

# Esmase skisofreenia farmakoteraapia Eestis: võrdlus kohaliku ja rahvusvaheliste ravijuhistega

Jana Lass<sup>1</sup>, Agnes Männik<sup>2</sup>, Simon Bell<sup>3</sup> –

<sup>1</sup>TÜ Kliinikumi Ühendapteek, <sup>2</sup>Tartu Ülikooli farmaatsia instituut, <sup>3</sup>Helsingi Ülikool

**Võttesõnad:** skisofreenia, farmakoteraapia, ravijuhised, polüteraapia

**Psühhooside farmakoteraapia ja ravijuhised on eri riikides erinevad. Uuringu eesmärgiks oli analüüsida ja kirjeldada esmaste skisofreeniaepisoodide farmakoteraapiat Eestis. Töös analüüsiti septembrist 2005 kuni septembrini 2006 Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja TÜ Kliinikumi psühhiaatrikliinikutesse hospitaliseeritud skisofreenia ja skisotüüpse häirega patsientide farmakoteraapiat. Vaadeldi manustatud ravimite annuseid, antipsühhootikumide polüteraapia esinemise sagedust ning atüüpiliste ja konventsionaalsete antipsühhootikumide määramise sagedust. Tulemusi võrreldi kohalike ja rahvusvaheliste ravijuhistega. Esmase skisofreenia farmakoteraapia Eestis on suures osas vastavuses Eesti ja rahvusvaheliste ravijuhistega, kuid sageli kasutati konventsionaalseid antipsühhootikume ja levinud oli polüteraapia antipsühhootikumidega. Tõenduspõhise farmakoteraapia soodustamiseks oleks otstarbekas ajakohastada Eesti ravijuhiseid.**

Psühhooside ravis on viimastel aastakümnetel toimunud suuri muutusi: rohkem on tea-

da psühhofarmakoloogiast ning kasutusele on võetud uus ravimirühm – atüüpilised antipsühhootikumid (1). Antipsühhootikumid on esmavaliku ravimid esmaste psühhoosiepisoodide korral. Ravi peaks alustama võimalikult ruttu, kuna antipsühhootikumid on esmaste psühhooside ravis kõige tõhusamad esimese 5 aasta jooksul pärast haiguse avaldumist (2, 3). Varane ravi võib ennetada või aeglustada ka neurokognitiivse funktsiooni halvenemist (4).

Mitmetel riikidel on psühhooside ravijuhendid (5–7). Eesti Psühhiaatri Seltsi skisofreenia ravijuhis (8) on avaldatud 2000. aastal ja selle koostamisel on lähtutud Kanada Psühhiaatri Assotsiatsiooni ravijuhendist. Vaatamata ravijuhiste olemasolule on nende järgimine enamasti keskpärane (9–13).

Uuringud on näidanud erinevusi psühhooside farmakoteraapias eri riikides ning seda on osaliselt põhjendatud ka teatavate erinevuste olemasoluga ravijuhistes (14, 15). Ravijuhiste järgimist on hinnatud, vaadeldes manustatud ravimite annuseid (11–13), antipsühhootikumide polüteraapia kasutamise sagedust (11, 14, 16–27) ja konventsionaalsete *versus* atüüpiliste antipsühhootikumide kasutust (28). Liiga suurte annuste kasutamine võib suurendada kõrvaltoimete esinemist ilma suurema kliinilise efektita (29). Konventsionaalsed antipsühhootikumid võivad võrreldes atüüpiliste antipsühhootikumidega põhjustada sagedamini ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid, tõsta prolaktiinitaset ning neil on tugevam antikolinergiline ning antiadrenergiline toime (2).

Mitme antipsühhootikumi samaaegset kasutamist ehk polüteraapiat seostatakse suurema kõrvaltoimete tekke riski, ravimiravimi koostoimete, keeva ravisoostumuse, suuremate ravikulude ning suremusega (21, 30–33). Antipsühhootikumide polüteraapia määr on olnud eri riikides ja eri raviasutustes erinev (20, 24, 34).

Vähestes uuringutes on varem analüüsitut või kirjeldatud esmaste psühhooside farmakoterapiat endise Nõukogude Liidu riikides (14). Pärast iseseisvumist 1991. a augustis on Eesti tervishoiusüsteem oluliselt muutunud (35). Paranenud on antipsühhootikumide kättesaadavus ja rehabilitatsiooniprogrammide hulk (36). Siiski on vähe teada esmaste psühhoosiepisoodide farmakoterapia kohta Eestis. Selle uuringu **eesmärk** oli analüüsida ja kirjeldada esmaste psühhooside farmakoterapiat Eestis võrreldes kohaliku ja rahvusvaheliste ravijuhistega.

#### UURIMISMEETOD

Uuring tehti Põhja-Eesti Regionaalhaiglas (PERH) ja Tartu Ülikooli Kliinikumis (TÜK). 2005. a detsembri seisuga oli PERHi psühhiaatriakliinikus 210 voodikohta ja 40 psühhiaatrit ning kliinikumis 86 voodikohta ja 28 psühhiaatrit. Sotsiaalministeeriumi andmetel oli Eestis 2006. aastal 130 (63 meest, 67 naist) esmast skisofreenia, skisotüüpse või luululise häire juhtu 100 000 inimese kohta. 2007. a jaanuaris vaadati läbi kõigi PERHi ja TÜK psühhiaatriakliinikusse ajavahemikus septembrist 2005 kuni septembrini 2006 hospitaliseeritud patsientide haiguslood. Uuringu ajaks olid kõik patsiendid haiglast lahkunud. Uuringuks saadi Tallinna meditsiinieetika komitee luba.

#### UURINGUSSE KAASAMINE

Uuringusse kaasamise kriteeriumid: dokumenteeritud skisofreenia, skisotüüpse või luululise häire diagnoos (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni ICD-10 järgi); hospitaliseerimise aeg vähemalt 7 päeva; vanus hospitaliseerimise hetkel 18 kuni 69 aastat.

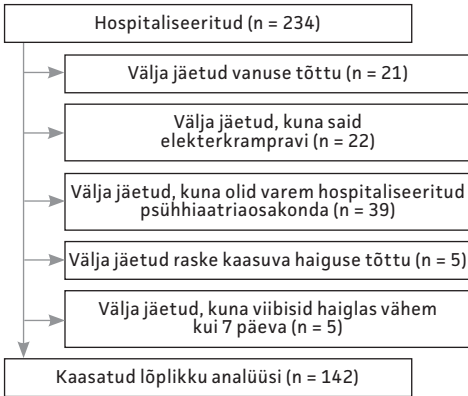
Uuringust väljajätmise kriteeriumid: patsient oli varem hospitaliseeritud psühhiaatrilise haigusega (dokumenteeritud haigusloos); raske kaasuv haigus (epilepsia, neeru- või maksahaigus); elekterkrampravi; varasem ravi antipsühhootikumidega hospitaliseerimise hetkel. Need patsiendid jäeti uuringust välja, sest eelmainitud asjaolud võivad mõjutada ravimite ja annuste valikut.

#### ANDMETÖÖTLUS

Vaadeldi manustatud antipsühhootikumide valikut, antipsühhootikumide polüteraapiat, tegelikke ööpäevaseid annused (*prescribed daily doses*, PDD) ja antipsühhootikumide annuseid. PDD defineeriti kui keskmine ööpäevane antipsühhootikumi annus, mis on määratud konkreetsele patsiendile (14). PDD arvatati eraldi igale toimeainele ja ravimivormile (suu kaudu ja lihasesiseselt manustatavatele ja depoovormidele). Ööpäevaste annuste summa jagati päevade arvuga, mil ravimit patsiendile manustati. Depoovormide PDD arvatati, jagades manustatud annuse päevade arvuga kuni järgmise manustamiseni.

Antipsühhootikumide polüteraapia on defineeritud kui samaaegne ravi 2 või enama antipsühhootikumiga kolmel või enamal ravipäeval (14). Antipsühhootikumide polüteraapia kestus arvatati igale patsiendile protsendina tema kõigist ravipäevadest. Kuigi kaks varasemat uuringut ei kaasanud antipsühhootikumi polüteraapia määra arutamisel madala potentsusega konventsionaalseid antipsühhootikume, mida määrati sedatiivsel eesmärgil (21, 23), kaasati need ravimid siiski sellesse uuringusse, kuna ravijuhised sellist tegevust ei soovita (2).

Antipsühhootikumide suures annuses kasutamiseks peeti juhtusid, kui ööpäeva jooksul kasutatud antipsühhootikumi annus ületas ravimiomaduste kokkuvõttes lubatud maksimaalset ööpäevast annust (38) või kui kahe või enama antipsühhootikumi kumulatiivne annus ületas lubatud maksimaal-



Joonis 1. Patsientide kaasamine uuringusse.

Tabel 1. Patsientide andmed (n = 142)

Sugu (mehed/naised)	62/80
Vanus (keskmine, standardhälve)	36,0 (14,2)
Kehamassi indeks (keskmine, standardhälve)	23,5 (4,2)
Haiglas viibimise aeg (keskmine, standardhälve)	
kõigil	29,3 (17,6)
meestel	31,5 (19,8)
naistel	27,6 (15,6)
Diagnoosid	
F20 (skisofreenia)	26
F21 (skisotüüpne häire)	3
F22 (püsiv luululine häire)	17
F23 (äge ja mööduv psühhootiline häire)	80
F25 (skisoafektiivne häire)	11
F28 (muu mitteorgaaniline psühhootiline häire)	3
F29 (täpsustamata mitteorgaaniline psühhooos)	2

set ööpäevast annust. Antipsühhootikumi koguanus arvutati, kasutades Kuningliku Psühhiaatrite Seltsi soovitatud protsendimeetodit (39). Iga antipsühhootikumi annus arvutati ümber protsendiks maksimaalsest lubatud ööpäevasest annusest ja protsendid liideti. Summat üle 100% peeti üleannustamiseks. Seda meetodit on kasutanud ka teised uurijad (17, 40).

**TULEMUSED**

PERH ja TÜK psühhiaatrikliinikusse hospitaliseeriti 2005. a septembrist kuni 2006. a septembrini 234 esmase skisofreenia või skisotüüpse häire diagnoosiga patsienti. Neist 142 kaasati lõplikku analüüsi (vt jn 1). 113 patsienti oli hospitaliseeritud PERHi

ja 29 TÜKi. 62 patsienti olid mehed, keskmine kehamassi indeks oli 23,5 (vt tabel 1). Keskmine vanus meestel oli 30,3 ja naistel 40,4 aastat. 55% patsientidest olid hospitaliseerimise hetkel nooremad kui 35aastased ja 6% olid vanemad kui 60 aastat.

Uuringuperioodi jooksul kasutati vähemalt 3 patsiendi ravimiseks 10 erinevat antipsühhootikumi (vt tabel 2).

Antipsühhootikumide PDDd ei ületanud enamasti soovitatud ööpäevast annust, kuid 9 patsienti sai suuremat antipsühhootikumi annust kui Eesti ravimiomaduste kokkuvõttes lubatud. 14 patsienti sai polüteraapiat antipsühhootikumidega ja 2 patsiendil ületas antipsühhootikumide koguanus maksimaa-

Tabel 2. Antipsühhootikumide ööpäevased kasutatud annused (PDD)

Ravim	Ravimvorm	Patsientide arv	PDD (mg)	Maksimaalsed soovitatavad ööpäevased annused (mg)	
				SPC	BNF
Haloperidool	suukaudne	19	4,1	60	30
Haloperidool	süsteravim	6	6,3	60	18
Tsüklopentiksool	süsteravim	5	56	400/2–4 nädala järel	400/2–4 nädala järel
Kloorpromasiin	suukaudne	13	80,2	800	1000
Kloorpromasiin	süsteravim	21	105,8	800	–
Risperidoon	suukaudne	92	2,7	16	16
Olansapiin	suukaudne	43	12,9	20	20
Olansapiin	süsteravim	5	12	20	20
Kvetiapiin	suukaudne	24	412,9	750	750
Amisulpriid	suukaudne	7	499,1	1200	1200

PDD = ööpäevane kasutatud annus; SPC = ravimiomaduste kokkuvõte; BNF = British National Formulary

**Tabel 3.** Kasutatud ööpäevased annused (PDD) ja maksimaalne ööpäevane annus antipsühhootikumide polüteraapiat saanud patsientidel (n = 14)

Patsient	PDD	Koguannus (%)	Polüteraapia kes- tus (päevades)	Haiglas viibimise aeg (päevades)
1	Haloperidool 1,5 mg ja levomepromasiin 5 mg	3	5	17
2	Haloperidool 4,4 mg ja kloorpromasiin 25 mg	9,8	23	23
3	Haloperidool 6 mg ja kloorpromasiin 75 mg	13,5	3	35
	Kloorpromasiin 75 mg ja olansapiin 20 mg	113,5	4	
4	Haloperidool 1,1 mg ja melperoon 25 mg	4,9	11	20
	Haloperidool 1,2 mg ja kloorpromasiin 25 mg	4,5	9	
5	Kloorpromasiin 100 mg ja risperidoon 4 mg	35	17	18
6	Kloorpromasiin 44 mg ja olansapiin 8,75 mg	48,2	4	14
7	Kloorpromasiin 150 mg ja olansapiin 10 mg	65	17	29
	Haloperidool 1,3 mg ja kloorpromasiin 200 mg	22,2	7	
8	Kloorpromasiin 100 mg ja olansapiin 10 mg	60	21	35
	Kloorpromasiin 97 mg ja risperidoon 4,25 mg	36,3	8	
9	Risperidoon 3,6 mg ja flupentiksool 1,43 mg	30,4	14	94
10	Risperidoon 1 mg ja kvetiapiin 183 mg	30,7	3	32
11	Risperidoon 1,4 mg ja kvetiapiin 360 mg	56,8	5	41
12	Tsüklopentiksool 14 mg ja olansapiin 20 mg	149	4	7
13	Olansapiin 7,5 mg ja amisulpriid 308 mg	63,2	12	62
	Amisulpriid 500 mg ja aripiprasool 7,5 mg	66,7	13	
14	Haloperidool 5,6 mg ja kloorpromasiin 96 mg	18,9	23	23

Iset lubatud annust (vt tabel 3). Keskmise antipsühhootikumi-polüteraapiat saanud patsientide vanus oli 43,2 a (vahemikus 18–69 a).

#### ARUTELU

Vaatamata uute antipsühhootikumide liisandumisele olid kaks viiest enim kasutatud antipsühhootikumist 2005. ja 2006. aastal samad, mida kasutati TÜK psühhiaatriaosakonnas 1992. aastal skisofreenia raviks (14). 1992. aastal kasutati TÜKis kõige sagedamini haloperidooli, kloorpromasiini, tioridasiini, trifluoperasiini ja flufenasiini. Konventsionaalsete antipsühhootikumide kasutamine esmase skisofreenia ravis on vastavuses Eesti ravijuhistega, kuid pole vastavuses rahvusvaheliste ravijuhistega, mis soovivad sellel puhul kasutada atüüpilisi antipsühhootikume (vt tabel 4) (5–7).

Antipsühhootikumide polüteraapia esinemissagedus oli meie uuringus väiksem kui enamikus avaldatud uuringutes, kus polüteraapia esinemissagedus oli 6,4% kuni 5,7% (17, 23, 27, 41, 42). Samas, enamikus neist uuringutest on vaadeldud kroonilise või raviresistentse skisofreeniaga patsientide ravi. Selle uuringu autorid pole teadlikud teistest uuringutest, kus oleks hinnatud antipsühhootikumide polüteraapia esinemissagedust

esimise skisofreenia diagnoosiga patsientidel. Antipsühhootikumide polüteraapiat on seostatud arstide skeptilise suhtumisega ravialgoritmidesse, patsiendi kliinilise seisundiga (28) ja monoteraapia ebaefektiivsusega (40). Kuigi polüteraapia võib esineda antipsühhootikumide vahetamise perioodil (ristitiitrimine), on see enamasti teadlik ravitegevus (27).

PERHis ja TÜKis kasutatud tegelikud ööpäevased annused olid enamasti väiksemad kui Eesti ja rahvusvahelistes skisofreenia ravijuhendites soovitatud. Ravijuhendid soovivad alustada esmaste psühhootikumide ravi väikseima soovitatud annusega (5–7). Tegelikult kasutatud ööpäevased annused olid väiksemad kui 1992. aastal (14).

Uuringusse kaasatud patsientide keskmine vanus oli suurem kui enamikus teistes analoogsetes uuringutes (4, 43). Enamik esmase psühhootikumide juhte esineb alla 30aastastel meestel ja alla 35aastastel naistel, esinemine sageneb taas pärast 60. eluaastat (2). PERHi ja TÜKi psühhiaatriaosakonda hospitaliseeritud patsientide kõrgem keskmine vanus võib viidata ravimata psühhootikumide pikemale kestusele. Psühhootikumide alguse ja ravi alustamise vahelise aja pikkus mõjutab psühhootikumide polüteraapia esinemissagedust

hooliliste sümptomite ravile allumist (44). Antipsühhootikumide polüteraapiat saanud patsientide keskmine vanus oli suurem kui monoterapiat saanud patsientidel.

**UURINGU PUUDUSED**

Raviarstid on kohustatud patsiendi hospitaliseerimisel haigusloos märkima, kas patsiendil on diagnoositud esmakordne või korduv psühhootiline episood. Uuringusse kaasati vaid esmakordse psühhootilise episoodiga patsiendid. Kuna uuringu tegemise ajal puudub Eestis tsentraliseeritud patsientide haiguslugude süsteem, siis on võimalik, et mõnda patsienti oli varem antipsühhootiliste ravimitega ravitud. Retrospektiivse uuringu puuduseks on, et mõned haiguslood ei pruugi sisaldada kogu vajaminevat infot.

Selles uuringus ei vaadeldud psühhosotsiaalset ravi, mis on esmaste psühhoside ravis oluline komponent (2). Ka ei vaadeldud uuringus haiglas määratud farmakoterapiat ambulatoorset jätkumist. Varasemad uuringud on näidanud, et statsionaarne ravi vastab sagedamini ravijuhistele kui ambulatoorne (10).

**JÄRELDUSED**

Esmase skisofreenia farmakoterapiat Eestis on suures osas vastavuses Eesti ja rahvusvaheliste ravijuhistega. Erinevalt ravijuhistes soovitatust kasutatakse sageli konventsionaalseid antipsühhootikume ning polüteraapiat antipsühhootikumidega. Tõenduspõhise farmakoterapiat soodustamiseks oleks otstarbekas ajakohastada Eesti ravijuhiseid.

**Tabel 4.** Ülevaade ravisoovitustest Eesti ja rahvusvahelistes skisofreenia ravijuhistes

	NICE (Suurbritannia)	APA 2004 (USA)	RANZCP (Austraalia ja Uus-meremaa)	Eesti 2000
Antipsühhootikumid esmase psühhootilise episoodi korral	Atüüpiline antipsühhootikum; eelistatult monoterapiat	Atüüpiline antipsühhootikum	Atüüpilised antipsühhootikumid esimese ja teise valiku ravimina	Atüüpiline või konventsionaalne antipsühhootikum
Annus esmase episoodi korral	Atüüpilise antipsühhootikumi väikseim toimiv annus; mitte kasutada suuri annuseid ja küllastusannuseid; konventsionaalsete antipsühhootikumide annused ägeda episoodi raviks 300–1000 mg kloorpromasiini ekvivalenti/päevas (vähemalt 6 nädalat)		Väiksed annused; suurendada annust teatud ajavahemiku järel vaid siis, kui ravivastus tuleb aeglaselt või on ebapiisav	Väikesed algannused; annus määrata lähtuvalt patsiendi individuaalsetest vajadustest
Polüteraapia	Vältida samal ajal mitme antipsühhootikumikasutamist, välja arvatud lühikesed perioodid ühelt antipsühhootikumilt teisele üleminekul	Antipsühhootikumide kombineerimisel tuleb põhjendada ja dokumenteerida, et patsiendile ei olnud mõlema kombineeritava ravimi monoterapiapiisavalt tõhus	Samal ajal mitme antipsühhootikumi kasutamine vaid ühelt ravimilt teisele üleminekul	Rohkem kui ühe antipsühhootikumi samaaegne kasutamine on näidustatud vaid ühelt antipsühhootikumilt teisele üleminekul ja harva ka ravimiresistent-suse korral
Tõsiselt agressiivne ja agiteeritud haige	Eelistatud suukaudne manustamine; lorasepaam, haloperidol ja olansapiin lihasesisesi	Lahustuv olansapiin või risperidoon suu kaudu; lühitoimeline parenteraalne atüüpiline või konventsionaalne antipsühhootikum koos parenteraalse bensodiasepiini (manustada hädaolukorras agiteeritud haigetele)	Suukaudne bensodiasepiin, kui patsient pole agiteeritud; konventsionaalseid antipsühhootikume kasutada viimasel võimalusel	Haloperidool ja lorasepaam lihasesiseselt või suu kaudu

NICE = National Institute of Clinical Excellence; APA = American Psychiatric Association; RANZCP = Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists

## ORIGINAALARTIKKEL AVALDATUD:

Lass J, Männik A, Bell JS. Pharmacotherapy of first episode psychosis in Estonia: comparison with national and international treatment guidelines. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:165–73.

## TÄNU

Autorid tänavad toetuse ja abi eest dr Silja Virolainenit, professor Alan Lyles'i Baltimore'i Ülikoolist USAst, dr Kaire Adamsood Põhja-Eesti Regionaalhaiglast ja dr Veiko Vasarat Tartu Ülikooli Kliinikumist.

*Jana.Lass@kliinikum.ee*

## KIRJANDUS

- De Oliveira IR, Juruena MF. Treatment of psychosis: 30 years of progress. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:523–30.
- Byrne P. Managing the acute psychotic episode. *BMJ* 2007;334:686–92.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman, JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005;162:1785–804.
- Barnes TRE, Hutton SB, Chapman MJ. West London first-episode study of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:207–11.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the treatment of schizophrenia and related disorders; 2004. <http://www.ranzcp.org/pdffiles/cpgs/Clinician%20version%20full%20schizophrenia.pdf> [12.11.2007]
- National Collaborating Centre for Mental Health. Schizophrenia. Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. 2003. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg001fullguideline.pdf> [12.11.2007]
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Second edition. 2003. [http://www.psych.org/psych\\_pract/treat/pg/SchizPG-Complete-Feb04.pdf](http://www.psych.org/psych_pract/treat/pg/SchizPG-Complete-Feb04.pdf) [12.11.2007]
- Eesti Pühhaaatriite Selts. Skisofreenia ravijuhis. 2000. [http://www.kliinikum.ee/psyhhaatriiakliinik/Programm/ravi/ps-ravi/SCH/skisofreenia\\_ravijuhis.htm](http://www.kliinikum.ee/psyhhaatriiakliinik/Programm/ravi/ps-ravi/SCH/skisofreenia_ravijuhis.htm) [23.09.2006]
- Dickey B, Normand SLT, Hermann RC. Guideline recommendations for treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:340–8.
- West JC, Wilk JE, Olsson M. Patterns and quality of treatment for patients with schizophrenia in routine psychiatric practice. *Psychiatr* 2005;56:283–91.
- Gisev N, Bell JS, McLachlan AJ. Psychiatric drug use among patients of a community mental health service. Disease management and health outcomes. 2006;14:369–76.
- Wilkie A, Preston N, Wesby R. High dose neuroleptics – who gives them and why? *Psychiatric Bulletin* 2001;25:179–83.
- Harrington M, Lelliott P, Paton C. The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK. *Psychiatric Bulletin* 2002;26:414–8.
- Kiivet RA, Llerena A, Dahl MA, et al. Patterns of drug treatment of schizophrenic patients in Estonia, Spain and Sweden. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40: 467–76.
- Bowers L, Callaghan P, Clark N, et al. Comparisons of psychotropic drug prescribing patterns in acute psychiatric wards across Europe. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:29–35.
- Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, et al. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002;28:75–84.
- Tapp A, Wood AE, Secrest L, et al. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003;54:55–9.
- Covell NH, Jackson CT, Evans AC, et al. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull* 2002;28:17–29.
- Lelliott P, Paton C, Harrington M, et al. The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bulletin* 2002;26:411–14.
- Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1377–88.
- Janssen B, Weinmann S, Berger M, et al. Validation of polypharmacy process measures in inpatient schizophrenia care. *Schizophr Bull* 2004;30:1023–33.
- Centorrino F, Eakin M, Bahk WM, et al. Inpatient antipsychotic drug use in 1998, 1993, and 1989. *Am J Psychiatry* 2002;159:1932–35.
- Broekema WJ, de Groot IW, van Harten PN. Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics – a European study. *Pharm World Sci* 2007;29:126–30.
- Sim K, Su A, Fujii S, et al. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:178–83.
- Simon AE, Peter M, Hess L, et al. Antipsychotic use in patients with schizophrenia treated in private psychiatry. *Swiss Medical Weekly* 2005;135:109–15.
- Kogut SJ, Yam F, Dufresne R. Prescribing of antipsychotic medication in a medicaid population: use of polytherapy and off-label dosages. *J Managed Care Pharmacy* 2005;11:17–24.
- Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, et al. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005;5:1–11.
- Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *Br J Psychiatry* 2005;187:243–7.
- Sohler NL, Walkup J, McAlpine D, et al. Antipsychotic dosage at hospital discharge and outcomes among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003;54:1258–63.
- Miller AL, Craig CS. Combination antipsychotics: pros, cons, and questions. *Schizophr Bull* 2002;28:105–9.
- Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM. Rational and irrational polypharmacy. *Psychiatr Serv* 2001;52:1033–5.
- Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia: antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998;173:325–9.
- Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188:122–7.
- Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans Healthcare Administration – New York Metropolitan Region. *Schizophr Bull* 2002;28:31–42.
- Polubinskaya SV. Reform in psychiatry in post-soviet countries. *Acta Psychiatr Scand* 2000;100:106–8.
- World Health Organization project atlas: resources for mental health – country profile Estonia. World Health



- Organization. [http://www.who.int/mental\\_health/evidence/atlas/](http://www.who.int/mental_health/evidence/atlas/) [20.09.07].
37. Ministry of Social Affairs. Statistics. URL: <http://www.sm.ee/est/pages/index.html> [16.05.2007].
  38. British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. The British National Formulary No.53. Elektroniline versioon. <http://www.bnf.org/bnf/> [12.03.2007]
  39. Royal College of Psychiatrists. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication 2006. <http://www.rpsych.ac.uk/files/pdfversion/CR138.pdf> [12.11.2007].
  40. Haw C, Stubbs J. Combined antipsychotics for "difficult-to manage" and forensic patients with schizophrenia: reasons for prescribing and perceived benefits. *Psychiatric Bulletin* 2003;27:449–52.
  41. Barbui C, Nose M, Mazzi M, et al. Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:355–62.
  42. Morrato EH, Dodd S, Oreda G, et al. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid Population, 1998–2003. *Clin Ther* 2007;29:183–95.
  43. Baldwin P, Browne D, Scully PJ, et al. Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan- Monaghan study at 8 years. *Schizophr Bull* 2005;31:624–38.
  44. Norman RMG, Malla AK. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychol Med* 2001;31:381–400.

## SUMMARY

### Pharmacotherapy of first-episode psychosis in Estonia: comparison with national and international treatment guidelines

**BACKGROUND AND OBJECTIVES.** The pharmacotherapy of psychosis often differs among countries and with respect to different treatment guidelines. The objective of the study was to analyse and describe the pharmacotherapy of first-episode psychosis in Estonia.

**METHODS.** Case records for consecutive patients with schizophrenia, and schizotypal or delusional disorders admitted to the psychiatry clinics of North Estonian Regional Hospital (NERH) and Tartu University Hospital (TUH) between September 2005 and September 2006 were retrospectively reviewed by a trained researcher. Treatment regimens were assessed according to prescribed doses, frequency of use of antipsychotic polypharmacy and prescribing of conventional versus atypical agents.

**RESULTS.** Altogether 234 patients had been admitted to NERH and TUH, 142 of whom were included in final analysis (mean age 30.3 yrs for males, 40.4 yrs for females). The patients were most frequently treated with risperidone (n=94), olanzapine (n=43), chlorpromazine (n=31), haloperidol (n=21) and quetiapine (n=24). Fourteen patients received concurrent treatment with two or more antipsychotics for three or more treatment days. Nine patients received antipsychotics in doses exceeding maximum recommended doses.

**CONCLUSIONS.** The pharmacotherapy of first-episode psychoses in Estonia was largely consistent with Estonian and international guidelines, however, the use of conventional antipsychotics and antipsychotic polypharmacy has remained common. Estonian treatment guidelines may need revision to reflect the best available research evidence.