc pirmās psihozes epizodes

Izrakstoties no stacionāra pēc pirmās psihozes epizodes, visiem pacientiem tika sniegtas rekomendācijas turpināt ārstēšanos un stāvokļa izvērtēšanu dinamikā pie ambulatorā psihiatra. Apmeklējumu skaits 12 mēnešu laikā pēc izrakstīšanās no stacionāra abās grupās neatšķīrās, bet bija konstatējams, ka intervences grupā bija 3,7 % jeb tikai viens patients, kurš bija apmeklējis ambulatoro psihiatru vienu reizi, savukārt kontroles grupā 21,2 % (n = 13) pacientu ārstu nebija apmeklējuši vai apmeklējuši vienu reizi, lai saņemtu medikamentus bez konsultācijas ar ārstu, p = 0,120. Psihiatra apmeklējuma skaita sadalījumu abās grupās var apskatīt 3.12. tabulā.

3.12. tabula

Ambulatorā psihiatra apmeklējumu skaits 12 mēnešu laikā pēc pirmās psihozes epizodes

Ambulatoro apmeklējumu skaits	Intervences grupa (n = 27)		Kontroles grupa (n = 61)		p vērtība
	n	%	n	%	
0 vai 1	1	3,7	13	21,3	0,120
2 līdz 5	12	44,4	16	26,2	
6 līdz 10	7	25,9	17	27,9	
vairāk nekā 10	7	25,9	15	24,6	

Pīrsona hī kvadrāta testa analīzē starp apmeklējumu skaitu pie psihiatra intervences un kontroles grupā konstatēja, ka kontroles grupā psihiatru tikai 0–1 reizi pacienti apmeklēja 6,25 (95 % TI: 1,11–10,0, p = 0,04) reizes biežāk nekā intervences grupā, skatīt 3.13. tabulu.

3.13. tabula

Psihiatra ambulatorās vizītes 12 mēnešu laikā pēc pirmās psihozes epizodes

Ambulatoro apmeklējumu skaits	Intervences grupa n = 27		Kontroles grupa n = 61		OR (TI 95 %)	p vērtība
	n	%	n	%		
0 vai 1 vizīte	1	3,7	13	21,3	6,25 (1,11–10,0)	0,04
2 un vairāk vizītes	26	96,3	48	78,7	Reference	

3.5.6. Ārsta rekomendācijas medikamentu lietošanai un medikamentu lietošanas statuss pēc 12 mēnešiem

Visiem pacientam, izrakstoties pēc pirmās psihozes epizodes ārstēšanas stacionārā, atbilstoši vadlīnijām tika rekomendēts lietot antipsihotiskos medikamentus. Pētījuma grupās statistiski nozīmīgi neatšķīrās noteiktie medikamenti pēc to ķīmiskajiem nosaukumiem, pacientam izrakstoties no stacionāra ($p > 0,05$), kā arī neatšķīrās medikamentu ķīmiskie nosaukumi 12 mēnešus pēc pirmās psihozes epizodes ($p > 0,05$). Rekomendēto medikamentu nosaukumi ir attēloti 3.14. tabulā.

3.14. tabula

Rekomendēto medikamentu vielu ķīmiskie nosaukumi pētījuma pacientiem

Medikamenta vielas ķīmiskais nosaukums	Iestājoties pētījumā				Pēc 12 mēnešiem			
	Intervences grupa (n = 27)		Kontroles grupa (n = 61)		Intervences grupa (n = 27)		Kontroles grupa (n = 61)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Risperidons	6	22,2	14	23,0	4	14,4	15	24,6
Olanzapīns	8	29,6	18	29,5	10	37,0	13	21,3
Amisulprīds	1	3,7	2	3,3	2	7,4	4	6,6
Aripiprazols	2	7,4	7	11,5	2	7,4	6	9,8
Ziprazidons	1	3,7	1	1,6	1	3,7	1	1,6
Kvetiapīns	–	–	4	6,6	–	–	2	3,3
Haloperidols	–	–	1	1,6	–	–	2	3,3
Klozapīns	–	–	1	1,6	–	–	1	1,6
Cits	–	–	1	1,6	–	–	4	6,6
Antipsihotisko medikamentu kombinācija	9	33,3	11	18,0	8	29,6	13	21,3
	$p > 0,05$				$p > 0,05$			

Statistiski nozīmīgi atšķīrās pretēji ārsta rekomendācijām pārtrauktā medikamentu lietošana – pētījuma grupā medikamentus pēc savas iniciatīvas pārstāja lietot trīs pacienti jeb 11,1 %, savukārt kontroles grupā medikamentus pārstājuši lietot 32,80 % ($n = 20$). Pīrsona hī kvadrāta statistiskā testa analīzē starp pētījuma grupu un kontroles grupu medikamentu pārtraukšanā pretēji ārsta rekomendācijām konstatē nozīmīgu saistību ($p = 0,018$) un, aprēķinot izredžu attiecību (OR), konstatē, ka kontroles grupā pacienti nelieto medikamentus (pretēji rekomendācijām) 6,35 reizes biežāk nekā intervences grupā (OR = 6,35; 95 % TI: 1,60 – 46,50, $p = 0,018$).

Medikamentu statuss (ir rekomendēti antipsihotiskie medikamenti; nav rekomendēti antipsihotiskie medikamenti, pārtraukta medikamentu lietošana pretēji ārsta rekomendācijām) ir attēlots 3.15. tabulā.

Medikamentu lietošanas statuss 12 mēnešus pēc pirmās psihozes epizodes

	Intervences grupa n = 27 n (%)		Kontroles grupa n = 61 n (%)		OR (95 % TI)	p vērtība
	n	%	n	%		
Tiek lietoti antipsihotiskie medikamenti	22	81,5	32	52,5	Reference	–
Nav nozīmēti antipsihotiskie medikamenti	3	11,1	9	14,8	1,99 (0,5–10,3)	> 0,05
Pārtraukta medikamentu lietošana pretēji ārsta rekomendācijām	2	7,41	20	32,8	6,35 (1,6–46,5)	0,018

3.5.7. Remisijas statuss 12 mēnešus pēc pirmās psihozes epizodes

Aprēķinot remisijas statusu pēc 12 mēnešiem, ieguvām, ka remisijas rādītāji statistiski nozīmīgi atšķiras pētījuma grupās. Intervences grupā remisiju sasniedza 74,0 % pacientu, savukārt kontroles grupā 44,4 % pacientu, $p = 0,019$. Vērtējot izredžu attiecību, noskaidrojām, ka intervences grupas pacienti remisiju ir sasnieguši 3,51 (95 % TI: 1,33–10,20, $p = 0,019$) reizi biežāk nekā kontroles grupas pacienti. Remisijas statuss grupās ir attēlots 3.16. tabulā.

Remisijas statuss pētījuma grupās 12 mēnešus pēc pirmās psihozes epizodes

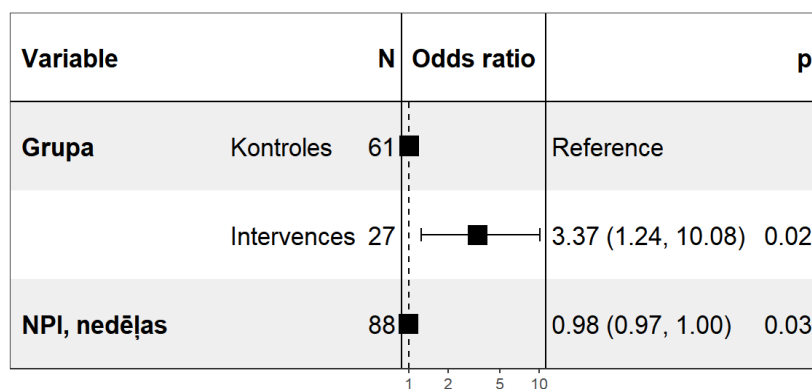
	Kontroles grupa (n = 61)		Intervences grupa (n = 27)		OR (TI 1,33–10,20)	p vērtība
	n	%	n	%		
Ir sasniegta remisija	27	44,3	20	74,1	3,51 (95 % TI: 1,33–10,20)	0,019
Nav sasniegta remisija	34	55,7	7	25,9		

Promocijas darba ietvaros tika izveidots binārās loģistikās regresijas modelis, kurš ļauj aprēķināt notikuma iestāšanās varbūtību atkarībā no modelī iekļautajiem prediktoriem, lai novērtētu remisijas notikuma ietekmes faktoros. Izveidotais modelis ir statistiski nozīmīgs ($p < 0,001$), iegūtais Neidželkerka R^2 ir 0,18, kas liecina, ka 18 % no remisijas izmaiņām izskaidro modelī iekļautie prediktori. Prediktoru ietekmes stiprums ir atspoguļots 3.17. tabulā. Stiprākais prediktors, kurš visvairāk izskaidro remisiju, ir intervences grupa (Valda koeficients = no 5,27), neārstētas psihozes ilgums nedēļās ir otrajā vietā pēc ietekmes stipruma (Valda koeficients = 4,82), skatīt 3.17. tabulu un 3.9. attēlu.

Remisiju ietekmējošie apstākļi

Pazīme	Valda koeficients	p vērtība	OR (95 % TI)	OR _{samērots} (95 % TI)
Intervences grupa	5,27	0,02	3,36 (1,1 –9,48)	3,06 (1,04–9,80)
NPI nedēļas	4,82	0,03	0,98 (0,97–0,99)	0,98 (0,97–0,99)

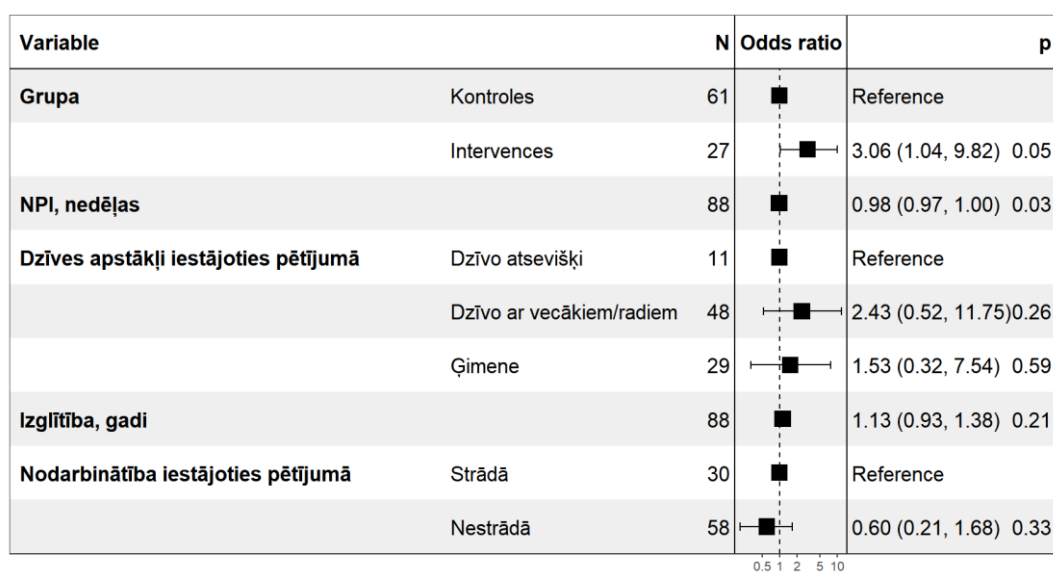
NPI – neārstētas psihozes ilgums



3.9. attēls. Loģistiskās regresijas modelis remisijas faktoru noteikšanai

NPI– neārstētas psihozes ilgums

Samērojot izveidoto loģistiskās regresijas modeli ar citiem potenciāli remisiju ietekmējošiem faktoriem (dzīves apstākļi, izglītības gadi, nodarbinātība), iegūst, ka grupas izredžu attiecība mainās niecīgi – no 3,37 līdz 3,06 – un NPI izmaiņas netiek konstatētas, kā arī konstatē, ka dzīves apstākļi, izglītības ilgums, nodarbinātība remisijas norisi statistiski nozīmīgi ($p > 0,05$) neietekmē, skatīt 3.10. attēlu.



3.10. attēls. Samērotais loģistiskās regresijas modelis remisijas faktoru izvērtēšanai

NPI– neārstētas psihozes ilgums

4. Diskusija

Psihotiskie traucējumi skar aptuveni 3 % pasaules iedzīvotāju (Whiteford et al., 2013), kas nav pati izplatītākā psihiskā saslimšana, tomēr ir viena no ekonomiski lielāko slogu radošajām psihiskajām slimībām (Winkler et al., 2018). Lielākās šizofrēnijas saslimšanas radītās veselības aprūpes sistēmas izmaksas ir tiešās izmaksas – ārstēšanās stacionārā – un netiešās izmaksas, kas saistītas ar darbaspēju zaudēšanu (Goldberg et al., 2006). Šizofrēnija ir 7. biežākais iemesls dzīves laikā zaudētajiem gadiem invaliditātes dēļ (*Years lost to disability*). Pasaulē pacienti ar šizofrēniju vidēji nodzīvo ar invaliditāti 15,4 gadus uz 100 000 personagadiem (WHO, 2006). Līdz ar to aktuāls ir jautājums par efektīvākām šizofrēnijas ārstēšanas stratēģijām un to ieviešanu ikdienas praksē. Agrīnās intervences pamatbūtība ir intensīvi ārstēt psihotiskos traucējumus, pēc iespējas ātrāk atpazīstot pirmo psihozes epizodi, nepieļaujot slimības progresēšanu, lai novērstu līdz potenciāli grūtāk ietekmējamus nelabvēlīgus slimības iznākumus slimības hroniskas norises gadījumā (Alvarez-Jiménez, Parker, Hetrick, McGorry & Gleeson, 2011). Jāatzīmē, ka arvien vairāk literatūrā ir aprakstītas metodes, kā identificēt potenciālos pacientus ar psihotiskajiem traucējumiem, izvērtējot personas risku psihozes attīstībai (Schmidt et al., 2015), bet nav vienprātības, kādas ir nepieciešamās ārstēšanas metodes šādos gadījumos (Francey et al., 2010); (Zipursky, Odejayi, Agid & Remington, 2020). Savukārt šizofrēniskā spektra psihozes epizodes ārstēšanā AIP ir uz pierādījumiem balstīta ārstēšanas taktika, iekļaujot medikamentozo un nemedikamentozo ārstēšanu (Corsico, Griffin-Doyle & Singh, 2018); (International clinical practice guidelines for early psychosis, 2005).

Literatūrā ir ziņojumi, kuros norādīts, ka piecu gadu laikā 40 līdz 70 % gadījumu notiek pirmās psihozes epizodes progresēšana šizofrēnijā (Bromet, Naz, Fochtmann, Carlson & Tanenberg-Karant, 2005); (Whitty et al., 2005), tas sakrīt ar laiku, kad rekomendēts veikt intervenci, precīzāk, pirmo sešu mēnešu laikā pēc PPE veiktās ārstēšanas ir novērots lielākais simptomātiskais uzlabojums (Whitehorn et al., 2002). Pamatojoties uz šo argumentu, “kritiskais periods” jeb pirmie trīs līdz pieci gadi pēc PPE ir arī laiks, kad visbiežāk iespējami psihozes recidīvi. Pētījumos minēts, ka pirmo divu gadu laikā pēc PPE psihozes recidīvs ir sastopams no 30 līdz 60 % gadījumu (Vázquez-Barquero et al., 1999). Pētījumos norādīts: jo agrīnāk sāka intervence pēc PPE, jo lielāka iespējamība novērst atkārtotu psihozes recidīvu (Birchwood et al., 1998); (Jørgensen et al., 2000). Promocijas darba praktiskās daļas Latvijas Agrīnās intervences programma ir veidota, lai uzsāktu sešu mēnešu multiprofesionālu ārstēšanu tūlīt pēc pacienta ar PPE izrakstīšanās no stacionāra, kā arī lai uzlabotu pacientu psihopatoloģiskos rādītājus, mazinātu risku psihozes recidīvam jeb atkārtotai stacionēšanai, paaugstinātu ikdienas funkcionēšanu un pacients atgrieztos profesionālajā un sociālajā ikdienas lomā.

4.1. Pētījumā iekļauto pacientu sociāli demogrāfiskais raksturojums

No promocijas pētījumā iekļautajiem 88 pacientiem 62,5 % ir vīrieši ($n = 55$), dzimuma īpatsvars atšķiras kontroles grupā, kur 58,2 % ($n = 32$) pacientu ir vīrieši, un intervences grupā 87,9 % ($n = 29$) ir vīrieši ($p = 0,007$). Saistībā ar to, ka šizofrēnija ir biežāk sastopama vīriešu dzimuma pārstāvjiem, ir ziņota 2,37 izredžu attiecība ($OR = 2,37$), ka pacients ar šizofrēniskā spektra psihozi būs vīrietis (Golay et al., 2016). Līdzīgi rezultāti ir publicēti 2012. gadā veiktajā sistemātiskajā literatūras pārskatā, kur, iekļaujot 4721 pacientu, tika noskaidrota iespējamība, ka šizofrēniskā spektra diagnoze būs vīrietim, ir 2,5 reizes lielāka (95 % TI: 1,8–3,3) (Cascio, Cella, Preti, Meneghelli & Cocchi, 2012). Promocijas darbā vīriešu un sieviešu attiecība ir salīdzināma ar pētījumiem citās valstīs, piemēram, Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) AIP vīriešu īpatsvars ir 74,7 % (Ven et al., 2020), citā ASV Agrīnās intervences programmā vīriešu īpatsvars ir 83 % (Ventura et al., 2011), plašā pacientu ar PPE kohortas pētījumā Norvēģijā 75 % no pacientiem bija vīrieši, un salīdzinoši Kanādā AIP no visiem pacientiem 75,9 % bija vīrieši (Anderson et al., 2018); (Norman et al., 2018). Itālijā Agrīnās intervences programmā vīriešu īpatsvars bija 80,5 % (Preti, Meneghelli, Pisano & Cocchi, 2009), savukārt mazāks vīriešu īpatsvars PPE kohortā ziņots Spānijā – 58 % (Bergé et al., 2016). Dzimuma proporcijas ir jāinterpretē kontekstā ar dažādām pētījuma metodoloģiskām atšķirībām, respektīvi, ja pētījumā pēc iespējas precīzāk tiek iekļauti pacienti tieši ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi, kā tas bieži ir specializētās psihotisko traucējumu ārstēšanas programmās, tad vīriešu dzimuma pacientu pārsvars būs lielāks, savukārt, ja metodoloģija paredz plašāka spektra iekļaušanas kritērijus, iespējams, neizslēdzot pavadošus afektīvus traucējumus, tad dzimumu īpatsvars izlīdzinās. Ir ziņots, ka, pētot tikai akūtu psihozes epizodi (F23, SSK–10), neiekļaujot izlasēs pirmo psihozes epizodi, kas saistīta ar šizofrēnisko spektru (F20, SSK–10), sieviešu īpatsvars pat pieaug (Castagnini & Berrios, 2009).

Promocijas darba pētījumā tika iekļauti pacienti ar F23._ un F20.0 pirmo psihozes epizodi, tādēļ vīriešu īpatsvara pārkums ir korekta atradne. Analizējot pazīmes saistībā ar dzimumu, sievietēm tika noteikts lielāks mediānais vecums, iestājoties pirmo reizi psihiatriskajā stacionārā, jeb 36,0 gadi pret 28,0 gadiem ($p < 0,001$), kas sakrīt ar literatūras datiem. To var skaidrot ar to, ka vīriešiem ir smagāka slimības norise, biežāk agresivitātes izpausmes, biežāka komorbīda vielu lietošana un mazāks sociālais atbalsts (Leung & Chue, 2000). Latvijā veiktā pētījumā autori noskaidroja, ka, pirmo reizi nonākot uzņemšanas nodaļā ar akūtiem psihotiskiem simptomiem, vīriešu vidējais vecums ir 30,0 (SD 10,8), bet sieviešu vidējais vecums ir 35,7 (SD 12,3) gadi (Rusaka & Rancans, 2014b). Atšķirības, kas saistītas ar pētījuma izlases pacientu dzimumu, vēl tika novērotas dzīves apstākļos un ģimenes stāvoklī, kas izskaidrojams ar to, ka psihotisko traucējumu pirmo izpausmju laikā – agrā jaunībā – vīrieši

kopumā ir mazāk aktīvi attiecību dibināšanā un patstāvīgas dzīves uzsākšanā. Var izteikt pieņēmumu, ka sievietes ar šizofrēniskā spektra traucējumiem biežāk dibina ģimeni vai dzīvo kopā ar romantisko partneri nekā vīrieši šajā vecumposmā. Jāatzīmē, ka vēl viens iemesls, kādēļ vīrieši retāk dibina attiecības un uzsāk dzīvot atsevišķi, ir tas, ka vīriešiem tiek aprakstīta smagāk izteikta klīniskā simptomātika (Cotton et al., 2009), ko novērojām arī promocijas pētījumā – vīriešiem šizofrēnijas psihotisko simptomu pozitīvo un negatīvo simptomu skalās slimības izpausmes, iestājoties pirmo reizi psihiatriskajā stacionārā ar PPE, tika novērtētas kā izteiktākas ($p < 0,05$). Veids, kā vīrieši nokļuva psihiatriskajā slimnīcā, arī ir saistāms ar smagāku slimības norisi un sociālo bīstamību: vīriešu dzimuma pacientus 38,2 % gadījumu uz psihiatriskās slimnīcas uzņemšanas nodaļu atveda NMPD ar policijas eskortu, savukārt sievietes 12,1 % ($p = 0,022$). Citas atšķirības pētāmajās pazīmēs saistībā ar dzimumu netika atrastas.

Salīdzinošs kontroles un intervences grupas sociāldemogrāfiskais raksturojums

Promocijas darbā pacientu mediānais vecums kontroles grupā ir 32,0 gadi, intervences grupā 29,0 gadi ($p = 0,042$), līdzīgs pacientu vecuma sadalījums ir arī Itālijas agrīnās intervences pētījuma projektā *GET UP PIANO*, kur pacientu vecums bija 31,5 gadi standarta ārstēšanas (kontroles) grupā un 29,3 gadi intervences grupā, $p = 0,017$ (Ruggeri et al., 2015). Pacientu vecums ir salīdzināms ar citiem pētījumiem ar pacientiem, kam konstatēta PPE, kur vidējais vecums ir no 19,9 līdz 30,2 gadiem (Cratsley, Regan, Mcallister, Simic & Aitchison, 2008); (Malla et al., 2002b); (Kvig et al., 2017). Vienā no plašākajiem pētījumiem pacientu ar šizofrēniju populācijā – SOHO pētījumā (*Schizophrenia outpatient health outcome study*) – tika noskaidrots, ka vidējais vecums šizofrēnijas pirmajām izpausmēm prospektīvā dabiski veidotā ambulatoro pacientu izlasē ir 28,5 gadi (Hong et al., 2009). Pētījumos, kas noris dabiskā vidē, kur pacienti tiek iesaistīti pēc to slimības paasinājuma noteiktas nonākšanas ārstniecības iestādē, pacientu vecums ir lielāks, nekā specifiski izveidotos agrīnās psihozes atpazīšanas pētījumos. Ir zināms, ka pastāv laika nobīde starp psihotisko simptomu pirmajām izpausmēm līdz palīdzības saņemšanai, ko psihiatrijā apzīmē arī ar terminu “Neārstētas slimības ilgums” (NSI) un “Neārstētas psihozes ilgums” (NPI) (Hastrup et al., 2018); (Murru et al., 2018). Latvijā veiktā pētījumā par akūtiem psihotiskiem traucējumiem, kur pacienti tika iekļauti pētījumā Rīgas Psihiatrijas un narkoloģijas centra uzņemšanas nodaļā, vidējais pirmreizējo pacientu vecums ar PPE bija 35,7 gadi (SD 12,3 TI 95 % +/- 3,6) sievietēm un 30,0 gadi (SD 10,8 TI 95 % +/- 3,7) vīriešiem (Rusaka & Rancans, 2014a). Mērķtiecīgi pētot AIP darbības efektivitāti, iesaistīto pirmreizējo pacientu ar PPE vecums ir šāds: Dānijā OPUS programma

26,6 gadi (Petersen, Jeppesen, Thorup, Abel, Øhlenschläger et al., 2005) un Lielbritānijā AESOP AIP 30,3 gadi (Revier et al., 2015). Pacientu ar PPE vecuma variācijām, uzsākot ārstēšanu, var būt dažādi izskaidrojumi, kas saistīti gan ar personas faktoriem (slimības simptomu smagums, individuālā slimības norise, komorbīdi stāvokļi, piemēram, vielu lietošana), gan ar sociāliem faktoriem (ģimenes atbalsts, sociālās vides stigmatizācija) un veselības aprūpes faktoriem (piemēram, psihiskās veselības aprūpes pieejamība) (Lihong et al., 2012). Abās pētījuma grupās neatšķirās mācībās pavadītie gadi izglītības iestādēs, vidēji tie ir 13 gadi, kas ir līdzīgi kā citviet literatūrā (Chang et al., 2017). Varam izteikt minējumu, ka vēlīnos pusaudžu gados un agrīnā jaunībā, sākot izpausties psihotiskiem prodroma simptomiem, kas pēc tam izvēršas psihozē, tiek būtiski ietekmētas cilvēka iespējas turpināt iesākto izglītību, tādēļ nepabeigta austākā izglītība ir likumsakarīga un modificējama pazīme.

Gan kontroles, gan intervences grupā tika pētītas psihiskas saslimšanas starp pacientu pirmās un otrās pakāpes asinsradiniekiem, iegūtie rezultāti abās grupās neatšķirās. Kontroles grupā 27,9 % pacientu konstatētas psihiskas saslimšanas ģimenē, intervences grupā 18,5 % no pacientiem. Latvijā 2010.–2011. gadā veiktā pētījumā ar psihozes pacientiem 15,6 % atzīmēja psihiskas saslimšanas ģimenē (Rusaka & Rancans, 2014b). Literatūrā ir aprakstīts, ka 24,7 % pacientu ar psihotiskajiem traucējumiem ir psihiskas saslimšanas ģimenes anamnēzē (Ayesa-Arriola et al., 2019). Ir nozīmīgi ņemt vērā pacienta ģimenes anamnēzi, lai prognozētu iespējamo slimības iznākumu, piemērojot ārstēšanas un balstterapijas ilgumu.

Smagākais nelabvēlīgais slimības iznākums pacientiem ar psihotiskajiem traucējumiem ir pabeigta pašnāvība, kuras risku ievērojami paaugstina veiktie pašnāvības mēģinājumi dzīves anamnēzē. Pacientiem ar psihotiskajiem traucējumiem ir 20 reizes lielāka iespēja nomirt pašnāvības rezultātā, nekā vispārēji populācijā (SMR = 20,0, 95 % TI: 11,7–34,5) (Revier et al., 2015). Singapūras AIP programmā pēc divu gadu novērojuma perioda 1,2 % no pacientiem bija miruši pašnāvības rezultātā (Verma et al., 2012a). Promocijas darba pētījuma grupās netika konstatētas atšķirības pašu pacientu atzīmētos pašnāvības mēģinājumos. Uz jautājumu “vai jums dzīves laikā ir bijis pašnāvības mēģinājums?” apstiprinoši atbildēja 9,8 % pacientu kontroles grupā un 18,5 % intervences grupā. Literatūrā aprakstīts, ka pētījumos ar pacientiem ar PPE pašnāvības mēģinājumus dzīves laikā atzīmējuši 14,3 % no pacientiem Amerikas Savienotajās Valstīs (Ventura et al., 2011). Norvēģijā veiktā kohortas pētījumā ar pacientiem ar PPE 26 % atzīmēja veiktus pašnāvības mēģinājumus dzīves laikā (Barrett et al., 2010), Itālijas AIP (Programma 2000) pacientu ar pirmās psihozes epizodi kohortā 8,6 % bija veikuši suicīda mēģinājumus dzīves laikā (Preti et al., 2009). Zviedrijā veiktā prospektīvā pētījumā ar novērošanas periodu vidēji astoņi gadi 45 % no pacientiem ar šizofrēniskā spektra PPE bija veikuši pašnāvības mēģinājumu (Harvey et al., 2008). Psihotisko traucējumu

saslimšanas agrīnā fāzē ir bīstamākā pašnāvības mēģinājumu veikšanai – gan pirms diagnozes noteikšanas, gan arī pirmos mēnešus pēc izrakstīšanās no stacionāra ar PPE. Pacientiem ar psihotiskajiem traucējumiem paaugstināts risks veikt pašnāvības mēģinājumus var būt saistīts ar savas slimības apzināšanos un ar to saistīto bezcerības, bezpalīdzības izjūtu un iekšējo stigmatizāciju par neizveseļošanu. Pašnāvības mēģinājumi var būt tieši psihotisko simptomu izraisīti (kā pavēloša, apvainojoša, neizturama rakstura pseidohalucinācijas), tikpat nozīmīgas ir emocionālās ciešanas, kuru cēlonis ir primāra depresijas epizode pēc pārdzīvotas psihozes vai sekundāri depresīvi simptomi, kas var attīstīties antipsihotisko medikamentu lietošanas dēļ.

4.2. Palīdzības meklēšanas uzvedība pacientiem ar pirmo psihozes epizodi

Saistībā ar akūto stāvokli un psihozes izpausmēm, zemo izpratni par savu stāvokli, kritikas trūkumu pret realitāti, arī uzvedības izmaiņām, kuras nosaka psihotiskie pārdzīvojumi, pacientiem ar pirmo psihozes epizodi pirmais kontakts ar medicīnas aprūpes iestādēm nereti var notikt arī agresīvā veidā, piemēram, pacientu nogādājot pie psihiatra ar NMPD policijas pavadībā (Anderson, Fuhrer & Malla, 2010). Viens no diskutētiem jautājumiem psihiatrijā ir cilvēka pieredze pirmajā kontaktā ar psihiskās veselības aprūpes iestādēm. Jāatzīmē, ka bieži tieši izmainītais psihiskais stāvoklis nosaka nepatīkamu atmiņu veidošanos. Lai pasargātu pašu cilvēku ar psihozes simptomiem un viņam apkārtējos, ir jāizmanto palīdzības sniegšanas iespējas bez pacienta piekrišanas likumā noteiktajā kārtībā (Latvijas Republikas Ārstniecības likums, 2014). Austrālijā veiktajā pētījumā 40 % pacientu ar PPE tiek atvesti uz psihiatriskās uzņemšanas nodaļu ar policijas iesaistīšanos (Petraakis et al., 2012). Promocijas darba pētījumā kontroles grupas pacienti 24,6 % gadījumu tika atvesti ar NMPD policijas pavadībā, intervences grupā 37,0 % gadījumu, izteikti pretēja attiecība ir, pētot gadījumus, kad pacients uz psihiatrijas nodaļu atnācis pats – 8,2 % kontroles grupā un 7,4 % intervences grupā. Literatūrā ir aprakstīts, ka simptomi, kas visbiežāk noved pie psihiatriskās palīdzības saņemšanas, 37,8 % gadījumu ir murgaini izteikumi, 27,6 % halucinācijas, 8,9 % suicidālas tieksmes un 5,4 % depresijas simptomi (Coldham, Addington & Addington, 2002). Tā kā psihozes epizode ir akūts stāvoklis, tad svarīga ir apkārtējo spēja ieklausīties, reaģēt un palīdzēt nokļūt līdz palīdzības iestādei, kopējā sabiedrības izglītība psihiskās veselības jautājumos varētu nodrošināt pirmo kontaktu ar medicīnas profesionāļiem pēc iespējas ātrāk un saudzīgākā veidā. Promocijas pētījumā cilvēks ar sūdzībām par psihotiskiem simptomiem 50,8 % gadījumu kontroles grupā un 66,7 % gadījumu pētījuma grupā nekur nebija vērsies, līdz ar to psihiatriskajā uzņemšanas nodaļā bija pirmais kontakts ar medicīnas darbinieku. Psihiatra konsultāciju bija saņēmuši 26,2 % kontroles grupas pacientu un 22,2 % intervences grupas

pacientu, pie sava ģimenes ārsta konsultējušies saistībā ar psihotiskiem traucējumiem bija maza daļa pacientu, proti, 4,9 % kontroles grupā un 7,4 % intervences grupā. Literatūrā norādīts, ka pirmo kontaktu ar veselības aprūpes speciālistiem 52 % gadījumu nodrošina psihiatriskās uzņemšanas nodaļas un 18 % gadījumos ģimenes ārsti (Addington et al., 2002). Lielbritānijā, kur liela daļa psihisko traucējumu tiek ārstēti primārās aprūpes līmenī, pacientiem ar PPE 35,2 % pirmais kontakts ar veselības aprūpes speciālistiem bija ģimenes ārsti un salīdzinoši mazāk – 21,3 % – uzņemšanas nodaļā stacionārā (Bhui, Ullrich & Coid, 2014).

Pētot pacientu uzvedību palīdzības meklēšanā, būtisks rezultāts ir, ka psihiskās palīdzības iniciators kontroles grupā 77,0 % gadījumu un intervences grupā 85,2 % gadījumu ir ģimenes locekļi, pats pacients vēlēties vērsties pēc palīdzības saistībā ar psihotiskiem simptomiem tikai 11,5 % gadījumu kontroles grupā un 14,8 % intervences grupā. Literatūrā ir norādīts, ka pacientiem, kuriem psihozes epizode izpaužas ar akūtiem pozitīviem simptomiem, palīdzības saņemšana notiek ātrāk, nekā ja psihozes epizode attīstās lēnām un slēpti (Chen et al., 2005). Papildinot, ir ziņots, ka palīdzības meklēšana prodromālajā fāzē biežāk ir pašu pacientu iniciēta, savukārt, attīstoties pirmajiem psihotiskajiem simptomiem, palīdzības meklēšanas iniciatori ir citas personas, visbiežāk ģimenes locekļi (Schultze-Lutter et al., 2015). Tas netieši parāda promocijas darba pētījuma grupu pacientu psihiskā stāvokļa pazīmes jeb simptomus, kas raksturīgi akūtas psihozes epizodei, kad cilvēkam ir zaudēts vai daļēji zaudēts kontakts ar realitāti un ir traucēta izpratne par savu saslimšanu. Būtiskais, vērtējot palīdzības meklēšanas uzvedību, ir ievērot ģimenes locekļu nozīmīgo lomu cilvēkam ar PPE palīdzības saņemšanā, kas ir iemesls AIP iekļaut psihoizglītojošas un psihoemocionāli atbalstošas intervences ģimenes locekļiem. Ir jāatzīmē, ka psihotiski traucējumi skar ne tikai indivīdu, tas ir emocionāls pārdzīvojums visai ģimenes sistēmai.

Diagnozes noturība pētījuma kontroles un intervences grupās

Pacientus iekļaujot promocijas pētījumā, netika noteiktas atšķirības starp intervences un kontroles grupām šizofrēniskā spektra pirmās psihozes epizodes F23 un F20 (SKK–10) diagnozēs, līdz ar to grupas ir vienlīdzīgas, ņemot vērā diagnostisko piederību. Literatūrā ir aprakstīta šizofrēniskā spektra traucējumu diagnozes noturība, proti, ja noteikta F23 vai F20 diagnoze, tā nemainās gada laikā (Addington et al., 2003). Savukārt citā pētījumā norādīts, ka pirmā psihozes epizode, kas noteikta kā F20 (SSK–10), divu gadu novērojuma periodā 87 % gadījumu nemainīja diagnozes kodu, bet akūtu psihotisku traucējumu biežākais transformācijas variants ir šizofrēnijas diagnoze (Subramaniam, Pek, Verma, Chan & Chong, 2007). Pētījuma grupās bez statistiskas atšķirības F20 diagnozes šifrs palika nemainīgs visiem intervences pacientiem un 87 % no kontroles grupas pacientiem, tāpat kā Dānijā veiktā AIP pētījumā, kur

šizofrēnijas diagnozes noturība bija 91 % (Veen et al., 2004). Šizofrēniskā spektra pirmā psihozes epizode var tikt definēta kā akūti psihotiski traucējumi jeb, pēc SSK–10, kā F23 šifrs, kas gada laikā transformējas šizofrēnijas diagnozē 24 % gadījumu intervences grupā un 47 % gadījumu kontroles grupā. Iepriekš Latvijā veiktā pētījumā, kurā trīs gadu laikā iekļāva tikai F23 diagnozes pirmo psihozes epizodi (atšķirībā no promocijas pētījuma, kur tika iekļautas gan F20, gan F23 pirmreizējas psihozes), atkārtoti stacionēti 5,6 gadu laikā 49 % pacientu un šai pacientu daļai diagnoze no F23 uz F20 tika mainīta 73 % gadījumu (Rusaka & Rancans, 2014b). Analizējot rezultātus ar diagnožu sadalījumu, kas noteiktas, uzsākot promocijas pētījumu un atkārtoti pēc gada, novērojām, ka intervences grupas ir salīdzinoši homogēnas klīniskajā raksturojumā, kas ļauj izdarīt secinājumus par ārstēšanas metožu potenciālo ietekmi uz slimības iznākumu.

4.3. Latvijas Agrinās intervences programmas (LAT–AIP) adaptēšana pacientiem ar šizofrēniskā spektra pirmo psihozes epizodi

Promocijas pētījuma ietvaros pirmo pacientu LAT–AIP komanda uzņēma 2018. gada 1. februārī un līdz 2018. gada 31. decembrim tika piedāvāts piedalīties 35 pacientiem, no kuriem 27 programmu pabeidza, savukārt 2 tika atkārtoti stacionēti un 6 pārtrauca programmas apmeklējumus vidēji pirmo trīs vizīšu laikā. Programmas pārtraukšanai bija atzīmēti dažādi iemesli, no kuriem galvenokārt pacienti atzīmēja, ka DPNS atrodies pārāk tālu no dzīvesvietas (līdz pat 90 km), tādēļ ir grūtības programmu apmeklēt, kā arī pacienti nebija pietiekami motivēti programmas apmeklēšanai. Motivāciju piedalīties ārstēšanā pacientiem ar psihotiskiem traucējumiem var ietekmēt šādi aspekti: simptomu smagums, blakus parādības no medikamentiem, pacienta pārliecība un attieksme pret medikamentiem, pacienta izpratne par savu saslimšanu, kā arī atbalsts ārstēšanā (sociālais atbalsts un attiecības) (Nyanyiwa et al., 2021). Pētījuma ietvaros AIP komanda izdarīja maksimālo, lai veidotu pozitīvu attieksmi pret ārstēšanos, palielinātu pacientu izpratni, mazinātu negatīvās pārliecības par psihotiskiem traucējumiem, tika nodrošināta piemērotākā terapija ar antipsihotiskiem medikamentiem, regulāri monitorējot blakus parādības. Tajā pašā laikā jāatzīmē, ka pastāvēja faktori, kurus šī darba ietvaros nebija iespējams ietekmēt, – pacienta sociāli ekonomiskā situācija. Pēc pirmās psihozes epizodes netika veikti vizuālās diagnostikas izmeklējumi, lai varētu prognozēt smagāku slimības gaitu vai strukturālas izmaiņas galvas smadzenēs, kas potenciāli ietekmētu pacienta izpratni par savu saslimšanu (Bedford et al., 2012) un kritiku par ārstēšanas nepieciešamību.

Pētījums norisinājās pirms Latvijā izsludinātās ārkārtas situācijas saistībā ar Covid-19, līdz ar to jāatzīmē, ka attālinātās konsultācijas ar ārstu vai psihologu nebija ikdienas rutīna un šāds pakalpojums promocijas pētījuma ietvaros netika piedāvāts. Atteikšanās vai pārtraukta līdzdalība programmā ir notikusi 17,1 % gadījumu, kas kopumā ir salīdzināms ar literatūrā publicētajiem pētījumiem, kur pacientu atteikšanās no līdzdalības agrīnās intervences programmā ir vidēji no 7,1 % līdz 31,1 % (Lau et al., 2019); (Norman et al., 2018); (Verma et al., 2012a). Itālijā veiktā pētījumā par agrīnās intervences lietojamību norādīts: ja mazāk nekā 20 % no dalībniekiem izstājās un vairāk nekā 50 % no programmas intervencēm tiek apmeklētas, tad tā var tikt uzskatīta par piemērotu klīniskajai praksei (Ruggeri et al., 2015). Balstoties uz DPNS ambulatorās nodaļas pakalpojumu uzskaitījumu (psihiatra konsultāciju apmeklējumi, psihologa konsultācijas), kā arī uz promocijas pētījuma ietvaros veikto uzskaitījumu ģimenes psihoizglītojošām / psihoatbalstošām sesijām un nodarbinātības speciālista iesaisti sesijās, LAT–AIP komanda iesaistītajiem pacientiem veica paredzētās intervences vidēji 81,8 % apmērā (skatīt 8. pielikumu). Pārorganizējot DPNS ambulatorās nodaļas esošos resursus atbilstoši LAT–AIP uzbūvei, piesaistot speciālistus ar interesi par psihotiskiem traucējumiem, ir iespējams praksē lietot agrīnās intervences modeli kā ārstēšanas metodi pirmreizējiem pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem arī ierobežotos finansiālos apstākļos. Saistībā ar to, ka visā Latvijā psihiskās veselības aprūpi ar diennakts psihiatriskās uzņemšanas nodaļām nodrošina četras psihiatriskās slimnīcas ar līdzīgiem darbības principiem, LAT–AIP varētu tikt ieviesta arī citu slimnīcu ambulatorajās nodaļās.

4.4. Latvijas Agrīnās intervences programmas (LAT–AIP) efektivitātes novērtējums pacientiem ar pirmreizēju šizofrēniskā spektra psihozi

4.4.1. LAT–AIP efektivitāte psihopatoloģisko simptomu rādītājos

Pacientu klīniskās simptomātikas uzlabojums ir viens no galvenajiem mērķiem slimības ārstēšanā, galvenokārt medikamentozās terapijas mērķis. Izsverot literatūrā norādītos statistikas instrumentus ārstēšanas efekta ietekmes noteikšanai uz slimību simptomu uzlabojumu, kā korektākais tika noteikts Koena d efekta lielums. Jāatzīmē, ka abās pētījuma grupās tika efektīvi ārstēta pirmās psihozes epizode stacionārā, ar lielāku efektu samazinoties šizofrēnijas pozitīvajiem psihotiskajiem simptomiem (kontroles grupā $d = 1,98$, intervences grupā $d = 2,43$), kā arī samazinoties šizofrēnijas negatīvajiem simptomiem (kontroles grupā $d = 0,9$, intervences grupā $d = 1,22$). Promocijas pētījuma rezultāti sakrīt ar literatūrā publicēto, ka ārstēšana tikai ar antipsihotiskajiem medikamentiem bez psihosociālām intervencēm salīdzinoši vāji uzlabo šizofrēnijas negatīvo simptomātiku (Norman et al., 2018); (Thorup et al., 2005). Izvērtējot depresijas simptomus pacientiem ar šizofrēniju, iegūtie punkti,

izrakstoties no stacionāra, kontroles grupā bija 4,63 (SD 4,21) un intervences grupā 5,48 (SD 4,49), tātad, uzsākot intervences programmu, rādītājs ir zemāks, ja salīdzina ar literatūrā norādītajiem vidēji 6,6 (SD 4,8) punktiem (Lyngstad et al., 2018). Nozīmīgi, ka promocijas pētījuma kohorta, tāpat kā iepriekš minētajā pētījumā, nerasniedz apstiprināmas depresijas līmeni (7 punkti), līdz ar to tūlītēja pacienta iesaistīšana ambulatorajā ārstēšanā pēc izrakstīšanas no stacionāra varētu attālināt postpsihotisku depresiju, kas klasiski var attīstīties pirmā gada laikā pēc PPE (Häfner et al., 2005). Pēc 12 mēnešu novērojuma perioda kontroles un intervences grupā atšķirās simptomu izteiktība: zemāk izteikti šizofrēnijas pozitīvie psihotiskie simptomi ($p = 0,029$) un zemāk izteikti šizofrēnijas negatīvie psihotiskie simptomi ($p = 0,028$) tika konstatēti intervences grupā. Rezultāti ataino literatūrā aprakstīto, ka multiprofesionālas komandas darbs (iekļaujot psihosociālās intervences) AIP ietvaros efektīvāk mazina šizofrēnijas psihopatoloģisko simptomātiku un ir efektīvākā iespēja uzlabot šizofrēnijas negatīvās simptomātikas rādītājus (Correll et al., 2018). Papildinot, literatūrā jau aprakstīts, ka agrīnā intervence samazina šizofrēnijas pozitīvos un negatīvos simptomus efektīvāk nekā standarta ārstēšana un tas nav izskaidrojams tikai ar antipsihotisko medikamentu lietošanu (Thorup et al., 2005).

Vērtējot kontroles un intervences grupu klīniskos rādītājus, iestājoties stacionārā ar PPE, vienīgās atšķirības tika konstatētas pacienta izpratnē par savu slimības stāvokli, izrakstoties no stacionāra, – intervences grupā pacientiem konstatēts augstāks izpratnes līmenis nekā kontroles grupā, attiecīgi 34,0 punkti (31,0–39,5) un 30,0 punkti (31,0–39,5). Izpratnes līmeņa paaugstināšanās intervences grupā ir skaidrojama ar to, ka stacionārā pirms pacienta izrakstīšanas tika veikts izglītojošais darbs, iesaistot pacientus LAT–AIP. Varam uzskatīt, ka agrīnās intervences izglītojošais darbs jau ir bijis lietderīgs pat pirms pacienta ārstēšanās uzsākšanas ambulatori programmas ietvaros. Pacientu psihoizglītošana ir plaši atzīta metode labāka slimības iznākuma veicināšanai pacientiem ar psihotiskajiem traucējumiem (Xia, Merinder & Belgamwar, 2011). Svarīgi ir stacionārā uzsāktās psihoizglītošanas nepārtrauktība, to turpinot AIP ietvaros ambulatori, jo, kā aprakstīts literatūrā, lielāka nozīme ir izpratnes par savu slimību veicināšanai pirmo sešu mēnešu laikā pēc saslimšanas, nevis izpratnes līmenis kā šķērsgriezuma rādītājs saslimšanas brīdī ar PPE (Saravanan et al., 2010).

4.4.2. LAT–AIP efektivitāte dzīves apstākļu uzlabošanā, nodarbinātības veicināšanā un invaliditātes mazināšanā

Jaunam cilvēkam, sākoties šizofrēnijas izpausmēm, būtiski ir turpināt savu ikdienas dzīvi, īstenot profesionālās ieceres un pakāpeniski kļūt patstāvīgam. Literatūrā ir minēts, ka pastāv liela atšķirība starp lielo pacientu skaitu ar šizofrēniju, kuri ir sasnieguši simptomātisku

remisiju un spēj veikt ikdienas aktivitātes, un mazo pacientu skaitu, kuri sasnieguši atveseļošanos gan klīniski, gan sociāli (Santesteban-Echarri et al., 2017). Uzsākot ārstēšanu, nozīmīgi jautāt par pacienta prioritāriem ārstēšanās mērķiem un visā ārstēšanās procesā saglabāt terapeitisko optimismu.

Vērtējot globālās funkcionēšanas skalas (GAF) rezultātu 61 punkts un vairāk, intervences grupai tas bija biežāk nekā kontroles grupai un statistiski nozīmīgi atšķīrās ar vidēju Krāmiera efekta lielumu 0,18, $p < 0,001$. Promocijas pētījumā visbiežāk noteiktās skalas vērtības, uzsākot ārstēšanos ar PPE, intervences grupā un kontroles grupā bija 51–60 punkti. Pēc gada novērojuma kontroles grupā pacientiem saglabājās biežāk izmantotā vērtība 51–60 punkti, savukārt intervences grupā biežāk pacientu funkcionēšana tika novērtēta ar 61 punktu un augstāk. Salīdzinoši literatūrā Dānijā OPUS Agrīnās intervences programmā, uzsākot ārstēšanos, GAF noteikti 41,6 punkti (Petersen et al., 2005). Norvēģijā veiktā pētījumā pacientiem ar pirmo psihozes epizodi, iestājoties Agrīnās intervences programmā, GAF noteikts 44,6 (SD 13,6) punkti, novērojuma periodā pēc 12 mēnešiem GAF bija uzlabojies līdz 53,0 (SD 17,2) punktiem (Lyngstad et al., 2018). Zviedrijā Agrīnās intervences programmā *Parachute* gadu pēc ārstēšanās uzsākšanas GAF bija 65,0 punkti (Strålin, Skott & Cullberg, 2019). Pētījumā, kur AIP tiek salīdzināta ar standarta ārstēšanu (SĀ) pacientiem ar psihotiskajiem traucējumiem, ar GAF noteiktais funkcionēšanas līmenis, uzsākot ārstēšanu, AIP grupā bija 44,46 (SD 13,81) un pēc 9 mēnešu novērojuma perioda 63,15 (SD 16,94), savukārt SĀ grupā, uzsākot ārstēšanu, 45,69 (SD 12,96) un pēc 9 mēnešu novērojuma perioda 60,11 (SD 16,63). Būtiski, ka līdzīgi promocijas pētījumam starp grupām nav atšķirības, ārstēšanos uzsākot, savukārt pēc 9 mēnešu ārstēšanās kursa abu grupu rādītāji atšķīrās ($p = 0,006$) ar efekta lielumu 0,35 (95 % TI: 0,06–0,64) (Ruggeri et al., 2015).

Izvērtējot pacientu sociālo atlabšanu, būtiska sastāvdaļa ir jēgpilnas dienas nodarbes. Pētot pacientus ar šizofrēniskiem traucējumiem, vairākos pētījumos ir noskaidrots, ka jau pirms ārstēšanas uzsākšanas ir notikusi profesionālā lejupslīde – darba zaudēšana vai mācību pārtraukšana, piemēram, Kanādā pirms ārstēšanās uzsākšanas AIP 65,3 % pacientu nebija nodarbināti (Norman et al., 2011), Lielbritānijā nebija nodarbināti 77,6 % pacientu (Revier et al., 2015). Ņemot vērā pacientu ar psihotiskajiem traucējumiem vajadzības, lai veicinātu atgriešanos skolā vai arī darba vidē, iespējams atbalstīt profesionālas sfēras nomaiņu, tādēļ AIP komandas uzbūvē ir iekļauts nodarbinātības speciālists, kā arī tiek veikts intensīvs psihosociālo intervencu darbs. Ārstēšanās LAT–AIP programmā nozīmīgi palielināja nodarbinātības rādītājus, 63 % intervences grupas pacientu strādāja pēc 12 mēnešu novērojuma perioda. Interesanti, ka LAT–AIP ne tikai palīdzēja noturēt cilvēkus darba tirgū, bet arī 29,6 % no pacientiem, kas, uzsākot ārstēšanos, nestrādāja, sāka strādāt intervences programmas laikā.

Šādas sakarības netika novērotas kontroles grupā, kur pacienti saņēma standarta ārstēšanu. Austrālijā 62,4 % no pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu AIP, pēc 18 mēnešu novērojuma perioda bija nodarbināti (Conus, Cotton, Schimmelmann, McGorry & Lambert, 2017).

Uz ikdienas funkcionēšanu netieši norāda arī pacientu dzīves apstākļi, visbiežāk novērtējot, vai pacients dzīvo patstāvīgi vai kopā ar ģimenes locekļiem. Respektējot kulturālas un ekonomiskas atšķirības, tomēr jāatzīmē, ka agrīnās jaunības posms ir brīdis, kad veidot personas patstāvīgo dzīvi. Kanādā, uzsākot ārstēšanos AIP programmā, pacientiem ar PPE, kuru vidējais vecums bija 22,5 gadi, 61,9 % dzīvoja ar vecākiem (Maddigan, LeDrew, Hogan & Le Navenec, 2018), Itālijā pacientiem ar PPE, uzsākot ārstēšanu SĀ grupā ar vidējo vecumu 31,5 (SD 9,2) gadi, ar vecākiem dzīvoja 66,5 % no pacientiem, AIP grupā ar vidējo vecumu 29,3 (SD 9,9) ar vecākiem kopā dzīvoja 70,0 % no pacientiem (Ruggeri et al., 2015). Promocijas darba rezultāti apstiprina iepriekš minētajos pētījumos parādīto tendenci, ka pacienti pirms ārstēšanās uzsākšanas lielākoties nav izveidojuši patstāvīgu dzīvi un 49,2 % gadījumu kontroles grupā un 66,7 % intervences grupā ($p = 0,042$) dzīvo kopā ar radniekiem / vecākiem. Pēc 12 mēnešu novērojuma perioda šī tendence palika nemainīga, lielākoties pacientiem ar PPE turpinot dzīvot pie radniekiem / vecākiem. Vēlamais rezultāts šajā aspektā būtu, kā pētījuma autori norāda AIP Vācijā, ka pēc divu gadu novērojuma perioda, pabeidzot AIP ārstēšanās kursu, Vācijā 62,2 % dzīvo patstāvīgi (Lambert et al., 2006). Veicināt pacientu patstāvību ir viens no AIP psihiatriskās rehabilitācijas pamatmērķiem, lai samazinātu potenciālo sociālo un profesionālo lejupslīdi un attālinātu vai novērstu pacientu ar šizofrēniju dzīvošanu valsts finansētos aprūpes centros. LAT–AIP ietvaros vēlamais rezultāts tika sasniegts nodarbinātības sfērā.

Veicinot patstāvību un aizvīzot pacientus no valsts aprūpes sistēmas atkarības, ir nozīmīgi pacientam saglabāt ikdienas funkcionēšanu līmenī, kurā nav nepieciešams vērsties pēc invaliditātes statusa izvērtēšanas psihisku simptomu dēļ. Plašā pētījumā 37 pasaules valstīs, piedaloties ambulatorajiem pacientiem ar šizofrēniju (iekļaujot 17 000 pacientu), pacientiem, saņemot standarta ārstēšanu trīs gadu laikā pēc šizofrēniskā spektra pirmās psihozes epizodes, 56 % gadījumu bija noteikta funkcionāla invaliditāte (Ayasa-Arriola et al., 2013), pētījumā Norvēģijā 65 % no pacientiem ar šizofrēniju septiņu gadu laikā pēc diagnozes noteikšanas tika piešķirta invaliditāte (Melle, Friis, Hauff & Vaglum, 2000). Promocijas pētījumā statistiski nozīmīgi atšķīrās invaliditātes īpatsvars grupās. Intervences grupā invaliditāte saistībā ar šizofrēnijas diagnozi tika piešķirta diviem pacientiem, savukārt kontroles grupā 21 pacientam jeb 34,4 %. Pētījumā par pacientu ar psihotiskajiem traucējumiem pašvērtējumu viena gada novērošanas laikā 63 % pacientu atzīmēja, ka jūtoties kā nespējīgi iekļauties sabiedrībā un izpildīt ikdienas funkcionēšanu, šajā pašā pacientu izlasē ārstu vērtējums bija, ka 37 % ir

piešķirama invaliditāte funkcionālas nespējas dēļ (Simonsen et al., 2018). Simonsena un kolēģu 2018. gada pētījumā, analizējot pacientu sniegtās atbildes, tika noskaidrots, ka pacienti visvairāk atzīmēja funkcionālu nespēju tādās dzīves iemaņās kā “saprasties ar cilvēkiem”, “ piedalīties sabiedriskās aktivitātēs”, kam sekoja “saprāšanās un komunikācijas iemaņas” un “ikdienas aktivitātes”. Promocijas darba LAT–AIP efektivitāti apstiprinošos rezultātus – vairāk nekā trīs reizes mazāk piešķirot invaliditātes statusu intervences grupā – varētu saistīt ar multiprofesionālās komandas darbu, kurš agrīnās intervences ietvaros ir mērķtiecīgi vērsti uz sociālo iemaņu stiprināšanu, izmantojot psihosociālās intervences.

4.4.3. LAT–AIP efektivitāte netiešās līdzestības rādītājos, atkārtotu stacionēšanas samazināšanā un remisijas sasniegšanā

Pacientu līdzestība medicīnā ir būtisks faktors labvēlīgam slimības iznākamam. Pacienti ar šizofrēniskā spektra traucējumiem līdzestības jautājums ir izšķiroši svarīgs, lai nodrošinātu ārstēšanās procesa nepārtrauktību no psihozes epizodes simptomu reducēšanas stacionārā etapā līdz veiksmīgai pārejai ārstēšanai ambulatori (Fenton, Blyler & Heinssen, 1997). Ārstam ir iespējas veicināt pacienta līdzestību konsultācijas laikā, tādēļ ir būtiski veicināt pacientu ierašanos pie ārsta, veidot veiksmīgu sadarbību starp speciālistu un pacientu. Promocijas darbā analizēti netiešie līdzestības rādītāji – ārsta apmeklējumi un medikamentu lietošana, balstoties uz ārsta klīnisko novērtējumu un pacientu sniegto informāciju. Salīdzinot psihiatra apmeklējumus Itālijā standarta ārstēšanas grupā un intervences grupā, noskaidrots, ka pēc deviņu mēnešu novērojuma perioda ārstu turpināja apmeklēt 91,3 % pacientu AIP grupā un 90,8 % SĀ grupā, $p = 0,866$ (Ruggeri et al., 2015). Līdzīgi promocijas pētījuma rezultāti parādīja to, ka neatšķirās pacientu kopējais apmeklējuma skaits intervences grupā un kontroles grupā, kas vedina domāt, ka pacienti lielākoties ir gatavi ārstu apmeklēt. Intervences grupā vismaz vienu reizi psihiatru ambulatori bija apmeklējuši 96,2 % pacientu, savukārt kontroles grupā 78,7 %. Visbiežāk pacienti bija gatavi ārstu apmeklēt 6 līdz 10 reizes gadā – kontroles grupā 25,9 % gadījumu un intervences grupā 27,9 %. Aprēķinot izredžu attiecības, noskaidrojām, ka kontroles grupā pacienti 6,25 reizes biežāk (95 % TI: 1,11–10,0, $p = 0,04$) ambulatoro psihiatru apmeklēja vienu reizi vai vispār neapmeklēja, ja salīdzina ar intervences grupu. Šāda atrade vedina domāt, ka Agrīnā intervences programma veicina ārstēšanās nepārtrauktību no stacionārā etapa uz ambulatoro ārstēšanos, salīdzinot ar standarta ārstēšanu. Analizējot otro netiešo rādītāju – medikamentu lietošanu pēc ārsta rekomendācijām –, tika noskaidrots, ka 32,8 % pacientu kontroles grupā ir pārtraukuši lietot medikamentus pretēji ārsta rekomendācijām. Intervences grupā 7,4 % pacientu pārtrauca lietot medikamentus pretēji ārsta rekomendācijām, līdz ar to varam domāt par papildu pakalpojumu nozīmību pacientu

līdzestības veicināšanā – agrīnās intervences komandā ārstēšanas procesa nodrošināšanā iesaistās ne tikai psihiatrs, bet arī psihologs, medmāsa, aprūpes koordinators. Multiprofesionāls komandas darbs, mazinot riska faktoros terapijas pārtraukšanai, ir efektīvāks nekā izolēta sadarbība tikai ar psihiatru. Promocijas pētījuma rezultāti parādīja, ka standarta ārstēšanas grupā izredžu attiecības medikamentu pārtraukšanai pretēji ārsta rekomendācijām ir 6,35 reizes lielākas nekā intervences grupā. Ir zināms, ka antipsihotiskie medikamenti ar spēcīgu pierādījumu bāzi ir efektīvi psihozes simptomu ārstēšanā, bet ir būtiski ārstēšanos turpināt arī balstterapijas fāzē līdz pat 36 mēnešiem (Hasan et al., 2012). Pētījumā, kas apkopoja datus par 1010 ambulatoriem pacientiem ar šizofrēnijas diagnozi, noskaidrots, ka 68,7 % pacientu ir nozīmēti atipiskie antipsihotiskie medikamenti monoterapijā. Sadalot pacientus grupās, atklāja, ka ir augstāka proporcija to pacientu ar remisiju, kuri tika ārstēti ar atipiskajiem antipsihotiskajiem medikamentiem monoterapijā, nekā pacientu, kas remisiju pēc 12 mēnešu novērojuma perioda nebija sasnieguši, attiecīgi 74,1 % un 64,3 % (Ciudad et al., 2009). Pētījumā, kas veikts Kanādā, 12 mēnešus pēc pirmās psihozes epizodes 90,8 % pacientu turpināja lietot antipsihotiskos medikamentus (Manchanda, Norman, Malla & Manocha, 2007).

Promocijas pētījumā izrakstīto medikamentu proporcijas vielu farmakoloģiskajos nosaukumos neatšķīrās starp agrīnās intervences un kontroles grupām, kas norāda uz to, ka medikamentozā ārstēšana pacientiem ar PPE promocijas pētījuma ietvaros notikusi pēc vienotiem klīniskiem standartiem (LPA, 2014). Izrakstīto antipsihotisko līdzekļu raksturojums ir salīdzināms ar pasaules literatūrā publicēto (Adamsoo, Saluveer, Kuunarpuu, Vasar & Maron, 2011); (Norman et al., 2011); (Strålin et al., 2019). Biežāk noteiktie medikamenti: risperidons (promocijas pētījumā 22,2 % gadījumu intervences grupā un 23,0 % gadījumu kontroles grupā, Zviedrijā AIP 34 %, Londonā AIP 22 %, Ķīnā pacientiem ar PPE 17,6 %, Igaunijā pacientiem ar PPE 27 %); olanzapīns (promocijas pētījumā 29,6 % gadījumu intervences grupā un 29,5 % gadījumu kontroles grupā, Zviedrijā AIP 17 %, Londonā AIP 65 %, Ķīnā pacientiem ar PPE 12,6 %, Igaunijā pacientiem ar PPE 43 %); aripiprazols (promocijas pētījumā 7,4 % gadījumu intervences grupā un 11,5 % gadījumu kontroles grupā, Ķīnā pacientiem ar PPE 11,3 %); kvetiapīns (promocijas pētījumā 6,6 % gadījumu kontroles grupā, nevienam pacientam intervences grupā, Ķīnā pacientiem ar PPE 12,8 %, Igaunijā pacientiem ar PPE 10 %). Farmakoloģiskās ārstēšanas tradīcijas var atšķīrties dažādās valstīs, bet pamatprincipi ir līdzīgi un pamatojas vadošajās klīniskajās vadlīnijās.

Veselības aprūpe psihiatrijā pēdējās dekādēs tiek pārorientēta no stacionārās ārstniecības uz ambulatoro psihiatriskās palīdzības sniegšanu. Ārstēšana stacionārā ir neizstājama akūtu notikumu gadījumā, piemēram, ārstējot psihozes epizodi. Savukārt, vērtējot gultas dienu noslodzi pacientiem ar psihiskām saslimšanām, ir konstatējams – pirmreizēju

pacientu incidence un ārstēšana stacionārā salīdzināma ar pasaules literatūras datiem, bet Latvijā būtiski ir palielināts atkārtotu stacionēšanās reižu skaits un to ietvaros slimnīcā pavadīto gultas dienu skaits pacientiem ar psihisku saslimšanu. Daži no izskaidrojumiem varētu būt, ka pacientiem ir samazinātas iespējas ārstēties ambulatori (samazināta pieejamība psihiatriem, ierobežots pakalpojumu klāsts ambulatori), kā arī pacienta “izslīdēšana” no sociālās lomas – nodarbinātības un patstāvības trūkums, kas pasliktina ārstēšanās prognozi. Ārstēšana stacionārā ir novēršams notikums. To var izdarīt, attālinot slimības paasinājumu un uzlabojot ambulatoro pakalpojumu kvalitāti. Ja pacientam ar šizofrēniskā spektra traucējumiem stacionārā ārstēšana ir pieejamākais ārstēšanās veids, tad cilvēkam tas padziļina atrautību no pastāvīgas dzīves savā ierastā vidē un veselības aprūpes sistēmai tas nelietderīgi sadārdzina ārstēšanos. Savukārt šizofrēniskā spektra traucējumu pētniecībā stacionēšanās ir atzīta kā viena no neklūdīgākajām metodēm, izvērtējot, vai pacientam ir atkārtota psihozes epizode (slimības recidīvs), jo pat atšķirīgās veselības aprūpes sistēmās psihozes epizode ir samērā viennozīmīga klīniska indikācija stacionārai ārstēšanai (Burns, 2007). Apkopojot 10 Eiropas valstu rādītājus pētījumā, kas veikts dabiskos apstākļos par pacientu ar šizofrēniju ārstēšanos, tika noskaidrots, ka 80 % no visām izmaksām, kas saistītas ar pacientu ar psihotisko traucējumu ārstēšanu gada laikā, veido ārstēšana stacionāros, savukārt, novērojot pacientus ar šizofrēnijas diagnozi trīs gadu periodā, 61 % no izmaksu starpības starp pacientiem ar recidīvu un bez slimības recidīva veidoja stacionārās ārstēšanas izmaksas (Hong et al., 2009). Literatūrā ir ziņots, ka agrīnā intervence, salīdzinot ar standarta ārstēšanu, samazina atkārtotu stacionēšanas reižu skaitu pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem (Correll et al., 2018). Saskaņā ar iepriekš minēto promocijas darbā nozīmīgi atšķīrās atkārtoti stacionēto pacientu īpatsvars starp kontroles un intervences grupām, proti, 36,0 % un 7,4 %. Analizējot detalizēti, noskaidrojām, ka kontroles grupā izredzes tikt atkārtoti stacionētiem ir 4,41 reizi lielākas nekā intervences grupā. Latvijā veiktā pētījumā ar Rīgas Psihiatrijas un narkoloģijas centrā pirmreizēji stacionētiem pacientiem ar PPE, saņemot standarta ārstēšanu, aptuveni 2,5 gadu laikā tika atkārtoti stacionēti 40,2 % pacientu (Rusaka & Rancans, 2014a). Somijā veiktā pētījumā, iekļaujot visus pēc kārtas ņemtus pacientus ar pirmreizēji diagnosticētu šizofrēniju laika posmā no 2000. līdz 2007. gadam, tika noskaidrots, ka pirmo divu gadu laikā kopš pirmās stacionēšanās, saņemot SĀ, 57,8 % no pacientiem tika atkārtoti stacionēti (Tiihonen et al., 2011). Citā pētījumā par agrīnās intervences ietekmi uz atkārtotu stacionēšanu, pēc slimnīcu statistisko reģistru datiem Dānijā, noskaidrots, ka pacienti, kuri saņēma agrīno intervenci divu gadu laikā pēc šizofrēniskā spektra pirmās psihozes epizodes, par 22 % mazāk ārstējās stacionārā nekā pacienti, kas saņēma standarta ārstēšanu (Petersen et al., 2005). Veicot Koksa regresijas analīzi, noskaidrojām tendenci ($p > 0,05$), ka pacienti ar standarta ārstēšanu tiek

atkārtoti stacionēti 2,26 reizes agrāk nekā pacienti Agrīnās intervences programmā. Tā ir vērtīga norāde par to, ka intervences programma iespējami var attālināt nelabvēlīgus šizofrēnijas notikumus, piemēram, otro psihozes epizodi pat tad, ja pašu slimības gaitu ar atkārtotām psihozēm novērst pilnībā nav iespējams.

Turpinot diskusiju par šizofrēniskā spektra slimības gaitu, jāatzīmē, ka šis ir viens no sarežģītākajiem jautājumiem psihiatrijā. Itālijā, pētot pirmreizēju pacientu ar šizofrēnijas simptomiem ilgtermiņu remisiju, autoru kolektīvs diskusijas daļā spriež, “tā kā šizofrēnija nav stabila saslimšana, remisija, tāpat kā atveseļošanās, daudziem pacientiem ir laikā limitēta parādība. Nekad nevar tikt izslēgts, ka notiks slimības recidīvs” (Marchesi et al., 2015). Līdz ar to pieaug nozīme jaunu ārstēšanas programmu veidošanai, kas nodrošina pēc iespējas garāku slimības bezsimptomu jeb remisijas periodu cilvēkam ar šizofrēniskā spektra psihotiskajiem traucējumiem. Vadoties pēc pasaulē plaši izmantotajiem remisijas kritērijiem, pēc *Andreasen* un darba grupas līdzautoru kritērijiem (Andreasen et al., 2005), promocijas pētījumā dihotomizējām remisiju divās kategorijās: “ir remisija” vai “nav remisijas”. Literatūrā ir atrodamā arī cita pieejama psihotisko traucējumu remisijas aprakstīšanai, lietojot detalizētu dalījumu – “simptomātiska remisija”, “funkcionāla remisija”, “pilna remisija” jeb “atveseļošanās”–, kas galvenokārt saistīts ar atšķirīgu metodoloģiju un tiekšanos pēc lielas statistiskās jaudas (Austin et al., 2013). Promocijas darba rezultāti ļauj izdarīt korektus secinājumus, gan salīdzinot iegūtos rezultātus ar tādiem pētījumiem, kur ir dihotomi rezultāti, gan arī ar tādiem, kur izvēlēts detalizēts sadalījums. Neatkarīgi no izvēlēta remisijas dalījuma svarīgi ir novērtēt ārstēšanas metodes efektu uz pacienta slimības iznākumu noteiktā laika posmā, kas literatūrā bieži ir gada vai divu gadu novērojuma periods pēc pirmās psihozes epizodes (Nishida et al., 2018). Tomēr atkārtoti jāuzsver, ka remisija ir mainīgs rādītājs laikā, piemēram, OPUS agrīnās intervences centrā ir izpētījuši, ka 64 % pacientu ar pirmo psihozes epizodi sasniedz simptomātisku remisiju kādā brīdī 10 gadu garumā (Austin et al., 2013). Promocijas pētījuma rezultāti, kur 74,1 % intervences grupas pacientu pēc 12 mēnešu novērojuma bija nosakāma remisija, ir līdzīgi ar Itālijas AIP “Programmu 2000”, kur remisiju sasniedza 67,2 % pacientu pēc 12 mēnešu novērojuma perioda (Pret et al., 2009), un ar Zviedrijas AIP “*Parachute*”, kur 68 % pacientu bija sasnieguši pilnu remisiju pēc gada ārstēšanās (Strålin et al., 2019). Veicot pētījumu par pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu šizofrēniju 12 mēnešu novērojuma periodā ambulatorajā ārstēšanā, Ventura ar līdzautoriem jau 2011. gadā aktualizēja jautājumu par to, ka, neskatoties uz vienādiem remisijas kritērijiem, remisijas rādītāji stipri variē zinātniskajā literatūrā, proti, no 24 % līdz pat 78 % (Ventura et al., 2011). Izskaidrojumi tik plašam diapazonam ir dažādi. Pacienta remisiju ietekmē individuālie klīniskie rādītāji, psihiskās veselības aprūpes pieejamība un pakalpojumu nodrošinājums,

izvēlētā ārstēšanas metode, pacienta līdzestība ārstēšanā, sociālā vide un atbalsts, kā arī pētniecības mērķi un metodoloģija. Promocijas darba mērķis ir noskaidrot agrīnās intervences efektivitāti salīdzinoši ar standarta ārstēšanu. Tika iegūts rezultāts, ka pacientiem, kuri saņēma agrīno intervenci, remisijas iestāšanās izredžu iespējamība (OR) pēc 12 mēnešiem bija 3,51 (95 % TI: 1,33–10,2) reizi lielāka, nekā kontroles grupā ar standarta ārstēšanu. Promocijas darba rezultāti ir salīdzināmi ar publicētajiem Japānas AIP efektivitātes novērtējuma pētījuma rezultātiem, kur izredžu iespējamība sasniegt remisiju pacientiem, kas saņēma AIP, bija 6,3 reizes lielāka, nekā pacientiem, kas saņēma standarta ārstēšanu (Nishida et al., 2018). Nozīmīgi, ka promocijas darbā iegūtie efektivitātes rādītāji attiecībā uz remisijas sasniegšanu saglabājās arī pēc ietekmējošo faktoru samērošanas loģistikās regresijas modelī, norādot, ka ārstēšana AIP vai SĀ ir stiprākais faktors, kas nosaka iespējamību pacientam ar PPE sasniegt vai nesasniegt remisiju 12 mēnešu periodā pēc pirmās šizofrēniskā spektra psihozes epizodes.

4.5. Pētījuma priekšrocības un trūkumi

Promocijas pētījuma nozīmīgākā priekšrocība ir praktiskās daļas īstenošana dabiskās ārstniecības vides apstākļos, ļaujot izvērtēt Agrīnās intervences programmas efektivitāti, salīdzinot ar eksistējošo standarta ārstēšanu un ieviešanas piemērotību faktiskajai veselības aprūpes sistēmai. Pētījums aptvēra pacientu izlasi visa Latgales reģiona mērogā, iekļaujot gan pilsētu iedzīvotājus, gan lauku apvidus. Pētījums tika īstenots Daugavpils psihoneiroloģiskajā slimnīcā – otrajā lielākajā psihiatriskajā slimnīcā Latvijā, kurā tiek nodrošināti visi valstī pieejamie psihiatriskie pakalpojumi. DPNS administrācijas, darba organizācijas un pacientu noslodzes aspektos slimnīca ir salīdzināma ar citām Latvijas psihiatriskajām slimnīcām, kas ļauj pētījumā izstrādāto adaptēto agrīnās intervences modeli ieviest arī citās Latvijas psihiatriskajās slimnīcās.

Tomēr jāatzīmē, ka pētījumam piemīt arī trūkumi. Lai gan tika mēģināts iekļaut visus pēc kārtas ņemtus pacientus pētījuma periodā, pētījumā noteiktā psihotisko traucējumu incidence bija salīdzināma ar literatūru, jāatzīmē, ka pētījuma izlases lielumam varētu būt ietekme uz statistikas metožu izmantošanu nepietiekamas statistiskās jaudas dēļ. Par ierobežojumu var tikt uzskatīta ar pētījuma dizainu saistīta izvēle, pētījums ir kvaziekperimentāls, un intervences grupas nav randomizētas. Kontroles grupa tika veidota pirms intervences grupas. Jāpaskaidro, ka pētījuma norises periodā netika veiktas būtiskas izmaiņas psihiskās veselības aprūpes sistēmā, netika izdodas jaunas vadlīnijas, valstī vēl nebija apstiprināti klīniskie ceļi un algoritmi šizofrēnijas ārstēšanā, līdz ar to abu grupu pacientiem potenciāli bija iespējams saņemt salīdzināmu ārstēšanu akūtajās psihiatriskajās nodaļās un pēc tam kontroles grupa turpināja saņemt standarta ārstēšanu arī ambulatorajā psihiatriskajā aprūpē.

Jāuzsver, ka pētījumā netika atsevišķi analizēti agrīnās intervences komponenti, agrīnās intervences rezultāti tika novērtēti tikai kā komandas darbs. Metodoloģijā izmantotas Latvijā nevalidizētas skalas klīnisko simptomu novērtēšanai, ar kurām ārsti, kas veica pacientu interviju, bija iepazinušies mācību procesā psihiatrijas rezidentūrā vai arī apguvuši skalas autoru izsniegto apmācību vadlīnijas. Tomēr, lai arī pētījuma autore atzīst skalu nevalidizēšanu Latvijas populācijā kā trūkumu, netiek saskatīta ietekme uz pētījuma rezultātiem, jo neviena no skalām netika dota aizpildīšanai pacientiem, bet visus instrumentus izmantoja ārsti, kas ar instrumentiem ir profesionāli pazīstami, un tie kalpoja tikai kā viena no klīniskās intervijas daļām. Tāpat par ierobežojumu varētu tikt uzskatīts literatūrā aprakstītais pacientu ar psihotiskajiem traucējumiem heterogenitātes fenomens – pacienti ir dažādi pēc sociāldemogrāfiskā raksturojuma, klīniskajām izpausmēm un atveseļošanās veida (Hodgekins et al., 2015). Šo ierobežojumu centāties mazināt, iekļaujot stingri klīniski novērtētus tikai pirmreizējus pacientus ar šizofrēniskā spektra akūtu psihozi. Vienlaikus, reālistiski vērtējot neietekmējamo daļu šizofrēnijas dabiskajā norises gaitā, jāsaprot, ka šis ierobežojums attiecas uz visiem pētījumiem, kas jebkad veikti pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem dabiskā ārstēšanās vidē. Par ierobežojumu varētu arī tikt uzskatīts, ka pētījumā netika izmantoti kognitīvie testi, kas varētu uzrādīt papildu faktoros saistībā ar remisijas sasniegšanu. Metodoloģijas papildināšana ar kognitīvajiem testiem un paplašināti instrumenti pacientu sociālās un profesionālās funkcionēšanas izvērtēšanā būtu rekomendējami turpmākos pētījumos par ārstniecības pieeju efektivitāti pacientiem ar psihotiskajiem traucējumiem. Kā pēdējais ierobežojums būtu minams salīdzinoši īsais novērojuma periods, jo literatūrā AIP tiek kritizēta par tās efekta nenoturīgumu ilgtermiņā (Albert et al., 2017), tādēļ ierosinām, ka klīniskajā praksē būtu jāpagarina gan intervences programmas norises laiks, gan arī turpmāk pētniecībā būtu vēlams noteikt ilgāku novērojuma periodu.

Secinājumi

Darba rezultāti daļēji apstiprināja izvirzītās hipotēzes:

1. Pacienti ar pirmreizēju šizofrēniskā spektra psihozes epizodi, kas saņēma ārstēšanu Agrīnās intervences programmā, pēc 12 mēnešiem bija nosakāmi mazāk izteikti šizofrēnijas pozitīvie un negatīvie simptomi, augstāki profesionālās funkcionēšanas rādītāji, retāk atkārtotu stacionēšanu un mazāk piešķirtu invaliditāšu, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma standarta ārstēšanu; dzīves apstākļos jeb sociālajā sfērā izmaiņas saistībā ar ārstēšanas metodi netika konstatētas.
2. Agrīnās intervences programma ir īstenojama Latvijas psihiatriskās veselības aprūpē pacientu ar šizofrēniskā spektra traucējumiem ārstēšanā.

Analizējot promocijas darbā iegūtos rezultātus, radušies vairāki secinājumi:

1. Ir iespējams izstrādāt un praksē ieviest Agrīnās intervences programmu ar eksistējošiem resursiem un pakalpojumiem psihiatrijā.
2. Pacienti ar pirmreizēju šizofrēniskā spektra psihozi ir gados jauni cilvēki, pārsvarā vīrieši, ar zemu nodarbinātības līmeni jau pirms ārstēšanas uzsākšanas, neārstētas slimības mediānais ilgums pētījuma kohortai ir divarpus gadu, neārstētas psihozes mediānais ilgums ir divi mēneši.
3. Agrīnās intervences programma ir realizējama ārstēšanas procesā, un pacientu iesaistīšanās un programmas pabeigšanas rādītāji ir augsti, LAT–AIP pēc individuāla plāna izpildīja 81,8 % no iesaistītajiem pacientiem. Pacientiem, kas saņēma standarta ārstēšanu, medikamentu pārtraukšana pretēji psihiatra rekomendācijām bija sastopama 6,35 reizes biežāk (95 % TI: 1,60–46,50, $p < 0,01$) nekā pacientiem, kas ārstējās agrīnās intervences grupā.
4. Pacientiem, kas saņēma ārstēšanu Agrīnās intervences programmā, tika konstatēti augstāki globālās funkcionēšanas un nodarbinātības rādītāji nekā pacientiem, kas saņēma standarta ārstēšanu. Dzīves apstākļi atšķīrās, pacientiem jau uzsākot pētījumu, nevaram veikt statistiski korektus secinājumus par intervences ietekmi uz dzīves apstākļu maiņu 12 mēnešu novērošanas laikā pēc pirmās psihozes epizodes.
5. Agrīnās intervences programma ir efektīvāka ārstēšanas metode pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem remisijas sasniegšanā pēc 12 mēnešiem nekā standarta ārstēšana.
6. Pacienti, kas saņēma ārstēšanu Agrīnās intervences programmā, tika retāk atkārtoti stacionēti un viņiem retāk piešķirta invaliditāte saistībā ar psihotiskajiem traucējumiem.

Darba rezultāti salīdzināmi ar pasaules literatūru, un secinājumi rada pamatotu optimismu pacientu ar šizofrēniskā spektra traucējumiem ārstēšanas uzlabošanā Latvijā. Tomēr rezultāti, ņemot vērā iepriekš aprakstītos ierobežojumus, ir jāinterpretē ar piesardzību.

Promocijas darbs var tikt uzskatīts par pirmo soli tālākai Agrīnās intervences programmas attīstībai un pilnveidošanai Daugavpils psihoneiroloģiskajā slimnīcā un ieviešanai ambulatorā psihiatra ikdienas praksē citās Latvijas psihiatriskajās slimnīcās.

Promocijas darba nozīme un praktiskās rekomendācijas

Promocijas darba rezultātā tika izveidota, adaptēta un praksē īstenota Latvijā pirmā ārstēšanas programma psihiatrijā pieaugušajiem vienas diagnozes ietvaros. Agrīnās intervences programma nodrošina uz pacienta ar psihotiskajiem traucējumiem individuālajām klīniskajām un sociālajām vajadzībām vērstu multiprofesionālu ārstēšanu. Līdz šim Latvijā nav tikusi realizēta tāda ārstēšanas programma psihiatrijā, kas ir diagnozei specifiska. Līdzdalība Agrīnās intervences programmā pacientam sniedz iespēju saņemt psihiskās veselības aprūpes ambulatoru pakalpojumu, kas ir atzīts kā “zelta standarts” psihotisko traucējumu ārstēšanā literatūrā un, pateicoties promocijas pētījumam, ir pieejams arī Latvijā. Agrīnās intervences programma atbilst psihiskās veselības ambulatorās aprūpes pakalpojumu teorētiskajiem pamatprincipiem, kas noteikti LR Veselības ministrijas Psihiskās veselības aprūpes uzlabošanas plānā 2019.–2020. gadam (Veselības ministrija, 2018). Promocijas darba gaitā izveidotās Agrīnās intervences programmas (LAT–AIP) modelis ir iekļauts SPKC valstī apstiprinātajā klīniskajā algoritmā un pacientu ceļā “Akūtu psihotisko traucējumu un pirmās šizofrēnijas epizodes atpazīšana, vadīšana un ārstēšana”, kas tika izdoti 2019. gada novembrī (Klīniskais algoritms, 2019). Algoritmi paredz ārstēšanas standartus visā Latvijā, un agrīnā intervence tiek rekomendēta kā ārstēšanas metode sekundārajā psihiskās veselības aprūpes sniegšanas līmenī pacientiem ar pirmo psihozes epizodi un šizofrēniju. Izveidotā Agrīnās intervences programma ir prezentēta vairākās profesionālās biedrībās Latvijas Psihiatru asociācijas konferencēs, veicot psihiatru izglītošanu par agrīno intervenci un pieejamām ārstēšanas metodēm pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem. Promocijas darba ietvaros ir noticis seminārs par Agrīnās intervences programmu VSIA “Strenču psihoneiroloģiskā slimnīca”, ir uzsākta sadarbība par agrīnās intervences īstenošanu psihiatriskajā slimnīcā VSIA “Slimnīca “Ģintermuiža””.

Promocijas darba rezultāti, apkopotās atziņas no literatūras un iegūtā praktiskā pieredze ļauj izveidot praktiskas rekomendācijas:

1. Agrīnās intervences programma ir efektīva ārstēšanas metode un īstenojama praksē, kas nodrošina pacientu ārstēšanas pēctecību psihiskās veselības aprūpes sistēmā starp stacionāru un ambulatorajiem pakalpojumiem. Lai nodrošinātu nepārtrauktību ārstēšanas procesā, pacienta iesaistīšana AIP ir jāuzsāk jau ārstēšanās laikā stacionārā, lai pēc tam secīgi pārietu uz ambulatorās ārstēšanās posmu. Varam izteikt ierosinājumu, ka, no pacienta viedokļa, tas varētu mazināt sadrumstalotību veselības pakalpojumu posmos un veicināt stabilu terapeitisko attiecību veidošanu ar vienu speciālistu komandu, kas ilgtermiņā nodrošina augstāku līdzestību.

2. Multiprofesionālās komandas uzbūvē ir jāiekļauj speciālisti, kas spēj nodrošināt jaunu cilvēku ar šizofrēniskā spektra traucējumiem sociālās un profesionālās vajadzības. Svarīgi intervences elementi ir psiholoģiskās intervences un nodarbinātības speciālista piesaiste. Rekomendējams stiprināt, daudzveidot multiprofesionālas komandas darbu un veicināt tās pieejamību pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem ambulatorajā psihiskās veselības aprūpē.
3. Agrīnās intervences programmā liela nozīme ir pacienta ģimenes iesaistīšanai – gan kopīgās vizītēs ar pacientu, gan ģimenes locekļu strukturētās psihoizglītošanas sesijās. Rekomendējams turpināt pievērst uzmanību tieši pacienta ģimenes un piederīgo iesaistīšanai ārstēšanās procesā, mazinot tuvinieku izdegšanu un sniedzot arī psihoemocionālu atbalstu.
4. Agrīnās intervences programmas speciālistiem būtu jāveic izglītošana par psihotiskajiem traucējumiem, kas vērsta divos mērķtiecīgos virzienos: 1) speciālistiem par psihotisko traucējumu agrīnajām atpazīšanas pazīmēm un ārstēšanas metodēm; 2) mērķtiecīga izglītošana jauniešu vidū (vidusskola, augstskolas, dažādas interešu izglītības un sociālie tīkli / plašsaziņas līdzekļi) un cilvēku grupās, kas strādā ar jauniešiem, lai samazinātu psihotisko traucējumu neārstētas slimības ilgumu un mazinātu sabiedrībā valdošo stigmatizācijas līmeni pret psihotiskajiem traucējumiem, tajā skaitā šizofrēniju, kā arī veicinātu agrīnu vēršanos pie psihiskās veselības aprūpes speciālistiem.
5. Būtu rekomendējams veikt ekonomisko analīzi ar šizofrēniskā spektra traucējumu radītām tiešajām un netiešajām izmaksām Latvijā, lai iegūtu papildu pamatojumu veselības aprūpes politikas veidotājiem aktualizēt agrīnās intervences ieviešanu psihiskās veselības aprūpes ambulatorajā praksē Latvijā.

Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu

Promocijas darba autorei līdz 17.07.2020. uzvārds bija Bērze

Zinātniskās publikācijas izdevumos, kas iekļauti starptautiskajās datubāzēs

1. Sile, L., Bezina, K., Kvartalovs, D., Erts, R., Kikuste, S., Sapele, I. & Rancans, E. 2020. Naturalistic follow-up study of rehospitalization rates and assigned disability status of patients with first-episode schizophrenia spectrum psychosis in South East Latvia: preliminary results. *Nordic journal of psychiatry*, 75(2), 87–96. <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1799429>
2. Berze, L., Civcisa, S., Krone, I., Kvartalovs, D., Kikuste, S., Sapele, I., Lazovika, J. & Rancans, E. 2019. Implementing the Latvian Early Intervention Program (LAT-EIP) for Patients With Schizophrenia Spectrum First-Episode Psychosis: Study Protocol. *Frontiers in psychiatry*, 10, 829. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00829>
3. Berze, L., Bezina, K., Pavlovs, K., Kikuste, S., Sapele, I., Rancans, E. 2019. Clinical and sociodemographic characteristics in first-episode psychosis patients in a rural region of Latvia. *Proceedings of the Latvian Academy of Science, Section B*, Vol. 73, No. 4 (721), 332–340. <https://doi.org/10.2478/prolas-2019-0052>

Starptautisko zinātnisko konferenču tēzes

1. Sile, L., Počopko, A., Kikuste, S., Rancans, E. 2021. Small step for a big change: effectiveness of Latvian intervention programme. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 53, Supplement 1, 2021, Page S132, ISSN 0924–977X, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.175>
2. Berze, L., Civcisa, S., Kikuste, S., Sapele, I. & Rancans, E. 2020. Clinical pattern correlation with out-patient appointment adherence in first-episode psychosis treatment. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 40, S292–S293. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.09.379>
3. Berze, L., Rancans, E., Slikova, K., Pavlovs, K. & Kikuste, S. 2019. Gender differences in clinical and sociodemographic characteristics in first episode psychosis patients. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 29, S122–S123. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.230>
4. Berze, L., Slikova, K., Pavlovs, K., Kikuste, S., Sapele, I., Bodins, V., Zile, J., Samule, I., Rancans E. 2018. Duration of untreated illness and its impact on social and personal functioning amongst schizophrenia spectrum patients in rural region of Latvia. *European Psychiatry*, 48S, S427–S428.

Uzstāšanās starptautiskajās zinātniskajās konferencēs ar mutisku referātu

1. Sile, L., Rancans, E. 2021. Early Intervention in Psychosis: An Innovation Trigger in a Challenging Environment (ID 517). 29th European Congress of Psychiatry. 10.–13. aprīlis, virtuālais kongress.
2. Sīle, L., Čivčiša, S., Kikuste, S., Šapele, I., Rancāns, E. 2021. The effectiveness of Latvian Early intervention programme for first time schizophrenia spectrum psychosis patients. RSU konference “Knowledge for use in Practice”. 24.–26. marts, Rīga, Latvija.
3. Berze, L., Rancans, E. 2019. Barriers to implementing an early intervention programme in limited resources settings and possible solutions. 27th European Congress of Psychiatry. 6.–9. aprīlis, Varšava, Polija.
4. Bērze, L., Čivčiša, S., Krone, I., Kikuste, S., Šapele, I., Lazovika, J., Rancāns, E. 2019. Intervention in early psychosis: from scientific evidence to clinical practice in Latvia. RSU konference “Knowledge for use in Practice”. 1.–5. aprīlis, Rīga, Latvija.

5. Berze, L., Rancans, E. 2018. Early intervention programme for first time psychosis patients in rural region of Latvia – first steps toward contemporary treatment. 32nd Nordic Congress of psychiatry. 13.–16. jūnijs, Reikjavīka, Islande.

Uzstāšanās vietējas nozīmes zinātniskajās konferencēs ar mutisku referātu

1. Bērze, L. 2019. “Agrīnās intervences programmas nepieciešamība pacientiem ar šizofrēniskā spektra traucējumiem”. Latvijas Ārstu biedrības starpdisciplinārā konference. 2. marts, Rīga, Latvija.

Uzstāšanās starptautiskajās zinātniskajās konferencēs ar stenda referātu

1. Berze, L., Cīvcisa, S., Bezina, K., Kikuste, S., Sapele, I., Rancans, E. 2020. Vocational status among patients with first episode schizophrenia spectrum psychosis: standard treatment vs early intervention. 28th European Congress of psychiatry, 4.–7. jūlijs, virtuālais kongress.
2. Berze, L., Cīvcisa, S., Bezina, K., Kikuste, S., Sapele, I., Rancans, E. 2020. Latvian Early Intervention Program (LAT-EIP) – first results of treatment efficacy in psychopathological symptoms among patients with first episode psychosis, e-poster presentation. 28th European Congress of psychiatry, 4.–7. jūlijs, virtuālais kongress.
3. Berze, L., Krone, I., Cīvcisa, S., Kikuste, S., Sapele, I., Rancans, E. 2020. In a search of an effective approach to shift the treatment for psychosis patients from hospital-based to outpatient-based in limited resource environment, Regional congress of World Psychiatric Association. 5.–7. septembris, virtuālais kongress.
4. Berze, L., Mīze, K., Bruna, K., Slikova, K., Zaharova, J., Kikuste, S., Sapele, I., Rancans, E. 2019. Help seeking behaviour, untreated illness and duration of untreated psychosis amongst first time psychosis patients in urban and rural regions in Latvia. 27th European Congress of psychiatry. 6.–9. aprīlis, Varšava, Polija.
5. Berze, L., Cīvcisa, S., Krone, I., Kikuste, S., Sapele, I., Rancans, E. 2019. Starting early intervention programme for first episode psychosis patients in rural region of Latvia. 27th European Congress of Psychiatry. 6.–9. aprīlis, Varšava, Polija.
6. Berze, L., Rancans, E. 2018. How and when schizophrenia spectrum patients get psychiatric help in rural region of Latvia, 32nd Nordic Congress of Psychiatry. 13.–16. jūnijs, Reikjavīka, Islande.

Literatūras saraksts

1. Aadamsoo, K., Saluveer, E., Kuunarpuu, H., Vasar, V. & Maron, E. 2011. Diagnostic stability over 2 years in patients with acute and transient psychotic disorders. *Nordic Journal of Psychiatry*, 65(6), 381–388. <https://doi.org/10.3109/08039488.2011.565800>
2. Addington, D., Addington, J. & Maticka-Tyndale, E. 1993. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, (22), 39–44.
3. Addington, J., van Mastrigt, S., Hutchinson, J. & Addington, D. 2002. Pathways to care: help seeking behaviour in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(5), 358–364. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.02004.x>
4. Addington, Jean, Leriger, E. & Addington, D. 2003. Symptom outcome 1 year after admission to an early psychosis program. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 48(3), 204–207. <https://doi.org/10.1177/070674370304800309>
5. Addington, J., Heinsen, R. K., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Marcy, P., Brunette, M. F., Correll, C. U., Estroff, S., Mueser, K. T., Penn, D., Robinson, J. A., Rosenheck, R. A., Azrin, S. T., Goldstein, A. B., Severe, J. & Kane, J. M. 2015. Duration of Untreated Psychosis in Community Treatment Settings in the United States. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 66(7), 753–756. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400124>
6. Albert, N., Bertelsen, M., Thorup, A., Petersen, L., Jeppesen, P., Quack, P. Le, ... Nordentoft, M. 2011. Predictors of recovery from psychosis: Analyses of clinical and social factors associated with recovery among patients with first-episode psychosis after 5 years. *Schizophrenia Research*, 125(2), 257–266. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.013>
7. Albert, N., Melau, M., Jensen, H., Hastrup, L. H., Hjorthøj, C. & Nordentoft, M. 2017. The effect of duration of untreated psychosis and treatment delay on the outcomes of prolonged early intervention in psychotic disorders. *NPJ Schizophrenia*, 3(1), 34. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0034-4>
8. Alvarez-Jiménez, M., Parker, A. G., Hetrick, S. E., McGorry, P. D. & Gleeson, J. F. 2011. Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 619–630. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp129>
9. Alvarez-Jimenez, M., Priede, A., Hetrick, S. E., Bendall, S., Killackey, E. & Parker, A. G. 2012. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophrenia Research*, 139(1–3), 116–128. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.007>
10. Amminger, G. P., Henry, L. P., Harrigan, S. M., Harris, M. G., Alvarez-Jimenez, M., Herrman, H., Jackson, H. J. & McGorry, P. D. 2011. Outcome in early-onset schizophrenia revisited: findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophrenia Research*, 131(1–3), 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.009>
11. Andreasen, N. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). 1984. Iowa city, IA: University of Iowa.
12. Andreasen, N. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SAPS). 1983. Iowa city, IA: University of Iowa.
13. Andreasen, N. C., Arndt, S., Miller, D., Flaum, M. & Nopoulos, P. 1995. Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. *Psychopathology*, 28(1), 7–17. <https://doi.org/10.1159/000284894>
14. Andreasen, N. C. & Carpenter, W. T. J. 1993. Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19(2), 199–214. <https://doi.org/10.1093/schbul/19.2.199>

15. Andreasen, Nancy C, Carpenter, W. T. J., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R. & Weinberger, D. R. 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American Journal of Psychiatry*, 162(3), 441–449. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441>
16. Andreasen, Nancy C, Liu, D., Ziebell, S., Vora, A. & Ho, B.–C. 2013. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *The American Journal of Psychiatry*, 170(6), 609–615. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12050674>
17. Anderson, K. K., Fuhrer, R. & Malla, A. K. 2010. The pathways to mental health care of first-episode psychosis patients: A systematic review. *Psychological Medicine*, 40(10), 1585–1597. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000371>
18. Anderson, Kelly K, Norman, R., MacDougall, A., Edwards, J., Palaniyappan, L., Lau, C. & Kurdyak, P. 2018. Effectiveness of Early Psychosis Intervention: Comparison of Service Users and Nonusers in Population-Based Health Administrative Data. *The American Journal of Psychiatry*, 175(5), 443–452. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050480>
19. Anderson, Kelly K, Norman, R., MacDougall, A. G., Edwards, J., Palaniyappan, L., Lau, C. & Kurdyak, P. 2019. Estimating the incidence of first-episode psychosis using population-based health administrative data to inform early psychosis intervention services. *Psychological Medicine*, 49(12), 2091–2099. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002933>
20. APA Guidelines Writing group. 2021. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, 3rd edition, American Psychiatric Association, iegūts no <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/clinical-practice-guidelines> [sk. 25.12.2021.].
21. Austin, S. F., Mors, O., Secher, R. G., Hjorthøj, C. R., Albert, N., Bertelsen, M., Jensen, H., Jeppesen, P., Petersen, L., Randers, L., Thorup, A. & Nordentoft, M. 2013. Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophrenia Research*, 150(1), 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.031>
22. Ayesa-Arriola, R., Pelayo Terán, J. M., Setién-Suero, E., Neergaard, K., Ochoa, S., Ramírez-Bonilla, M., Pérez-Iglesias, R. & Crespo-Facorro, B. 2019. Patterns of recovery course in early intervention for first episode non-affective psychosis patients: The role of timing. *Schizophrenia Research*, 209, 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.032>
23. Ayesa-Arriola, R., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pérez-Iglesias, R., González-Blanch, C., Pardo-García, G., Tabares-Seisdedos, R., Vázquez-Barquero, J. L. & Crespo-Facorro, B. 2013. The relevance of cognitive, clinical and premorbid variables in predicting functional outcome for individuals with first-episode psychosis: a 3 year longitudinal study. *Psychiatry Research*, 209(3), 302–308. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.024>
24. Ayuso-Mateos JL: Global Burden of Schizophrenia in the Year 2000: Version 1 Estimates. Geneva, World Health Policy, 2006. Iegūts no https://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_schizophrenia.pdf [sk. 25.12.2021.].
25. Bankole, A., Cohen, C. I., Vahia, I., Diwan, S., Palekar, N., Reyes, P., Sapra, M. & Ramirez, P. M. 2008. Symptomatic remission in a multiracial urban population of older adults with schizophrenia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 16(12), 966–973. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31818af801>
26. Barrett, E. A., Sundet, K., Faerden, A., Nesvåg, R., Agartz, I., Fosse, R., Mork, E., Steen, N. E., Andreassen, O. A. & Melle, I. 2010. Suicidality before and in the early phases of first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 119(1–3), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.022>
27. Bedford, N. J., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M. J. & David, A. S. 2012. Self-evaluation in schizophrenia: an fMRI study with implications for the understanding of insight. *BMC psychiatry*, 12, 106. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-106>

28. Bergé, D., Mané, A., Salgado, P., Cortizo, R., Garnier, C., Gomez, L., Diez-Aja, C., Bulbena, A. & Pérez, V. 2016. Predictors of Relapse and Functioning in First-Episode Psychosis: A Two-Year Follow-Up Study. *Psychiatric services* (Washington, D. C.), 67(2), 227–233. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400316>
29. Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Øhlenschlaeger, J., Le Quach, P., Østergaard Christensen, T., Krarup, G., Jørgensen, P. & Nordentoft, M. 2009. Course of illness in a sample of 265 patients with first-episode psychosis-five-year follow-up of the Danish OPUS trial. *Schizophrenia Research*, 107(2–3), 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.09.018>
30. Bhattacharyya, S., Schoeler, T., Patel, R., di Forti, M., Murray, R. M. & McGuire, P. 2021. Individualized prediction of 2-year risk of relapse as indexed by psychiatric hospitalization following psychosis onset: Model development in two first episode samples. *Schizophrenia Research*, 228, 483–492. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.09.016>
31. Bhui, K., Ullrich, S. & Coid, J. W. 2014. Which pathways to psychiatric care lead to earlier treatment and a shorter duration of first-episode psychosis? *BMC Psychiatry*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-72>
32. Birchwood, M., Todd, P. & Jackson, C. 1998. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 172(33), 53–59.
33. Bošnjak, D., Kekin, I., Hew, J. & Kuzman, M. R. 2016. Early interventions for prodromal stage of psychosis. In D. Bošnjak (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012236>
34. Brainstorm Consortium, Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Walters, R. K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., Falcone, G. J., Gormley, P., Malik, R., Patsopoulos, N. A., Ripke, S., Wei, Z., Yu, D., Lee, P. H., Turley, P., Grenier-Boley, B., Chouraki, V., Kamatani, Y., Murray, R. 2018. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* (New York, N. Y.), 360(6395), eaap8757. <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
35. Bromet, E. J., Naz, B., Fochtmann, L. J., Carlson, G. A. & Tanenberg-Karant, M. 2005. Long-term diagnostic stability and outcome in recent first-episode cohort studies of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 639–649. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi030>
36. Brown, A. S. 2011. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 93(1), 23–58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003>
37. Buchy, L., Bodnar, M., Malla, A., Joobar, R. & Lepage, M. 2010. A 12-month outcome study of insight and symptom change in first-episode psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 4(1), 79–88. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2010.00166.x>
38. Burkhart, P. V. & Sabaté, E. 2003. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Journal of Nursing Scholarship : An Official Publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing*, 35(3), 207.
39. Burns, T. 2007. Hospitalisation as an outcome measure in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 50, 37–41. <https://doi.org/10.1192/bjp.191.50.s37>
40. Butler, L., Johns, L. C., Byrne, M., Joseph, C., O'Donoghue, E., Jolley, S., Oliver, J. E. 2016. Running acceptance and commitment therapy groups for psychosis in community settings. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 5(1), 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2015.12.001>
41. Cacciotti-Saija, C., Langdon, R., Ward, P. B., Hickie, I. B. & Guastella, A. J. 2016. Clinical symptoms predict concurrent social and global functioning in an early psychosis sample. *Early Intervention in Psychiatry*, n/a–n/a. <https://doi.org/10.1111/eip.12295>
42. Calabrese, D. R., Wang, L., Harms, M. P., Ratnanather, J. T., Barch, D. M., Cloninger, C. R., Thompson, P. A., Miller, M. I. & Csernansky, J. G. 2008. Cingulate gyrus neuroanatomy in schizophrenia subjects and their non-psychotic siblings. *Schizophrenia Research*, 104(1–3), 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.014>

43. Cannon, M., Jones, P. B. & Murray, R. M. 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080–1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
44. Cardno, A. G. & Gottesman, I. I. 2000. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), 12–17.
45. Cascio, M. T., Cella, M., Preti, A., Meneghelli, A. & Cocchi, A. 2012. Gender and duration of untreated psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Early Intervention in Psychiatry*, 6(2), 115–127. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2012.00351.x>
46. Castagnini, A. & Berrios, G. E. 2009. Acute and transient psychotic disorders (ICD–10 F23): a review from a European perspective. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259(8), 433–443. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0008-2>
47. Castro-Fornieles, J., Bargalló, N., Calvo, A., Arango, C., Baeza, I., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Graell, M., Moreno, C., Otero, S., Janssen, J., Rapado-Castro, M. & de la Serna, E. 2018. Gray matter changes and cognitive predictors of 2-year follow-up abnormalities in early-onset first-episode psychosis. *European child & adolescent psychiatry*, 27(1), 113–126. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1013-z>
48. Catts, S. V., Evans, R. W., O'Toole, B. I., Carr, V. J., Lewin, T., Neil, A. L., Harris, M. G., Frost, A. D., Crissman, B. R. & Eadie, K. 2010. Is a national framework for implementing early psychosis services necessary? Results of a survey of Australian mental health service directors. *Early Intervention in Psychiatry*, 4(1), 25–30. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2009.00157.x>
49. Chan, T. C. W., Chang, W. C., Hui, C. L. M., Chan, S. K. W., Lee, E. H. M. & Chen, E. Y. H. 2014. Rate and predictors of disengagement from a 2-year early intervention program for psychosis in Hong Kong. *Schizophrenia Research*, 153(1), 204–208. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.033>
50. Chan, V. 2017. Schizophrenia and Psychosis: Diagnosis, Current Research Trends, and Model Treatment Approaches with Implications for Transitional Age Youth. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 26(2), 341–366. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2016.12.014>
51. Chang, W. C., Kwong, V. W., Chan, G. H., Jim, O. T., Lau, E. S., Hui, C. L., Chan, S. K., Lee, E. H. & Chen, E. Y. 2017. Prediction of motivational impairment: 12-month follow-up of the randomized-controlled trial on extended early intervention for first-episode psychosis. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 41, 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.09.007>
52. Chang, W. C., Tang, J. Y., Hui, C. L., Lam, M. M., Chan, S. K., Wong, G. H., Chiu, C. P. & Chen, E. Y. 2012. Prediction of remission and recovery in young people presenting with first-episode psychosis in Hong Kong: a 3-year follow-up study. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 46(2), 100–108. <https://doi.org/10.1177/0004867411428015>
53. Chen, E. Y., Dunn, E. L., Miao, M. Y., Yeung, W. S., Wong, C. K., Chan, W. F., Chen, R. Y., Chung, K. F. & Tang, W. N. 2005. The impact of family experience on the duration of untreated psychosis (DUP) in Hong Kong. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 40(5), 350–356. <https://doi.org/10.1007/s00127-005-0908-z>
54. Chua, Y. C., Abidin, E., Tang, C., Subramaniam, M. & Verma, S. 2019. First-episode psychosis and vocational outcomes: A predictive model. *Schizophrenia Research*, 211, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.009>
55. Ciudad, A., Alvarez, E., Bobes, J., San, L., Polavieja, P. & Gilaberte, I. 2009. Remission in schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study. *Schizophrenia Research*, 108(1–3), 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.004>
56. Cocchi, A., Cavicchini, A., Collavo, M., Ghio, L., Macchi, S., Meneghelli, A. & Preti, A. 2018. Implementation and development of early intervention in psychosis services in Italy: a national survey promoted by the Associazione Italiana Interventi Precoci nelle Psicosi. *Early Intervention in Psychiatry*, 12(1), 37–44. <https://doi.org/10.1111/eip.12277>

57. Coldham, E. L., Addington, J. & Addington, D. 2002. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(4), 286–290.
58. Compton, T. M., Broussard, B. 2009. *The First episode of Psychosis*, Oxford University Press; 3–17.
59. Conus, P., Cotton, S., Schimmelmann, B. G., McGorry, P. D. & Lambert, M. 2017. Rates and predictors of 18-months remission in an epidemiological cohort of 661 patients with first-episode psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 52(9), 1089–1099. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1388-7>
60. Correll, C. U., Galling, B., Pawar, A., Krivko, A., Bonetto, C., Ruggeri, M., Craig, T. J., Nordentoft, M., Srihari, V. H., Guloksuz, S., Hui, C., Chen, E., Valencia, M., Juarez, F., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Brunette, M. F., Mueser, K. T., Rosenheck, R. A., Marcy, P., Kane, J. M. 2018. Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA psychiatry*, 75(6), 555–565. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0623>
61. Corsi-Zuelli, F. & Deakin, B. 2021. Impaired regulatory T cell control of astroglial overdrive and microglial pruning in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 125, 637– 653. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.004>
62. Corsico, P., Griffin-Doyle, M. & Singh, I. 2018. What constitutes ‘good practice’ in early intervention for psychosis? *Analysis of clinical guidelines*, (3), 185–193. <https://doi.org/10.1111/camh.12229>
63. Cotton, S. M., Lambert, M., Schimmelmann, B. G., Foley, D. L., Morley, K. I., McGorry, P. D. & Conus, P. 2009. Gender differences in premorbid, entry, treatment, and outcome characteristics in a treated epidemiological sample of 661 patients with first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 114(1–3), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.002>
64. Cratsley, K., Regan, J., Mcallister, V., Simic, M. & Aitchison, K. J. 2008. Duration of untreated psychosis, referral route, and age of onset in an early intervention in psychosis service and a local CAMHS. *Child and Adolescent Mental Health*, 13(3), 130–133. <https://doi.org/10.1111/j.1475-3588.2007.00467.x>
65. Crow, T. J., Done, D. J. & Sacker, A. 1995. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245(2), 61– 69. <https://doi.org/10.1007/BF02190732>
66. Crumlish, N., Whitty, P., Clarke, M., Browne, S., Kamali, M., Gervin, M., McTigue, O., Kinsella, A., Waddington, J. L., Larkin, C. & O’Callaghan, E. 2009. Beyond the critical period: longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 194(1), 18–24. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048942>
67. Csillag, C., Nordentoft, M., Mizuno, M., McDaid, D., Arango, C., Smith, J., Lora, A., Verma, S., di Fiandra, T. & Jones, P. B. 2018. Early intervention in psychosis: From clinical intervention to health system implementation. *Early intervention in psychiatry*, 12(4), 757–764. <https://doi.org/10.1111/eip.12514>
68. Das, P., Lagopoulos, J., Coulston, C. M., Henderson, A. F. & Malhi, G. S. 2012. Mentalizing impairment in schizophrenia: a functional MRI study. *Schizophrenia Research*, 134(2–3), 158– 164. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.019>
69. David, A., Buchanan, A., Reed, A. & Almeida, O. 1992. The assessment of insight in psychosis. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 161, 599–602.
70. Davidson, L. & McGlashan, T. H. 1997. The varied outcomes of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 42(1), 34–43. <https://doi.org/10.1177/070674379704200105>
71. DeLisi, L. E., Sakuma, M., Maurizio, A. M., Relja, M. & Hoff, A. L. 2004. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 130(1), 57– 70. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2003.08.004>

72. Dieterich, M. & Marshall, M. 2017. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007906.pub3>
73. Drake, R. J. 2000. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 177(6), 511–515. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.6.511>
74. Durbin, J., Selick, A., Hierlihy, D., Moss, S. & Cheng, C. 2016. A first step in system improvement: a survey of Early Psychosis Intervention Programmes in Ontario. *Early Intervention in Psychiatry*, 10(6), 485–493. <https://doi.org/10.1111/eip.12201>
75. Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program. 2016. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis. Orygen, National Centre of Excellence in Youth Mental Health.
76. Emsley, R., Chiliza, B., Asmal, L. & Lehloeny, K. 2011. The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 24(2), 114–121. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283436ea3>
77. Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L. & Cohen, J. 1976. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry*, 33(6), 766–771.
78. Fallon, J. H., Opole, I. O. & Potkin, S. G. 2003. The neuroanatomy of schizophrenia: circuitry and neurotransmitter systems. *Clinical Neuroscience Research*, 3(1), 77–107. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1566-2772\(03\)00022-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1566-2772(03)00022-7)
79. Feigenson, K. A., Kusnecov, A. W. & Silverstein, S. M. 2014. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38, 72–93. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.006>
80. Fenton, W. S., Blyler, C. R. & Heinsen, R. K. 1997. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophrenia Bulletin*, 23(4), 637–651. <https://doi.org/10.1093/schbul/23.4.637>
81. Francey, S. M., Nelson, B., Thompson, A., Parker, A. G., Kerr, M., Macneil, C., ... McGorry, P. D. 2010. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophrenia Research*, 119(1–3), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1071>
82. Fryer, S. L., Ferri, J. M., Roach, B. J., Loewy, R. L., Stuart, B. K., Anticevic, A., ... Mathalon, D. H. 2021. Thalamic dysconnectivity in the psychosis risk syndrome and early illness schizophrenia. *Psychological Medicine*, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0033291720004882>
83. Fuchs, J. & Steinert, T. 2004. Patients with a first episode of schizophrenia spectrum psychosis and their pathways to psychiatric hospital care in South Germany. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39(5), 375–380. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0767-z>
84. Fulford, D., Pearson, R., Stuart, B. K., Fisher, M., Mathalon, D. H., Vinogradov, S. & Loewy, R. L. 2014. Symptom assessment in early psychosis: the use of well-established rating scales in clinical high-risk and recent-onset populations. *Psychiatry Research*, 220(3), 1077–1083. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.047>
85. Fusar-Poli, P., Byrne, M., Badger, S., Valmaggia, L. R. & McGuire, P. K. 2013. Outreach and support in South London (OASIS), 2001–2011: Ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *European Psychiatry*, 28(5), 315–326. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.08.002>
86. Fusar-Poli, Paolo, McGorry, P. D. & Kane, J. M. 2017. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry*, 16(3), 251–265. <https://doi.org/10.1002/wps.20446>
87. García, S., Martínez-Cengotitabengoa, M., López-Zurbano, S., Zorrilla, I., López, P., Vieta, E. & González-Pinto, A. 2016. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(4), 355–371. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000523>

88. Gaebel, W. 2011. *Schizophrenia: Current Science and Clinical Practise*. West Sussex: John Wiley & Sons.
89. Goghari, V. M. & Sponheim, S. R. 2008. Differential association of the COMT Val158Met polymorphism with clinical phenotypes in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 103(1–3), 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.05.015>
90. Glanaghy, E., Turner, D., Davis, G. A., Sharpe, H., Dougall, N., Morris, P., Prentice, W. & Hutton, P. 2021. A network meta-analysis of psychological interventions for schizophrenia and psychosis: Impact on symptoms. *Schizophrenia Research*, 228, 447–459.
91. Golay, P., Alameda, L., Baumann, P., Elowe, J., Progin, P., Polari, A. & Conus, P. 2016. Duration of untreated psychosis: Impact of the definition of treatment onset on its predictive value over three years of treatment. *Journal of Psychiatric Research*, 77, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.02.017>
92. Goldberg, K., Norman, R., Hoch, J. S., Schmitz, N., Windell, D., Brown, N. & Malla, A. 2006. Impact of a specialized early intervention service for psychotic disorders on patient characteristics, service use, and hospital costs in a defined catchment area. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 51(14), 895–903. <https://doi.org/10.1177/070674370605101405>
93. Gottesman, I. I., Laursen, T. M., Bertelsen, A. & Mortensen, P. B. 2010. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 252–257. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.1>
94. Griswold, K. S., del Regno, P. A. & Berger, R. C. 2015. Recognition and Differential Diagnosis of Psychosis in Primary Care. *American Family Physician*, 91(12), 856–863.
95. Haddock, G. & Lewis, S. 2005. Psychological interventions in early psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 697–704. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi029>
96. Häfner, H., Maurer, K., Trendler, G., van der Heiden, W., Schmidt, M. & Könnecke, R. 2005. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases – a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 77(1), 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.01.004>
97. Hakulinen, C., McGrath, J. J., Timmerman, A., Skipper, N., Mortensen, P. B., Pedersen, C. B. & Agerbo, E. 2019. The association between early-onset schizophrenia with employment, income, education, and cohabitation status: nationwide study with 35 years of follow-up. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 54(11), 1343–1351. <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01756-0>
98. Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., Wiersma, D. 2001. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 178, 506–517. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.6.506>
99. Harrison, J. E., Weber, S., Jakob, R. & Chute, C. G. 2021. ICD–11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 21(6), 206. <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01534-6>
100. Harrison, P. J. 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain: A Journal of Neurology*, 122(4), 593–624. <https://doi.org/10.1093/brain/122.4.593>
101. Harvey, S. B., Dean, K., Morgan, C., Walsh, E., Demjaha, A., Dazzan, P., Morgan, K., Lloyd, T., Fearon, P., Jones, P. B. & Murray, R. M. 2008. Self-harm in first-episode psychosis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 192(3), 178–184. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.037192>

102. Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut F., Möller, H. J. & World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. 2012. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(5), 318–378. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
103. Hastrup, L. H., Haahr, U. H., Jansen, J. E. & Simonsen, E. 2018. Determinants of duration of untreated psychosis among first-episode psychosis patients in Denmark: A nationwide register-based study. *Schizophrenia Research*, 192, 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.026>
104. Hayes, S. C., Luoma, J. B., Bond, F. W., Masuda, A. & Lillis, J. 2006. *Acceptance and Commitment Therapy: Model, processes and outcomes*, 44, 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.06.006>
105. Hegelstad, W. T., Larsen, T. K., Auestad, B., Evensen, J., Haahr, U., Joa, I., Johannesen, J. O., Langeveld, J., Melle, I., Opjordsmoen, S., Rossberg, J. I., Rund, B. R., Simonsen, E., Sundet, K., Vaglum, P., Friis, S. & McGlashan, T. 2012. Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effects on 10-year outcome. *The American journal of psychiatry*, 169(4), 374–380. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030459>
106. Hetrick, S. E., O'Connor, D. A., Stavelly, H., Hughes, F., Pennell, K., Killackey, E. & McGorry, P. D. 2018. Development of an implementation guide to facilitate the roll-out of early intervention services for psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 12(6), 1100–1111. <https://doi.org/10.1111/eip.12420>
107. Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M. & Glenthøj, B. 2018. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological psychiatry*, 83(6), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
108. Hjärthag, F., Helldin, L., Karilampi, U. & Norlander, T. 2010. Illness-related components for the family burden of relatives to patients with psychotic illness. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 45(2), 275–283. <https://doi.org/10.1007/s00127-009-0065-x>
109. Hodgekins, J., Birchwood, M., Christopher, R., Marshall, M., Coker, S., Everard, L., Lester, H., Jones, P., Amos, T., Singh, S., Sharma, V., Freemantle, N. & Fowler, D. 2015. Investigating trajectories of social recovery in individuals with first-episode psychosis: a latent class growth analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 207(6), 536–543. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.153486>
110. Hong, J., Windmeijer, F., Novick, D., Haro, J. M. & Brown, J. 2009. The cost of relapse in patients with schizophrenia in the European SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes) study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(5), 835–841. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.03.034>
111. Howes, O. D., Hird, E. J., Adams, R. A., Corlett, P. R. & McGuire, P. 2020. Aberrant Salience, Information Processing, and Dopaminergic Signaling in People at Clinical High Risk for Psychosis. *Biological Psychiatry*, 88(4), 304–314. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.012>
112. International clinical practice guidelines for early psychosis. 2005. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 48, s120–4. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.48.s120>
113. Iyer, S. N., Mangala, R., Thara, R. & Malla, A. K. 2010. Preliminary findings from a study of first-episode psychosis in Montreal, Canada and Chennai, India: comparison of outcomes. *Schizophrenia Research*, 121(1–3), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.032>
114. Jaaro-Peled, H. & Sawa, A. 2020. Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia. *The Psychiatric Clinics of North America*, 43(2), 263–274. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.010>
115. Jablensky, A. 2011. *Diagnosis and revision of the classification systems*, chapter 1, Schizophrenia: Current Science and Clinical Practice, 1st edition, Edited by Gaebel W. West Sussex: John Wiley & Sons. 2–7.

116. Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J. & Miettunen, J. 2013. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1296–1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
117. Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Maske, U., Hapke, U., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J. & Wittchen, H. U. 2016. Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul "Psychische Gesundheit" (DEGS1–MH) [Erratum to: Mental disorders in the general population. Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1–MH)]. *Der Nervenarzt*, 87(1), 88–90. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-4458-7>
118. Jibson, M. D. & Tandon, R. 1998. New atypical antipsychotic medications. *Journal of Psychiatric Research*, 32(3–4), 215–228. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(98\)00023-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(98)00023-5)
119. John, J. P., Thirunavukkarasu, P., Halahalli, H. N., Purushottam, M. & Jain, S. 2015. A systematic review of the effect of genes mediating neurodevelopment and neurotransmission on brain morphology: Focus on schizophrenia. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 21(1), 1–26. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.npbr.2014.11.003>
120. Jørgensen, P., Nordentoft, M., Abel, M. B., Gouliaev, G., Jeppesen, P. & Kassow, P. 2000. Early detection and assertive community treatment of young psychotics: the Opus Study Rationale and design of the trial. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 35(7), 283–287. <https://doi.org/10.1007/s001270050240>
121. Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I. P., Gheorghe, M. D., Rybakowski, J. K., Galderisi, S., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., López-Ibor, J. J., Hranov, L. G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rössler, A., Grobbee, D. E. & EUFEST study group. 2008. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* (London, England), 371(9618), 1085–1097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60486-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60486-9)
122. Keshavan, M. S. & Kaneko, Y. 2013. Secondary psychoses: an update. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 12(1), 4–15. <https://doi.org/10.1002/wps.20001>
123. Killackey, E. J., Jackson, H. J., Gleeson, J., Hickie, I. B. & McGorry, P. D. 2006. Exciting career opportunity beckons! Early intervention and vocational rehabilitation in first-episode psychosis: employing cautious optimism. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(11–12), 951–962. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2006.01918.x>
124. Kinson, R. M., Hon, C., Lee, H., Abdin, E. Bin & Verma, S. 2018. Stigma and discrimination in individuals with first-episode psychosis; one year after first contact with psychiatric services. *Psychiatry Research*, 270(April), 298–305. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.044>
125. Kirkpatrick, B. & Fischer, B. 2006. Subdomains within the negative symptoms of schizophrenia: commentary. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 246–249. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj054>
126. Klimidis, S., Stuart, G. W., Minas, I. H., Copolov, D. L. & Singh, B. S. 1993. Positive and negative symptoms in the psychoses. Re-analysis of published SAPS and SANS global ratings. *Schizophrenia Research*, 9(1), 11–18. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(93\)90003-2](https://doi.org/10.1016/0920-9964(93)90003-2)
127. Kline, E. & Keshavan, M. 2017. Innovations in first episode psychosis interventions: The case for a “RAISE–Plus” approach. *Schizophrenia Research*, 182, 2–3. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.035>
128. Klīniskais algoritms. 2019. Darba grupa E. Tērauda vadībā, “Akūtu psihotisku traucējumu un pirmās epizodes atpazīšana, vadīšana un ārstēšana”, Slimību profilakses un kontroles centrs. Iegūts no https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/data_content/16.sch_alg_1_akutu_psihotisku_traucejumu_vad1.pdf [sk. 25.12.2021.].
129. Knapp, M., Mangalore, R. & Simon, J. 2004. The global costs of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 30(2), 279–293. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007078>

130. Koike, S., Nishida, A., Yamasaki, S., Ichihashi, K., Maegawa, S., Natsubori, T., Harima, H., Kasai, K., Fujita, I., Harada, M. & Okazaki, Y. 2011. Comprehensive early intervention for patients with first-episode psychosis in Japan (J-CAP): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 12, 156. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-156>
131. Kuipers, L., Leff, J., Lam, D. 2002. *Family work for schizophrenia: a practical guide*. London: Gaskell.
132. Kühl, J. O. G., Laursen, T. M., Thorup, A. & Nordentoft, M. 2016. The incidence of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in Denmark in the period 2000–2012. A register-based study. *Schizophrenia Research*, 176(2–3), 533–539. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.023>
133. Kvig, E. I., Brinchmann, B., Moe, C., Nilssen, S., Larsen, T. K. & Sørgaard, K. 2017. Geographical accessibility and duration of untreated psychosis: Distance as a determinant of treatment delay. *BMC Psychiatry*, 17(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1345-8>
134. Lally, J., Ajnakina, O., Stubbs, B., Cullinane, M., Murphy, K. C., Gaughran, F. & Murray, R. M. 2017. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 211(6), 350–358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.201475>
135. Lambert, M., Schimmelmann, B. G., Naber, D., Schacht, A., Karow, A., Wagner, T. & Czekała, J. 2006. Prediction of remission as a combination of symptomatic and functional remission and adequate subjective well-being in 2960 patients with schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1690–1697. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1104>
136. Lasser, R. A., Nasrallah, H., Helldin, L., Peuskens, J., Kane, J., Docherty, J. & Tronco, A. T. 2007. Remission in schizophrenia: applying recent consensus criteria to refine the concept. *Schizophrenia Research*, 96(1–3), 223–231. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.05.003>
137. Latvijas Psihiatru asociācija, autoru kolektīvs: Tērauds, E., Rancāns, E., Andrēziņa, R., Kupčs, B., Ķiece, I., Zārde, I., Bezborodovs, N. 2014. Šizofrēnijas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijas. 3. izdevums, Rīga. Pieejamas https://www.rsu.lv/sites/default/files/imce/Dokumenti/pnk/LPA_Sizofrenijas_vadlinijas_2014.pdf [sk. 25.12.2021.].
138. Latvijas Republikas ārstniecības likums, stājies spēkā, apstiprināts 01.10.1997., iegūts no <https://likumi.lv/ta/id/44108-arstniecibas-likums> [sk. 26.12.2021.].
139. Leonard, K. 1999. *Classification of Endogenous Psychosis and their differential etiology*, 2nd edition. Vienna and New York: Springer.
140. Lau, K. W., Chan, S., Hui, C., Lee, E., Chang, W. C., Chong, C. S., Lo, W. T. & Chen, E. 2019. Rates and predictors of disengagement of patients with first-episode psychosis from the early intervention service for psychosis service (EASY) covering 15 to 64 years of age in Hong Kong. *Early intervention in psychiatry*, 13(3), 398–404. <https://doi.org/10.1111/eip.12491>
141. Leung, A. & Chue, P. 2000. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 401, 3–38. <https://doi.org/10.1111/j.0065-1591.2000.0ap25.x>
142. Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F. & Hultman, C. M. 2009. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*, 373(9659), 234–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
143. Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., Hsiao, J. K. & Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England journal of medicine*, 353(12), 1209–1223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051688>

144. Lihong, Q., Shimodera, S., Fujita, H., Morokuma, I., Nishida, A., Kamimura, N., Mizuno, M., Furukawa, T. A. & Inoue, S. 2012. Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan. *Early intervention in psychiatry*, 6(3), 239–246. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2011.00325.x>
145. Lin, CY. 2003. Ethical exploration of the least restrictive alternative. *Psychiatric Services (Washington, D. C.)*, 54(6), 866–870. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.6.866>
146. LR Veselības ministrija. 2018. Ministru kabineta rīkojums Nr. 299, stājās spēkā 19.06.2019., Psihiskās veselības pieejamības uzlabošanas plāns 2018–2020; Rīga, iegūts no <https://likumi.lv/ta/id/307701-psihiskas-veselibas-aprupes-pieejamibas-uzlabosanas-plans-2019-2020-gadam> [sk. 26.12.2021.].
147. Lyngstad, S. H., Gardsjord, E. S., Simonsen, C., Engen, M. J., Romm, K. L., Melle, I. & Færden, A. 2018. Consequences of persistent depression and apathy in first-episode psychosis – A one-year follow-up study. *Comprehensive Psychiatry*, 86, 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.07.015>
148. Maddigan, J., LeDrew, K., Hogan, K. & Le Navenec, C.–L. 2018. Challenges to recovery following early psychosis: Nursing implications of recovery rate and timing. *Archives of Psychiatric Nursing*, 32(6), 836–844. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2018.06.008>
149. Malla, A. K., Norman, R. M. G., Manchanda, R. & Townsend, L. 2002a). Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 32(6), 1109–1119.
150. Malla, A. K., Norman, R. M., Manchanda, R., McLean, T. S., Harricharan, R., Cortese, L., Townsend, L. A. & Scholten, D. J. 2002b). Status of patients with first-episode psychosis after one year of phase-specific community-oriented treatment. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 53(4), 458–463. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.53.4.458>
151. Manchanda, R., Norman, R. M. G., Malla, A. K. & Manocha, R. 2007. Antipsychotic use in a first episode psychosis program. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 11(2), 151–156. <https://doi.org/10.1080/13651500601162385>
152. Marchesi, C., Affaticati, A., Monici, A., Pan, C. de, Ossola, P. & Tonna, M. 2015. Severity of core symptoms in first episode schizophrenia and long-term remission, 225, 129–132. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.005>
153. Marconi, A., di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M. & Vassos, E. 2016. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1262–1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
154. Marder, S. R. & Galderisi, S. 2017. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(1), 14–24. <https://doi.org/10.1002/wps.20385>
155. Maric, N. P., Petrovic, S. A., Raballo, A., Rojnic-Kuzman, M., Klosterkötter, J. & Riecher-Rössler, A. 2018. Survey of the European Psychiatric Association on the European status and perspectives in early detection and intervention in at-risk mental state and first-episode psychosis. *Early Intervention In Psychiatry*. <https://doi.org/10.1111/eip.12682>
156. Marshall, M. & Rathbone, J. 2011. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004718.pub3>
157. Mārtinsone, K., Bite, I., Sudraba, V. 2016. *Konsultēšana un psihoterapijas teorija un prakse*. Rīga: Zvaigzne ABC, 373–381.
158. McGorry, P. D., Killackey, E. & Yung, A. 2008. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 7(3), 148–156. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00182.x>
159. McGorry, P. D. & Yung, A. R. 2003. Early intervention in psychosis: an overdue reform. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 37(4), 393–398. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2003.01192.x>

160. Mcgrath, J., Saha, S., Welham, J., Saadi, O. El, Maccauley, C. & Chant, D. 2004. A systematic review of the incidence of schizophrenia : the distribution of rates and the influence of sex , urbanicity, migrant status and methodology, 22, 1–22.
161. Melle, I., Friis, S., Hauff, E. & Vaglum, P. 2000. Social functioning of patients with schizophrenia in high-income welfare societies. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 51(2), 223–228. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.51.2.223>
162. Menezes, N. M., Arenovich, T. & Zipursky, R. B. 2006. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 36(10), 1349–1362. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007951>
163. Messias, E. L., Chen, C.–Y. & Eaton, W. W. 2007. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *The Psychiatric Clinics of North America*, 30(3), 323–338. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007>
164. Millan, M. J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., Gallinat, J., Giedd, J., Grayson, D. R., Heinrichs, M., Kahn, R., Krebs, M. O., Leboyer, M., Lewis, D., Marin, O., Marin, P., Meyer-Lindenberg, A., McGorry, P., McGuire, P., Owen, M. J., Weinberger, D. 2016. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nature reviews. Drug discovery*, 15(7), 485–515. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
165. Ministru kabineta 2014. gada 14. oktobra rīkojums Nr. 589, Sabiedrības veselības pamatnostādnes 2014.–2020. gadam. Iegūts no <http://polsis.mk.gov.lv/documents/4965>, [sk. 25.12.2021.].
166. Morgan, V. A., Waterreus, A., Jablensky, A., Mackinnon, A., McGrath, J. J., Carr, V., Saw, S. 2012. People living with psychotic illness in 2010: the second Australian national survey of psychosis. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(8), 735–752. <https://doi.org/10.1177/0004867412449877>
167. Morris, E. M., Johns, L. C., Oliver, J. E. 2013. *Acceptance and Commitment therapy and Mindfulness for psychosis*. West Sussex: John Wiley&Sons.
168. Morrison, A. P., Stewart, S. L. K., French, P., Bentall, R. P., Birchwood, M., Byrne, R., Dunn, G. 2011. Early detection and intervention evaluation for people at high-risk of psychosis-2 (EDIE-2): Trial rationale, design and baseline characteristics. *Early Intervention in Psychiatry*, 5(1), 24–32. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2010.00254.x>
169. Mueser, K. T., Penn, D. L., Addington, J., Brunette, M. F., Gingerich, S., Glynn, S. M., Kane, J. M. 2015. The NAVIGATE Program for First-Episode Psychosis: Rationale, Overview, and Description of Psychosocial Components. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 66(7), 680–690. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400413>
170. Murray, C. J. L., Lopez, A. D., Organization, W. H., Bank, W. & of Public Health, H. S. 1996. *The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 : summary / edited by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez*. World Health Organization.
171. Murru, A. & Carpiello, B. 2018. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neuroscience letters*, 669, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.003>
172. National Institute for Health Development, Estonia, The Centre for Disease Prevention and Control, Latvia, Health Information Centre of Institute of Hygiene, Lithuania. 2016. *Health in the Baltic Countries 2014, 23rd edition*. ISBN 978-9949-451-80-6
173. Nelson, B. & Hartmann, J. A. 2018. Prediction in mental health research and its limits (or why life can only be understood backwards but must be lived forwards). *Early intervention in psychiatry*, 12(5), 767–770. <https://doi.org/10.1111/eip.12530>
174. National Institute of Clinical Excellence (NICE). 2014. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management (CG178). NICE *Clinical Guideline*. Iegūts no <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178> [sk. 25.12.2021.].

175. Nishida, A., Ando, S., Yamasaki, S., Koike, S., Ichihashi, K., Miyakoshi, Y., Okazaki, Y. 2018. A randomized controlled trial of comprehensive early intervention care in patients with first-episode psychosis in Japan: 1.5-year outcomes from the J-CAP study. *Journal of Psychiatric Research*, 102, 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.04.007>
176. Nordentoft, M., Melau, M., Iversen, T., Petersen, L., Jeppesen, P., Thorup, A., Jørgensen, P. 2015. From research to practice: How OPUS treatment was accepted and implemented throughout Denmark. *Early Intervention in Psychiatry*, 9(2), 156–162. <https://doi.org/10.1111/eip.12108>
177. Norman, R. M. G., MacDougall, A., Manchanda, R. & Harricharan, R. 2018. An examination of components of recovery after five years of treatment in an early intervention program for psychosis. *Schizophrenia Research*, 195, 469–474. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.054>
178. Norman, R. M. G., Manchanda, R., Harricharan, R. & Northcott, S. 2015. The course of negative symptoms over the first five years of treatment: Data from an early intervention program for psychosis. *Schizophrenia Research*, 169(1–3), 412–417. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.010>
179. Norman, R. M. G., Manchanda, R., Malla, A. K., Windell, D., Harricharan, R. & Northcott, S. 2011. Symptom and functional outcomes for a 5 year early intervention program for psychoses. *Schizophrenia Research*, 129(2–3), 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.006>
180. Nova-Ferna, F., Giro, M. & Tabare, R. 2015. *How does family intervention improve the outcome of people with schizophrenia ?* 379–387. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0942-9>
181. Novick, D., Haro, J. M., Hong, J., Brugnoli, R., Lepine, J. P., Bertsch, J., Alvarez, E. 2012. Regional differences in treatment response and three year course of schizophrenia across the world. *Journal of Psychiatric Research*, 46(7), 856–864. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.017>
182. Nyanyiwa, S., Peters, K. & Murphy, G. 2022. A scoping review: Treatment attitudes and adherence for adults with schizophrenia. *Journal of clinical nursing*, 10.1111/jocn.16219. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jocn.16219>
183. Oficiālās statistikas portāls. 2021. Iedzīvotāji pēc dzimuma un vecuma grupām reģionos, republikas pilsētās, novados, novadu pilsētās, pagastos, ciemos (atbilstoši robežām 2021. gada sākumā), apkaimēs un blīvi apdzīvotās teritorijās (eksperimentālā statistika) 2000 – 2021. Iegūts no [https://data.stat.gov.lv/pxweb/lv/OSP_PUB/START_POP_IR_IRD/RIG010/\[sk.25.12.2021.\]](https://data.stat.gov.lv/pxweb/lv/OSP_PUB/START_POP_IR_IRD/RIG010/[sk.25.12.2021.]).
184. Ohi, K., Shimada, T., Nitta, Y., Kihara, H., Okubo, H., Uehara, T. & Kawasaki, Y. 2016. Specific gene expression patterns of 108 schizophrenia-associated loci in cortex. *Schizophrenia Research*, 174(1–3), 35–38. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.032>
185. Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H.–U. & Jönsson, B. 2012. The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 19(1), 155–162. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x>
186. Peebo, K., Saluveer, E., Küünarpuu, H., Orgse, T. & Harro, J. 2021. First-episode psychosis integrative treatment: Estonian experience. *Nordic journal of psychiatry*, 1–8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1946139>
187. Penn, D. L., Waldheter, E. J., Perkins, D. O., Mueser, K. T. & Lieberman, J. A. 2005. Psychosocial treatment for first-episode psychosis: a research update. *The American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2220–2232. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2220>
188. Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kiesepä, T., Härkänen, T., Koskinen, S. & Lönnqvist, J. 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of general psychiatry*, 64(1), 19–28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
189. Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K. & Lieberman, J. A. 2005. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1785–1804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1785>

190. Petersen, L., Jeppesen, P., Thorup, A., Abel, M. B., Øhlenschlaeger, J., Christensen, T. Ø., Krarup, G., Jørgensen, P. & Nordentoft, M. 2005. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first-episode of psychotic illness. *BMJ (Clinical research ed.)*, 331(7517), 602. <https://doi.org/10.1136/bmj.38565.415000.E01>
191. Petrakis, M., Penno, S., Oxley, J., Bloom, H. & Castle, D. 2012. Early psychosis treatment in an integrated model within an adult mental health service. *European Psychiatry*, 27(7), 483–488. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.03.004>
192. Petrakis, Melissa, Hamilton, B., Penno, S., Selvendra, A., Laxton, S., Doidge, G., Castle, D. 2011. Fidelity to clinical guidelines using a care pathway in the treatment of first- episode psychosis. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 17(4), 722–728. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01548.x>
193. Pilling, S., Bebbington, P., Kuipers, E., Garety, P., Geddes, J., Orbach, G. & Morgan, C. 2002. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychological Medicine*, 32(5), 763–782. <https://doi.org/10.1017/s0033291702005895>
194. Pincus, H. A., Spaeth-Ruble, B. & Ramanuj, P. P. 2017. Bringing Recovery and Consumers' Views Into the Mainstream of Mental Health Quality Measurement. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 68(11), 1182–1184. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201600222>
195. Polderman, T. J. C., Benyamin, B., de Leeuw, C. A., Sullivan, P. F., van Bochoven, A., Visscher, P. M. & Posthuma, D. 2015. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature Genetics*, 47(7), 702–709. <https://doi.org/10.1038/ng.3285>
196. Preti, A., Meneghelli, A., Pisano, A. & Cocchi, A. 2009. Risk of suicide and suicidal ideation in psychosis: results from an Italian multi-modal pilot program on early intervention in psychosis. *Schizophrenia Research*, 113(2–3), 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.007>
197. Raballo, A., Poletti, M., Preti, A. & McGorry, P. 2020. Clinical high risk for psychosis in children and adolescents: A meta-analysis of transition prevalences. *Schizophrenia Research*, S0920-9964(20)30174-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.063>
198. Radua, J., Ramella-Cravaro, V., Ioannidis, J., Reichenberg, A., Phiphophthasane, N., Amir, T., Yenn Thoo, H., Oliver, D., Davies, C., Morgan, C., McGuire, P., Murray, R. M. & Fusar-Poli, P. 2018. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(1), 49–66. <https://doi.org/10.1002/wps.20490>
199. Rajkumar, R. P. 2014. Childhood attachment and schizophrenia: the “attachment-developmental-cognitive” (ADC) hypothesis. *Medical Hypotheses*, 83(3), 276–281. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.05.017>
200. Reading, B. & Birchwood, M. 2005. Early Intervention in Psychosis: Rationale and Evidence for Effectiveness. *Disease Management & Health Outcomes*, 13(1), 53–63. <https://doi.org/10.2165/00115677-200513010-00006>
201. Revier, C. J., Reininghaus, U., Dutta, R., Fearon, P., Murray, R. M., Doody, G. A., Croudace, T., Dazzan, P., Heslin, M., Onyejiaka, A., Kravariti, E., Lappin, J., Lomas, B., Kirkbride, J. B., Donoghue, K., Morgan, C. & Jones, P. B. 2015. Ten-Year Outcomes of First-Episode Psychoses in the MRC ÆSOP-10 Study. *The Journal of nervous and mental disease*, 203(5), 379–386. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000295>
202. Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Bilder, R., Goldman, R., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., Chakos, M., Mayerhoff, D. & Lieberman, J. A. 1999. Predictors of relapse following response from a first-episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of general psychiatry*, 56(3), 241–247. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.3.241>
203. Ruggeri, M. & Tansella, M. 2011. New perspectives in the psychotherapy of psychoses at onset: evidence, effectiveness, flexibility, and fidelity. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 20(2), 107–111. <https://doi.org/10.1017/s2045796011000357>

204. Ruggeri, M., Bonetto, C., Lasalvia, A., Fioritti, A., de Girolamo, G., Santonastaso, P., Pileggi, F., Neri, G., Ghigi, D., Giubilini, F., Miceli, M., Scarone, S., Cocchi, A., Torresani, S., Faravelli, C., Cremonese, C., Scocco, P., Leuci, E., Mazzi, F., Pratelli, M., GET UP Group. 2015. Feasibility and Effectiveness of a Multi-Element Psychosocial Intervention for First-Episode Psychosis: Results From the Cluster-Randomized Controlled GET UP PIANO Trial in a Catchment Area of 10 Million Inhabitants. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1192–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv058>
205. Rusaka, M. & Rancans, E. 2014a). A prospective follow-up study of first-episode acute transient psychotic disorder in Latvia. *Annals of General Psychiatry*, 13(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-13-4>
206. Rusaka, M. & Rancans, E. 2014b). First-episode acute and transient psychotic disorder in Latvia: A 6-year follow-up study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(1), 24–29. <https://doi.org/10.3109/08039488.2012.761726>
207. Rybakowski, J. K., Vansteelandt, K., Szafranski, T., Thys, E., Jarema, M., Wolfgang Fleischhacker, W., Kahn, R. S., Peuskens, J. & EUFEST Study Group. 2012. Treatment of depression in first-episode of schizophrenia: results from EUFEST. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(12), 875–882. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.001>
208. Sadock, B. J., Sadock, V. A. 2015. *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioural sciences/clinical psychiatry*; 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 300; 312–315; 318.
209. Slimību profilakses un kontroles centrs. 2017. Psihiskā veselība Latvijā 2016. g. Iegūts no <https://www.spkc.gov.lv/lv/psihiska-veseliba-0> [sk. 25.12.2021.].
210. Sado, M., Inagaki, A., Koreki, A., Knapp, M., Kissane, L. A., Mimura, M. & Yoshimura, K. 2013. The cost of schizophrenia in Japan. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 787–798. <https://doi.org/10.2147/NDT.S41632>
211. Santesteban-Echarri, O., Paino, M., Rice, S., González-Blanch, C., McGorry, P., Gleeson, J. & Alvarez-Jimenez, M. 2017. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clinical Psychology Review*, 58, 59–75. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.09.007>
212. Sanz, M., Constable, G., Lopez-Ibor, I., Kemp, R. & David, A. S. 1998. A comparative study of insight scales and their relationship to psychopathological and clinical variables. *Psychological medicine*, 28(2), 437–446. <https://doi.org/10.1017/s0033291797006296>
213. Saravanan, B., Jacob, K. S., Johnson, S., Prince, M., Bhugra, D. & David, A. S. 2010. Outcome of first-episode schizophrenia in India: longitudinal study of effect of insight and psychopathology. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 196(6), 454–459. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.068577>
214. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
215. Schmidt, S. J., Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K., Riecher-Rössler, A., van der Gaag, M., Meneghelli, A., Nordentoft, M., Marshall, M., Morrison, A., Raballo, A., Klosterkötter, J. & Ruhrmann, S. 2015. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 30(3), 388–404. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.013>
216. Schooler, N. R., Buchanan, R. W., Laughren, T., Leucht, S., Nasrallah, H. A., Potkin, S. G., Abi-Saab, D., Berardo, C. G., Bugarski-Kirola, D., Blaettler, T., Edgar, C. J., Nordstroem, A. L., O'Gorman, C. & Garibaldi, G. 2015. Defining therapeutic benefit for people with schizophrenia: focus on negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 162(1–3), 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.001>
217. Schubert, K. O. & Clark, S. R. 2015. The use of clinical and biological characteristics to predict outcome following First Episode Psychosis. <https://doi.org/10.1177/0004867414560650>

218. Schultze-Lutter, F., Rahman, J., Ruhrmann, S., Michel, C., Schimmelmann, B. G., Maier, W. & Klosterkötter, J. 2015. Duration of unspecific prodromal and clinical high risk states, and early help-seeking in first-admission psychosis patients. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 50(12), 1831–1841. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1093-3>
219. Simonsen, C., Faerden, A., Ueland, T., Vaskinn, A., Bjella, T., Andreassen, O., Romm, K. L. & Melle, I. 2018. Self-rated disability in first treated episode of psychosis: A 1-year follow-up study. *Comprehensive psychiatry*, 85, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.06.004>
220. Singh, S. P. & Fisher, H. L. 2005a). Early intervention in psychosis: obstacles and opportunities. *Advances in Psychiatric Treatment*, 11(1), 71–78. <https://doi.org/DOI: 10.1192/apt.11.1.71>
221. Singh, S. P., Cooper, J. E., Fisher, H. L., Tarrant, C. J., Lloyd, T., Banjo, J., Corfe, S. & Jones, P. 2005b). Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). *Schizophrenia Research*, 80(1), 117–130. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.04.018>
222. Singh, S. P. & Grange, T. 2006. Measuring pathways to care in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophrenia Research*, 81(1), 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.09.018>
223. Slimību profilakses un kontroles centrs. 2019. Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuriem diagnosticēti psihiski un uzvedības traucējumi, 2007–2017. gads; precizēts 19.05.2019. Pieejams pēc pieprasījuma.
224. Sönmez, N., Rössberg, J. I., Evensen, J., Barder, H. E., Haahr, U., Hegelstad, V., ... Simonsen, E. 2016. *Original Article Depressive symptoms in first-episode psychosis : a 10-year follow-up study, (June 2010)*, 2–9. <https://doi.org/10.1111/eip.12163>
225. Stahl, M. S. 2008. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical applications*. New York: Cambridge University Press. 247–301.
226. Startup, M., Jackson, M. C. & Bendix, S. 2002. The concurrent validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *The British journal of clinical psychology*, 41(Pt 4), 417–422. <https://doi.org/10.1348/014466502760387533>
227. Stentzel, U., van den Berg, N., Schulze, L. N., Schwaneberg, T., Radicke, F., Langosch, J. M., Freyberger, H. J., Hoffmann, W. & Grabe, H. J. 2018. Predictors of medication adherence among patients with severe psychiatric disorders: findings from the baseline assessment of a randomized controlled trial (Tecla). *BMC psychiatry*, 18(1), 155. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1737-4>
228. Strålin, P., Skott, M. & Cullberg, J. 2019. Early recovery and employment outcome 13 years after first episode psychosis. *Psychiatry Research*, 271, 374–380. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.013>
229. Subramaniam, M., Pek, E., Verma, S., Chan, Y. H. & Chong, S. A. 2007. Diagnostic stability 2 years after treatment initiation in the early psychosis intervention programme in Singapore. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(6), 495–500. <https://doi.org/10.1080/00048670701332276>
230. Syunyakov, T. S. 2021. ScienceDirect ScienceDirect Brain gyrification index in schizophrenia. Review, systematic review Brain gyrification index in schizophrenia (review, systematic review and Postproceedings of the 10th Annual International Conference on Biologically Inspired Cognitive). *Procedia Computer Science*, 190(2019), 825–837. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.06.097>
231. Tibber, M. S., Kirkbride, J. B., Joyce, E. M., Mutsatsa, S., Harrison, I., Barnes, T. & Huddy, V. 2018. The component structure of the scales for the assessment of positive and negative symptoms in first-episode psychosis and its dependence on variations in analytic methods. *Psychiatry Research*, 270, 869–879. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.046>
232. Thorup, A., Petersen, L., Jeppesen, P., Ohlenschlaeger, J., Christensen, T., Krarup, G., Jørgensen, P. & Nordentoft, M. 2005. Integrated treatment ameliorates negative symptoms in first-episode psychosis – results from the Danish OPUS trial. *Schizophrenia Research*, 79(1), 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.12.020>

233. Tiihonen, J., Haukka, J., Taylor, M., Haddad, P. M., Patel, M. X. & Korhonen, P. 2011. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 168(6), 603–609. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081224>
234. Van der Ven, E., Scodes, J., Basaraba, C., Pauselli, L., Mascayano, F., Nossel, I., Bello, I., Humensky, J., Susser, E., Wall, M. & Dixon, L. 2020. Trajectories of occupational and social functioning in people with recent-onset non-affective psychosis enrolled in specialized early intervention services across New York state. *Schizophrenia Research*, 222, 218–226. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.051>
235. Van der Werf, M., Hanssen, M., Köhler, S., Verkaaik, M., Verhey, F. R., RISE Investigators, van Winkel, R., van Os, J. & Allardyce, J. 2014. Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia. *Psychological medicine*, 44(1), 9–16. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002796>
236. Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveise, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J. & Bentall, R. P. 2012. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
237. Vázquez-Barquero, J. L., Cuesta, M. J., Herrera Castanedo, S., Lastra, I., Herrán, A. & Dunn, G. 1999. Cantabria first-episode schizophrenia study: three-year follow-up. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 174, 141–149. <https://doi.org/10.1192/bjp.174.2.141>
238. Veen, N. D., Selten, J.–P., Schols, D., Laan, W., Hoek, H. W., van der Tweel, I. & Kahn, R. S. 2004. Diagnostic stability in a Dutch psychosis incidence cohort. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 185, 460–464. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.6.460>
239. Ventriglio, A., Ricci, F., Magnifico, G., Chumakov, E., Torales, J., Watson, C., Bellomo, A. 2020. Psychosocial interventions in schizophrenia: Focus on guidelines. *The International Journal of Social Psychiatry*, 66(8), 735–747. <https://doi.org/10.1177/0020764020934827>
240. Ventura, J., Subotnik, K. L., Guzik, L. H., Helleman, G. S., Gitlin, M. J., Wood, R. C., & Nuechterlein, K. H. (2011). Remission and recovery during the first outpatient year of the early course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 132(1), 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.025>
241. Verma, Swapna, Poon, L. Y., Subramaniam, M., Abdin, E. & Chong, S. A. 2012a). The Singapore Early Psychosis Intervention Programme (EPIP): A programme evaluation. *Asian Journal of Psychiatry*, 5(1), 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.02.001>
242. Verma, S., Subramaniam, M., Abdin, E., Poon, L. Y. & Chong, S. A. 2012b). Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(4), 282–289. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01883.x>
243. Veselības un darbaspēju ekspertīzes ārstu valsts komisija. 2016. Pārskats 2016. Iegūts no <https://www.vdeavk.gov.lv/lv/media/145/download> [sk. 25.12.2021.].
244. Veselības ministrija. 2014. Informatīvais ziņojums “Sabiedrības veselības pamatnostādņu 2011.–2017. gadam īstenošanas vidusposma (2011.–2013. gadā) novērtējums”. Iegūts no <http://polsis.mk.gov.lv/documents/3768> [sk. 07.07.2016.].
245. Vickers, A. J. & Altman, D. G. 2001. Statistics notes: Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *BMJ (Clinical research ed.)*, 323(7321), 1123–1124. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7321.1123>
246. Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A. & Yang, J. 2017. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American Journal of Human Genetics*, 101(1), 5–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
247. Weinberg, S. M., Jenkins, E. A., Marazita, M. L. & Maher, B. S. 2007. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 89(1–3), 72–85. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.002>

248. Welham, J. L., Thomis, R. J. & McGrath, J. J. 2004. Age-at-first-registration for affective psychosis and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 849–853. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007137>
249. White, D. A., Luther, L., Bonfils, K. A. & Salyers, M. P. 2015a). Essential components of early intervention programs for psychosis: Available intervention services in the United States. *Schizophrenia Research*, 168(1–2), 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.020>
250. Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., Charlson, F. J., Norman, R. E., Flaxman, A. D., Johns, N., Burstein, R., Murray, C. J. & Vos, T. 2013. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England), 382(9904), 1575–1586. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61611-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6)
251. Whitehorn, D., Brown, J., Richard, J., Rui, Q. & Kopala, L. 2002. Multiple dimensions of recovery in early psychosis. *International Review of Psychiatry*, 14(4), 273–283. <https://doi.org/10.1080/0954026021000016914>
252. Whitford, T. J., Grieve, S. M., Farrow, T. F., Gomes, L., Brennan, J., Harris, A. W., Gordon, E. & Williams, L. M. 2006. Progressive grey matter atrophy over the first 2–3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. *NeuroImage*, 32(2), 511–519. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.041>
253. Whitty, P., Clarke, M., McTigue, O., Browne, S., Kamali, M., Larkin, C. & O’Callaghan, E. 2005. Diagnostic stability four years after a first-episode of psychosis. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 56(9), 1084–1088. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.56.9.1084>
254. Winkler, P., Broulíková, H. M., Kondrátová, L., Knapp, M., Arteel, P., Boyer, P., Galderisi, S., Karkkainen, H., Ieven, A., Mohr, P., Wasserman, D., Park, A. L., Tinelli, M. & Gaebel, W. 2018. Value of schizophrenia treatment II: Decision modelling for developing early detection and early intervention services in the Czech Republic. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 53, 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.06.008>
255. Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R. & Steinhausen, H. C. 2011. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655–679. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
256. Wong, G H Y, Hui, C. L. M., Chiu, C. P. Y., Lam, M. L. M., Chung, D. W. S., Tso, S., Chen, E. Y. H. 2008. Early Detection and intervention of psychosis in Hong Kong: experience of a population-based intervention programme. *Clinical Neuropsychiatry*. 5(6), 286–289.
257. Wong, G. H., Hui, C. L., Tang, J. Y., Chang, W. C., Chan, S. K., Xu, J. Q., Lin, J. J., Lai, D. C., Tam, W., Kok, J., Chung, D., Hung, S. F. & Chen, E. Y. 2012. Early intervention for psychotic disorders: Real-life implementation in Hong Kong. *Asian journal of psychiatry*, 5(1), 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.01.001>
258. World Health Organisation. 1993. The ICD–10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Iegūts no <https://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf> [sk. 25.12.2021.].
259. World Health Organization. 2013. “Mental Health action plan 2013–2020”, Geneva. Iegūts no <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506021> [sk. 25.12.2021.].
260. World Health Organisation. 2021. ICD–11 for Mortality and Morbidity Statistics. Iegūts no <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> [sk. 25.12.2021.].
261. Woods, S. W., Bearden, C. E., Sabb, F. W., Stone, W. S., Torous, J., Cornblatt, B. A., Perkins, D. O., Cadenhead, K. S., Addington, J., Powers, A. R., 3rd, Mathalon, D. H., Calkins, M. E., Wolf, D. H., Corcoran, C. M., Horton, L. E., Mittal, V. A., Schiffman, J., Ellman, L. M., Strauss, G. P., Mamah, D., ... Anticevic, A. 2021. Counterpoint. Early intervention for psychosis risk syndromes: Minimizing risk and maximizing benefit. *Schizophrenia Research*, 227, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.020>

262. Wright, N., Turkington, D., Owen, K., Davies, D., Jacobs, A., Hopton, J. 2014. Treating Psychosis: A Clinicians's Guide to Integrating Acceptance & Commitment Therapy, Compassion-Focused Therapy & Mindfulness Approaches within the Cognitive Behavioral Therapy Tradition. Oakland: New Harbinger publications. 4–38.
263. Xia, J., Merinder, L. B. & Belgamwar, M. R. 2011. Psychoeducation for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(6), CD002831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002831.pub2>
264. Zipursky, R. B., Odejayi, G., Agid, O. & Remington, G. 2020. You say “schizophrenia” and I say “psychosis”: Just tell me when I can come off this medication. *Schizophrenia Research*, 225, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.02.009>

Pateicības

Vislielāko pateicību vēlos vēltīt Dr. med. profesoram Elmāram Rancānam, kura vadībā ar izcili profesionāliem padomiem un neizsīkstošu iedrošinājumu tika pārvarēti sarežģījumi darba izstrādes procesā, ar prof. E. Rancāna atbalstu praktiskām idejām psihiatrijā tika dota iespēja īstenoties zinātniskā kontekstā.

Paldies Rīgas Stradiņa universitātes Doktorantūras nodaļai par doktorantūras studiju procesa organizēšanu, piedāvāto daudzpusīgo izglītību un resursiem, lai būtu iespējams apvienot klīnisko darbu ar zinātnisko darbību.

Paldies VSIA “Daugavpils psihoneiroloģiskā slimnīca” ārstu kolektīvam par neizmērojamo atbalstu un palīdzību LAT–AIP organizēšanā, paldies visiem nodaļu vadītājiem (īpaši Dr. V. Bodinam, Dr. I. Samulei, Dr. J. Zilei) par palīdzību pacientu psihoizglītošanā un iesaistīšanā LAT–AIP, paldies DPNS statistikas nodaļai par palīdzību datu vākšanas procesā. Īpašs paldies DPNS valdes priekšsēdētājam Sarmītei Ķikustei par nenovērtējamo atbalstu idejas īstenošanā un aktīvo līdzdalību LAT–AIP ieviešanā slimnīcas darbā. Paldies par enerģisko darbu LAT–AIP komandas veidošanā Dr. S. Čivčišai, Dr. K. Bezinai, Dr. K. Pavlovam, Dr. D. Kvartalovam un psiholoģei Annai Lesiņai. Paldies Dr. psych. Ilonai Kronei par atsaucību un praktisko palīdzību psiholoģisko intervenču izvēlē un pielāgošanā ikdienas darbam.

Paldies Nodarbinātības valsts aģentūrai, īpaši Vitālijam Filipskim, par aktīvu līdzdalību LAT–AIP norisē un nesavtīgu palīdzību konsultāciju nodrošināšanā.

Paldies Latvijas Psihiatru asociācijai, īpašs paldies Dr. Elmāram Tēraudam par vēlīto laiku, zināšanām un profesionāliem ieteikumiem darba norisē un sirsnīgo attieksmi manas personīgās izpratnes veidošanā par psihotiskajiem traucējumiem – to ārstēšanas iespējām un ierobežojumiem.

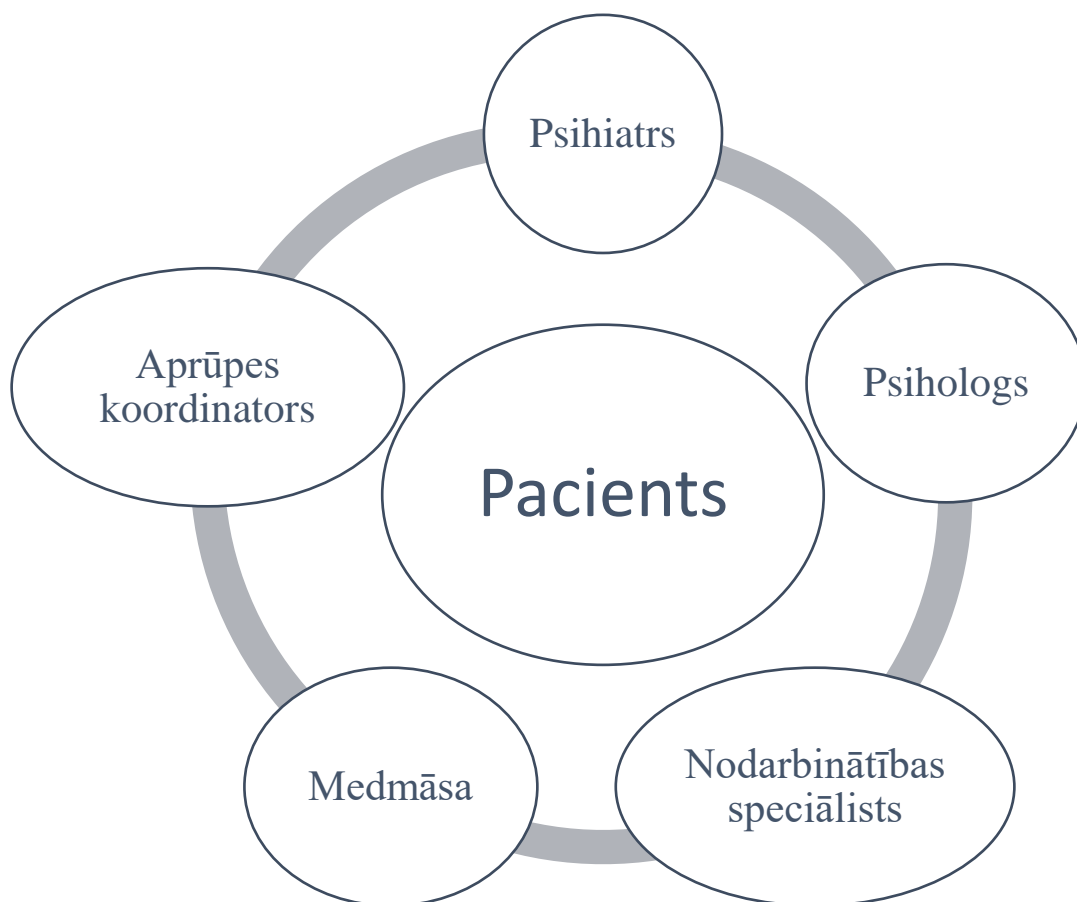
Paldies visiem ambulatorajiem psihietriem, kas palīdzēja datu vākšanas procesā, īpašs paldies Latgales reģiona ambulatorajiem psihietriem par sadarbību visa pētījuma laikā. Paldies manām kolēģēm Dr. Kristai Brūnai un Dr. Kristai Mizei par palīdzību saistībā ar darba zinātniskajām aktivitātēm un draudzīgu uzmundrinājumu.

Izsaku pateicību Renāram Ertam par palīdzību datu apstrādes procesā, iedziļināšanos darba būtībā un dalīšanos ar zināšanām statistikas jautājumos.

No sirds pateicos un vēlos izteikt apbrīnu savas ģimenes pacietībai un spējai motivēt mērķu sasniegšanā, īpašs paldies vīram par visu veidu atbalstu un uzstājīgo pārliecību, ka šis darbs man ir paveicams.

Pielikumi

**Latvijas Agrinās intervences programmas (LAT–AIP) komandas modelis,
pozīcijas un nostrādātās stundas**



LAT–AIP komandas pozīcijas un nedēļā nostrādātās stundas		
Pozīcija	Darba laiks	Papildu pieejamība
Aprūpes koordinators	08.00–16.30	Darba dienās līdz 20.00, sazinoties ar LAT–AIP mobilo telefonu
Psihiatrs	Vienu darba dienu nedēļā 08.00–16.30	Sazinoties ar aprūpes koordinators ārpuskārtas konsultācija sarežģījumu gadījumā 48 stundu laikā darba dienās
Psihologs	Vienu reizi nedēļā 4 stundas	Nav paredzēts
Medmāsa	Pēc nepieciešamības psihiatra darba laikā	Nav paredzēts
Nodarbinātības speciālists	Katru otro nedēļu 2 stundas	Nav paredzēts

Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas lēmums Nr. 114/21.12.2017

Promocijas darba autorei līdz 17.07.2020. uzvārds bija Bērze

Veidlapa Nr. E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS NR. 114 / 21.12.2017.

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel. 67061596

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Profesors Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Profesore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc.prof. Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc.prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Profesore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
6. Profesors Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc.prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs
8. Docente Iveta Jankovska	Dr.med.	
9. Docents Kristaps Cirčenis	Dr.med.	

Pieteikuma iesniedzējs:

Liene Bērze

Medicīnas fakultāte, Doktorantūras nodaļa

Pētījuma nosaukums:

"Agrīnas Intervences programmas adaptācija un klīniskās efektivitātes novērtējums šizofrēniskā spektra pacientiem Latvijas reģiona apstākļos"

Iesniegšanas datums:

15.12.2017.

Pētījuma protokols:

Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot pacientu/dalībnieku novērtēšanu ar atbilstošām skalām (instrumentiem), iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Personu (pacientu, dalībnieku) datu aizsardzība, informēta brīvprātīga piedalīšanās un konfidencialitāte ir ievērota un nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma ētikas prasībām.

Izskaidrošanas formulārs:

ir

Piekrīšana piedalīties pētījumā:

ir

Komitejas lēmums:

piekrist pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr. miss., prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums: 21.12.2017.

**Latvijas Agrinās intervences programmas (LAT–AIP) ārstēšanas plāns
(pielāgojams individuāli)**

Intervence / Mēneši	Psihiatrs	Psihoizglītošanas sesijas ar ģimeni	Psihologs	Nodarbinātības speciālists
1.	1x / 7 dienās 1x / 14 dienās	Pirmā sesija	–	–
2.	1x / 14 dienās 1x / 21 dienā	–	2x / 28 dienās	Pirmā konsultācija
3.	1x / 21 dienā 1x / 21 dienā	Otrā sesija	2x / 28 dienās	Otrā konsultācija
4.	1x / 28 dienās	Trešā sesija	2x / 28 dienās	Tikšanās NVA
5.	1x / 28 dienās	–	–	–
6.	1x / 28 dienās	Papildu sesija	Papildu sesija	–

**Latvijas Agrinās intervences programmas (LAT–AIP) psiholoģisko intervenču
piemērs sesijas struktūrām***

1. sesija
 - Iepazīstināšana ar psiholoģiskās intervences struktūru un mērķiem
 - Godīgu un atklātu terapeitisko attiecību nodibināšana
 - Ievads vērtībās balstītās darbībās
 - Apzinātības ķermeņa un elpošanas treniņi
2. sesija
 - Iesildīšanās uzdevums
 - Ievads psihotiskās pieredzes pieņemšanas konceptā
 - Individuālo emocionālo grūtību atzīšana un pielāgošanās mehānismu attīstība
 - Apzinātības elpošanas treniņi
 - Ārpusesiju aktivitāšu plānošanas uzdevums: vērtībās balstītas darbības un apzinātības trenēšana
3. sesija
 - Iesildīšanās uzdevums
 - Ķermeņa apzinātības un stiepšanās vingrinājumi
 - Ārpusesijas uzdevumu apskats
 - Vērtībās balstīto darbību individuālo šķēršļu identifikācija un pielāgošanās stratēģiju attīstība
 - Sociālo iemaņu attīstības treniņš
 - Apzinātības elpošanas treniņš
 - Ārpusesiju aktivitāšu plānošanas uzdevums: vērtībās balstītas darbības un apzinātības trenēšana
4. sesija
 - Iesildīšanās uzdevums
 - Apzinātības ēšanas uzdevums
 - Ārpusesijas uzdevumu apskats
 - Ievads īsos situācijas aprakstos, kas pielīdzināmi ar pacienta pieredzi un vērtībām
 - Personiskās pieredzes un vērtību pieņemšanas un saistību uzņemšanās spēcīgāšana
 - Sociālo iemaņu trenēšanas pārskats un alternatīvu risinājumu ieviešana
 - Apzinātības elpošanas treniņš
 - Ārpusesiju aktivitāšu plānošanas uzdevums: vērtībās balstītas darbības un apzinātības trenēšana
5. sesija
 - Iesildīšanās uzdevums
 - Apzinātības iešanas uzdevums
 - Ārpusesijas uzdevumu apskats
 - Mācīšanās un progresā apskats
 - Individuālo stipro pušu un vājību atpazīšana; pārvarēšanas stratēģiju attīstība
 - Apzinātības elpošanas treniņš
 - Ārpusesiju aktivitāšu plānošanas uzdevums: vērtībās balstītas darbības un apzinātības trenēšana

6. sesija

Iesildīšanās uzdevums

Apzinātības iešanas uzdevums

Ārpussesijas uzdevumu apskats

Mācīšanās un progresā apskats

Mērķu noteikšana nākotnes vērtībās balstītām darbībām

Atjaunināt pielāgošanās mehānismus un sociālās iemaņas

Apzinātības elpošanas uzdevums

Nobeiguma uzdevums

* Publicēts angļu valodā: Berze, L., Cīvcisa, S., Krone, I., Kvartalovs, D., Kikuste, S., Sapele, I., Lazovika, J. & Rancans, E. 2019. Implementing the Latvian Early Intervention Program (LAT-EIP) for Patients With Schizophrenia Spectrum First-Episode Psychosis: Study Protocol. *Frontiers in psychiatry*, 10, 829. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00829>

Promocijas darba klīniskās intervijas protokols (aizpilda intervijas veicējs – ārsts)



Klīniskās intervijas protokols

I Sociāli demogrāfiskais raksturojums

Iniciāli _____

Pacienta šifrs _____

Nodaļa _____

Datums _____

Vecums _____

Dzimums _____

Izglītība (gados) _____

Invaliditāte citu iemeslu dēļ _____

Nodarbinātības statuss, sfēra:

1. Algots darbs
2. Pašnodarbinātais
3. Skolēns / Students
4. Bezdarbnieks
5. Nestrādā citu iemeslu dēļ / invaliditāte

Ģimenes stāvoklis: ir attiecības; nav attiecības. Bērni ir / nav

Iepriekš vērsies ar sūdzībām par psihiskiem traucējumiem (saistībā ar pašreizējo stāvokli) pie:

1. Psihiatra
2. Ģimenes ārsta
3. Neurologa
4. Psihologa
5. Nav vērsies

Kas vēlējas, lai notiek pacienta stacionēšana (hospitalizācijas iniciators):

1. Pats
2. Ģimenes locekļi
3. Darba biedri / Draugi
4. Medicīnas darbinieki (citi)
5. Psihiatrs

Kā pacients tika nogādāts ārstniecības iestādē:

1. Pats
2. Ar ģimenes locekļiem
3. NMPD
4. NMPD un policija

Somatiskas saslimšanas _____

Diagnosticētas psihiskas saslimšanas _____

Diagnosticētas narkoloģiskas saslimšanas (psihotropo vielu lietošanas anamnēze) _____

Galvas traumas (to apraksts) _____

Ikdienā lietotie medikamenti _____

Psihiskas saslimšanas ģimenē _____

Pašnāvības mēģinājumi dzīves laikā pacientam _____

II Diagnozes kods pēc SSK-10 kritērijiem

_____ šifrs MS excel F23 vai F20 vai cits

III Psihopatoloģisko simptomu skalas**Šizofrēnijas pozitīvo simptomu izvērtēšanas skala (SAPS)***The Scale for the Assessment of Positive Symptoms*

SAPS codes: 0 = none / not at all, 1 = questionable, 2 = mild, 3 = moderate, 4 = marked,
5 = severe assessed / not assessed (9 = unknow / cannot be)

	0	1	2	3	4	5	9
1) Hallucinations							
Auditory hallucinations							
Voices commenting							
Voices conversing							
Somatic or tactile hallucinations							
Olfactory hallucinations							
Visual hallucinations							
Global rating of hallucinations							
2) Delusions							
Persecutory delusions							
Delusions of jealousy							
Delusions of guilt or sin							
Grandiose delusions							
Religious delusions							
Somatic delusions							
Delusions of reference							
Delusions of being controlled							
Delusions of mind reading							
Thought broadcasting							
Thought insertion							
Thought withdrawal							
Global rating of delusions							
3) Bizzare behaviour							
Clothing and appearance							
Social and sexual behaviour							
Aggressive and agitated behaviour							
Repetitive or stereotyped behaviour							
Global rating of bizzare behaviour							
4) Positive formal thought disorder							
Derailment							
Tangentiality							
Incoherence							
Illogicality							
Circumstantiality							
Pressure of speech							
Distractible speech							
Clanging							
Global rating of positive formal thought disorder							

*Negatīvo simptomu izvērtēšanas skala (SANS)**The Scale for the Assessment of Negative Symptoms*

SANS codes: 0 = none / not at all, 1 = questionable, 2 = mild, 3 = moderate, 4 = marked,
5 = severe assessed / not assessed (9 = unknow / cannot be)

	0	1	2	3	4	5	9
1) Affective flattening or blunting							
Unchanging facial expressions							
Decreased spontaneous movements							
Paucity of expressive gestures							
Poor eye contact							
Affective non-responsivity							
Lack of vocal inflections							
Global rating of affective flattening							
2) Alogia							
Poverty of speech							
Poverty of content of speech							
Blocking							
Increased latency of response							
Global rating alogia							
3) Avolition–Apathy							
Grooming and hygiene							
Impersistence at work or school							
Physical anergia							
Global rating of avolition–apathy							
4) Anhedonia – Asociality							
Recreational interests and activities							
Sexual interest and activity							
Ability to feel intimacy and closeness							
Relationships with friends and peers							
Global rating of anhedonia–asociality							
5) Attention							
Social inattentiveness							
Inattentiveness during mental status testing							
Global rating of attention							
Iegūtais kopējais punktu skaits skalā							
Punktu skaits globālajos novērtējumos (vidējais novērtējums katrā iedaļā)							
Šifrs excel							

Calgary depresijas skala pacientiem ar šizofrēniju (CDSS)*Calgary depression scale for schizizophrenia**(Skalas autoru publicēts latviešu valodas tulkojums)*

Intervētājam: uzdodiet pirmo jautājumu, kā tas ir uzrakstīts. Izmantojiet turpmākus jautājumus vai piemērus pēc saviem ieskatiem. Vērtējamais laika posms ir pagājušās divas nedēļas, ja vien jautājumā nav norādīts citādi. **N.B.:** pēdējais 9. jautājums ir balstīts uz novērojumiem visas intervijas laikā.

1. DEPRESIJA: kā jūs aprakstītu savu pagājušo divu nedēļu garastāvokli? Vai jūs pastāvīgi esat samērā priecīgs(-a) vai arī nesen bijis(-usi) ļoti depresīvs(-a) vai nomākts(-a)? Cik bieži pagājušo divu nedēļu laikā jūs katru dienu esat tāds bijis(-usi) (paša vārdiem)? Visu dienu?	
0. Nav novērota 1. Viegla – izrāda mazliet skumjas un grūtsirdību, kad tiek uzdoti jautājumi. 2. Vidēja – skaidri iezīmēts depresīvs noskaņojums, kas ilgst gandrīz pusi no laika pagājušās 2 nedēļās, raksturīgs ik dienas. 3. Smaga – ievērojami depresīvs noskaņojums, kas atkārtojas ik dienas, vairāk nekā pusi no tās, traucējot normālu motoro un sociālo funkcionēšanu.	Punkti
2. BEZCERĪBA: kādu jūs saskatāt savu nākotni? Vai jūs maz saskatāt savu nākotni? Vai dzīve šķiet samērā bezcerīga? Vai esat zaudējis(-usi) cerību, vai arī arvien šķiet, ka ir vērts mēģināt?	
0. Nav novērota 1. Viegla – pagājušo 2 nedēļu laikā ir juties(-usies) bezcerīgi laiku pa laikam, bet arvien ir zināmas cerības par nākotni. 2. Vidēja – pastāvīga, vidēja bezcerības izjūta pagājušo 2 nedēļu laikā. Var tikt pārliecināts(-a) piekrist iespējai, ka dzīve ir labāka. 3. Smaga – pastāvīga un sarūgtinoša bezcerības izjūta.	Punkti
3. NEGATĪVS PAŠNOVĒRTĒJUMS: kāds ir jūsu viedoklis par sevi, salīdzinot ar citiem cilvēkiem? Vai jūtaties labāks(-a), ne tik labs(-a) vai aptuveni vienādi ar citiem? Vai jūtaties mazvērtīgāks(-a) vai pat nevērtīgs(-a)?	
0. Nav novērots 1. Viegla – zināma mazvērtības izjūta. Nesasniedz bezvērtības izjūtu. 2. Vidēja – pacients jūtas bezvērtīgs, bet mazāk nekā 50 % no kopējā laika. 3. Smaga – pacients jūtas bezvērtīgs vairāk nekā 50 % no kopējā laika. Pacients var tikt pārliecināts(-a), ka viņa / viņas pašcieņa nav tik zema.	Punkti
4. PAŠAPSŪDZĪBAS IDEJAS VAI PATOLOĢISKA NEVEIKLĪBAS IZJŪTA: vai jums ir izjūta, ka tiek vainots(-a) par kaut ko vai pat jums tiek izteikti nepamatoti pārmēti? Par ko? (Neietveriet pamatotu vainu vai pamatoti izteiktus pārmētus. Izslēdziet ar vainu saistītos maldīgos priekšstatus.)	
0. Nav novērota 1. Viegla – pacients jūtas, ka tiek vainots, bet netiek izteikti pārmēti retāk kā 50 % no kopējā laika. 2. Vidēja – pastāvīga izjūta, ka tiek vainots(-a) un / vai dažkārt ir izjūta, ka tiek izteikti pārmēti. 3. Smaga – pastāvīga izjūta, ka tiek izteikti pārmēti. Tomēr, kad tiek pārliecināts(-a), aptver, ka tā nav.	Punkti
5. PATOLOĢISKA VAINAS IZJŪTA: vai jums ir tendence sevi vainot par nelielām kļūdām, ko jūs varētu būt izdarījis(-usi) pagātnē? Vai domājat, ka jūs esat pelnījis(-usi) būt tik noraidījis(-usies) par to?	
0. Nav novērota 1. Viegla – pacients dažreiz jūtas pārāk vainīgs par nenozīmīgām kļūdām, bet retāk nekā 50 % no kopējā laika. 2. Vidēja – pacients parasti (biežāk nekā 50 % laika) jūtas vainīgs par pagātnes darbībām, kuru nozīmību pārspīlē. 3. Smaga – pacients parasti jūtas tā, it kā tiek vainots par visu, kas noticis nepareizi, pat ja viņš / viņa nav vainīgs(-a).	Punkti

6. RĪTA DEPRESIJA: vai tad, kad pagājušo 2 nedēļu laikā esat juties(-usies) nomākts(-a), esat ievērojis(-usi), ka depresija ir spēcīgāka kādā noteiktā diennakts laikā?	
0. Nav novērota. Depresijas nav. 1. Viegla – depresija pastāv, bet nav variāciju dienas laikā. 2. Vidēja – depresija spontāni minēta kā spēcīgāka dienas pirmajā pusē. 3. Smaga – depresija ir ievērojami spēcīgāka dienas pirmajā pusē, ar funkcionēšanas pasliktināšanos, kas uzlabojas dienas otrajā pusē.	Punkti
7. AGRA PAMOŠANĀS: vai jūs mostaties agrāk no rīta nekā parasti? Cik reizi nedēļā tā ar jums ir noticis?	
0. Nav novērota. Agra pamošanās netiek novērota. 1. Viegla – dažreiz (līdz 2 reizēm nedēļas laikā) pamostas 1 stundu agrāk vai vēl agrāk, nekā mostas parasti vai kā ir uzstādīts modinātājs. 2. Vidēja – bieži pamostas agri (līdz 5 reizēm nedēļas laikā) 1 stundu agrāk vai vēl agrāk nekā parasti vai kā ir uzstādīts modinātājs. 3. Smaga – ik dienas pamostas stundu agrāk vai vēl agrāk pirms parastā laika.	Punkti
8. PAŠNĀVĪBA: vai esat jutis(-usi), ka nav vērts dzīvot? Vai esat kādreiz juties, ka viss būtu jābeidz? Ko jūs domājat, jūs varētu darīt? Vai jūs patiesi to arī mēģinājat?	
0. Nav novērota 1. Viegla – bieži rodas domas, ka labāk būt mirušam, vai dažreiz rodas domas par pašnāvību. 2. Vidēja – piesardzīgi apsvēris(-usi) pašnāvību kā plānu, bet nav to mēģinājis(-usi). 3. Smaga – pašnāvības mēģinājums acīmredzot plānots beigties ar nāvi (piem., nejauša atklāšana vai neefektīvi līdzekļi).	Punkti
9. NOVĒROTA DEPRESIJA: vērtējums pamatojas uz intervētāja novērojumiem visas intervijas laikā. Jautājums “vai jūs jutāties tā, ka vēlaties raudāt?”, izmantots attiecīgos intervijas brīžos, varētu sniegt šim novērtējumam noderīgu informāciju.	
0. Nav novērota 1. Viegla – pacients šķiet skumjš un sērīgs pat tajās intervijas daļās, kas ietver emocionāli neitrālu diskusiju. 2. Vidēja – pacients ir skumjš un sērīgs visas intervijas laikā ar grūtsirdīgu, monotonu balsu toni un dažreiz raudulīgs vai tuvu asarām. 3. Smaga – pacients šņukst nepatīkamu tematu laikā, bieži dziļi nopūšas un atklāti raud vai pastāvīgi ir sastingušā ciešanu stāvoklī, ja intervētājs ir pārliecināts, ka šāds stāvoklis pastāv.	Punkti
Kopējais punktu skaits:	

Kritikas par savu slimību izvērtēšanas skala – izvērstā versija (SAI-E)

The Schedule of Assessment of Insight-Expanded version

SAI-E codes: 0 = Never; 1 = Sometimes; 2 = Often; 3 = Report as pathological;

4 = Report as part of illness

	00	11	22	23	44
1. Awareness of emotional / psychological changes					
2. Awareness of having “something wrong”, a condition					
3. Attribution of one’s condition to a mental disorder					
4. Patient’s account for his own condition / illness / disorder					
5. Awareness of consequences of one’s condition					
6. Recognition of the need of treatment					
7. Awareness of mental symptoms					
8. Attribution of symptoms to a mental disorder					
9. Hypothetical contradiction item					
10. Treatment acceptance (including passive acceptance)					
11. Spontaneous request for treatment					

SAI-E punktu skaits kopā: _____

*Globālās funkcionēšanas izvērtēšanas skala (GAF)**Global Assessment of Functioning (GAF) Scale*

Consider psychological, social, and occupational functioning on a hypothetical continuum of mental health-illness. Do not include impairment in functioning due to physical (or environmental) limitations

Excel (rangs)	CODE	
10	100–91	Superior functioning in a wide range of activities, life's problems never seem to get out of hand, is sought out by others because of his or her many positive qualities. No symptoms.
9	90–81	Absent or minimal symptoms (e.g., mild anxiety before an exam), good functioning in all areas, interested and involved in a wide range of activities. socially effective, generally satisfied with life, no more than everyday problems or concerns (e.g. an occasional argument with family members).
8	80–71	If symptoms are present, they are transient and expectable reactions to psychosocial stressors (e.g., difficulty concentrating after family argument); no more than slight impairment in social, occupational or school functioning (e.g., temporarily failing behind in schoolwork).
7	70–61	Some mild symptoms (e.g. depressed mood and mild insomnia) OR some difficulty in social, occupational, or school functioning (e.g., occasional truancy, or theft within the household), but generally functioning pretty well, has some meaningful interpersonal relationships.
6	60–51	Moderate symptoms (e.g., flat affect and circumstantial speech, occasional panic attacks) OR moderate difficulty in social, occupational, or school functioning (e.g.. few friends, conflicts with peers or co-workers).
5	50–41	Serious symptoms (e.g.. suicidal ideation, severe obsessional rituals, frequent shoplifting) OR any serious impairment in social, occupational, or school functioning (e.g., no friends, unable to keep a job).
4	40–31	Some impairment in reality testing or communication (e.g., speech is at times illogical, obscure, or irrelevant) OR major impairment in several areas, such as work or school, family relations, judgment, thinking, or mood (e.g., depressed man avoids friends, neglects family, and is unable to work; child frequently beats up younger children, is defiant at home, and is failing at school).
3	30–21	Behavior is considerably influenced by delusions or hallucinations OR serious impairment in communication or judgment (e.g., sometimes incoherent, acts grossly inappropriately, suicidal preoccupation) OR inability to function in almost all areas (e.g., stays in bed all day; no job, home, or friends).
2	20–11	Some danger of hurting self or others (e.g., suicide attempts without clear expectation of death; frequently violent; manic excitement) OR occasionally fails to maintain minimal personal hygiene (e.g., smears feces) OR gross impairment in communication (e.g., largely incoherent or mute).
1	10–1	Persistent danger of severely hurting self or others (e.g., recurrent violence) OR persistent inability to maintain minimal personal hygiene OR serious suicidal act with clear expectation of death.
Excel šifrs (rangs)		

*Nottingham Onset Schedule: NOS–DUP**Notingemas slimības sākuma noteikšanas sistēma: Neārstētas psihozes ilguma versija*

	Code	Source of information	Notes
Prodrome manifestation starting date (Onset of Prodome)	OP		
Date of first Psychotic symptom (Onset of Psychosis)	FPS		
Transition: Date of diagnosis of Psychosis from medical records	T		
Date of start of antipsychotics	DD		

Neārstētas slimības ilgums (NSI) = OP līdz DD = _____ mēneši

Neārstētas psihozes ilgums (NPI) = FPS līdz DD = _____ nedēļas

**Atļauja izmantot *Schedule of Assessment of Insight Expanded version (SAI-E)*
pacientu izpratnes par savu slimību noteikšanai**

Liene Sīle
Doctoral studies
Rīgas Stradiņš University

Permission to use the Schedule of Assessment of Insight- expanded version (SAI-E)

Professor Anthony S David S as Author of the "Schedule of Assessment of Insight- expanded version (SAI-E)" hereby grant permission to Mrs. Liene Sīle, MD, a Doctoral student at RSU, to use the SAI-E scale for her research purposes in frame of conducting the research work (2016-2019) "Adaptation and evaluation of first Early intervention programme in Latvia".

Agreed and accepted:



Prof. Anthony S David

12th February 2022

Atļauja izmantot *Nottingham Onset Schedule*, nosakot neārstētas slimības ilgumu un neārstētas psihozes ilgumu



WARWICK
THE UNIVERSITY OF WARWICK

Liene Sile
Doctoral studies
Rigas Stradins University

20 December 2021

Re: Permission to use the Nottingham Onset Schedule (NOS)- version of Duration of untreated psychosis (DUP)

Professor Swaran P Singh, on behalf of Singh et al., as "copyright holder" of the "Nottingham Onset Schedule (NOS)- version of Duration of untreated psychosis (DUP)" hereby grant permission to Mrs. Liene Sile, MD, a Doctoral student at RSU, to use the NOS-DUP scale for her research purposes in frame of conducting the research work (2016-2019) "Adaptation and evaluation of first Early intervention programme in Latvia".

Agreed and accepted:

Professor Swaran P Singh

Director, Centre for Mental Health and Wellbeing Research; Head, Mental Health and Wellbeing;
Honorary Consultant Psychiatrist, Coventry & Warwickshire Partnership Trust
Associate Medical Director, Research and Innovation, Coventry & Warwickshire Partnership Trust
Adjunct Professor, Faculty of Medicine, Aalborg University, Denmark

Medical School
University of Warwick
Coventry CV4 7AL UK
T +44 (0)24 76574530
www.warwick.ac.uk

Latvijas Agrinās intervences programmas (LAT-AIP) veikto intervenču attiecība pret maksimāli plānoto (izdarītais n / plānotais n), neiekļaujot intervences, no kurām pacients atteicās

Pacienta šifrs (n = 27)	Psihiatrs	Psihologs	Ģimenes izglītošana	Nodarbinātības speciālists
DOK-1	10/10	6/6	3/3	2/2
DOK-2	10/10	4/6	3/3	2/2
DOK-3	10/10	2/6	3/3	1/2
DOK-6	5/10	Atteicās	3/3	Atteicās
DOK-7	10/10	6/6	3/3	2/2
DOK-12	9/10	6/6	3/3	2/2
DOK-13	10/10	6/6	2/3	2/2
DOK-14	5/10	2/6	1/3	2/2
DOK-15	10/10	6/6	3/3	2/2
DOK-16	5/10	4/6	1/3	2/2
DOK-17	10/10	6/6	2/3	Atteicās
DOK-18	10/10	2/6	2/3	1/2
DOK-19	5/10	1/6	2/3	Atteicās
DOK-20	5/10	2/6	3/3	Atteicās
DOK-21	5/10	0/6	2/3	Mācās
DOK-22	10/10	3/6	3/3	2/2
DOK-23	8/10	4/6	1/3	Strādā
DOK-24	10/10	Atteicās	3/3	Atteicās
DOK-25	5/10	Atteicās	1/3	2/2
DOK-26	9/10	4/6	1/3	2/2
DOK-28	5/10	Atteicās	3/3	2/2
DOK-29	1/10	Atteicās	3/3	Strādā
DOK-30	5/10	4/6	3/3	Atteicās
DOK-31	10/10	6/6	3/3	Strādā
DOK-32	8/10	6/6	3/3	2/2
DOK-33	5/10	3/6	3/3	Mācās
DOK-34	5/10	4/6	2/3	Strādā
Kopā	204/270 (75,5 %)	87/132 (65,9 %)	65/81 (80,2 %)	28/30 (93,3 %)