SOUBORNÉ REFERÁTY

Nové aspekty psychiatrické léčby

Češková E.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

Souhrn

Objektivizace účinku léčby se stává nezbytná z medicínských i ekonomických důvodů (dokladování volby a účinnosti). Při volbě nutno zohlednit dosavadní znalosti a postupovat lege artis. Vývoj psychofarmak vede k nutnosti stále sofistikovaněji dokladovat jejich účinnost. Při tvorbě algoritmů léčby jsou preferovány léčebné metody založené na důkazech. Tento požadavek optimálně splňují psychofarmaka, jejichž účinnost byla prokázána v randomizovaných, kontrolovaných, dvojitě slepých studiích. Nižší síla průkazu je přičítána observačním studiím, které však často mohou být s randomizovanými kontrolovanými studiemi komplementární. Příklad současně probíhající observační studie, se zrcadlovým designem, je e-STAR studie mapující výsledky léčby novým injekčním dlouhodobě účinným atypickým antipsychotikem ve srovnání s předchozí léčbou. Sledováním parametrů, které jsou součástí běžné klinické praxe, včetně remise, nám současně umožní i objektivnější hodnocení efektu dlouhodobé léčby.
Klíčová slova: objektivizace účinku léčby, algoritmy léčby, observační studie, komplementární studie, e-STAR studie.

Summary
Češková E.: New Aspects of Psychiatric Treatment

The objectification of treatment efficacy becomes essential for the medical as well as economic reasons (rationale for the choice and evidence of efficacy). When choosing an option, it is necessary to take into consideration current knowledge and to treat according to current guidelines. The development of new psychotropic drugs leads to the necessity to prove sofistically their efficacy. When the guidelines are made, the evidence-based methods are preferred. Psychotropic medications do fulfill this requirement. Their efficacy was proved in randomised, controlled, double-blind trials. Observation studies have lower power of evidence, but they can often be complementary to the randomised controlled trials. The e-STAR study with a mirror design is an example of concurrent observation study that records the results of the treatment with a new intramuscular longlasting atypical antipsychotic agent comparing it with previous treatment. At the same time, the monitoring of parameters that are a part of the common clinical practice, including remission, enables us to evaluate more objectively the effect of long time treatment.
Key words: objectiation of treatment efficacy, treatment algorithms, observation study, complementary study, e-STAR study.

Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 6, pp. 319–322.

ÚVOD

Nesmírný technický pokrok a ekonomické tlaky působící v dnešní době významně ovlivňují i práci lékaře. Psychiatrie, která staví hlavně na verbální komunikaci s nemocným, pociťuje tento vývoj výrazněji než jiné obory. Nové aspekty psychiatrické diagnostiky a léčby zahrnují například hodnocení a sledování nejen psychického, ale i tělesného stavu nemocného, zdůvodnění volby (zvláště ne zcela standardního) léčebného postupu, hodnocení a monitorování jeho účinnosti, zapojení nemocného a jeho nebližších do rozhodování a realizace léčebného plánu. Vzhledem k tomu, že zatím nemáme v psychiatrii pro praxi uchopitelné a objektivní markery onemocnění, musíme se opírat o hodnocení psychopatologie.

Jednu z možností představuje použití jednoduchých a přitom validních hodnotících škál při definici lékové odpovědi a remise. U schizofrenie je remise definována dle závažnosti a trvání vybraných příznaků škály PANSS (P1 bludy, P2 koncepční dezorganizace, P3 halucinatorní chování, G9 neobvyklý myšlenkový obsah, G5 manýrování, N1 oploštělý afekt, N4 sociální stažení, N6 snížená

spontaneita) [9, 1]. Časová náročnost hodnocení je minimální. 4/8 symptomů zjišťujeme přímým dotazem, další hodnotíme na základě pozorování, eventuálně informací od příbuzných. Remise je dnes jasně definována u řady psychických onemocnění. Stává se pro dostupnost nových a bezpečnějších psychofarmak nejen reálným cílem léčby, ale také novou možností hodnocení efektu léčby. Udržení remise u schizofrenní poruchy je předpokladem funkční úzdravy [10, 3].

Pokud nemocný s volbou farmaka souhlasí a cítí se na něm dobře, lze také očekávat dobrou kompliance. Kompliance je velmi důležitým aspektem dlouhodobé léčby zvláště u schizofrenní poruchy. Někdy se používá výraz adherence, který je poněkud užším pojmem, protože se převážně týká určité léčby a zdůrazňuje aktivní přístup nemocného. Ani ten nejúčinnější lék nemůže fungovat, když ho pacient nebere. Výrazně a bezprostředně mohou adherenci ovlivnit hlavně faktory související s léčbou. Patří k nim především správná volba léku lékařem na základě jeho znalostí, zkušeností a možností [4, 6]. Volba léčebného postupu u konkrétního nemocného se schizofrenní poruchou je velmi individuální. Vychází z pacientovy předchozí zkušenosti a preferencí, klinických charakteristik onemocnění (suicidální riziko, katatonie, agitovanost, abúzus, nonadherence) a citlivosti jedince k vedlejším účinkům jednotlivých antipsychotik [2, 4, 5].

Lékař by měl postupovat v souladu se současnou dostupnou úrovní teoretických a praktických medicínských poznatků. Pouze léčebná metoda na podkladě nejnovějších ověřených (založených na důkazech - „evidence based“) poznatků je považována za postup lege artis. Skutečností však zůstává, že u řady běžně a úspěšně užívaných léčebných metod zatím důkazy chybí.

Vývoj nových psychofarmak a jejich vzájemná kompetice zákonitě vedly k tomu, že pravidla pro uvedení na trh se stávají značně náročnější po stránce časové i finanční. Ve fázi klinického zkoušení je nutné prokazovat účinnost léku vůči placebu, vzájemně je srovnávat a specifikovat poměr efektivity a rizika. Základem pro průkaz účinnosti léku jsou kontrolované studie. Největší váha je přičítána intervenčním, placebem kontrolovaným, randomizovým, dvojitě slepým prospektivním studiím.

Randomizované kontrolované studie (RKS)

Jsou tradičně zlatým standardem a jsou prováděny s cílem prokázat rozdíl mezi léčebnými postupy. Aplikace jednotných diagnostických kritérií a striktní kritéria pro selekci pacientů zaručují homogenitu souboru, je možná srovnatelnost proměnných, mají kontrolní skupinu, použité nástroje jsou cíleny na zjištění rozdílů mezi léčebnými postupy, jsou rozhodující pro registraci v dané indikaci. Zjednodušeně bychom mohli říci, že RKS jsou experimentem v kontrolovaných klinických podmínkách.

Extrapolace do klinické praxe však může být problematická, protože měří výsledky v ideálních situacích a minimalizují rizikové faktory. Podle Hofera nemocní se schizofrenní poruchou zařazovaní do RKS bývají mladší, s časnějším začátkem onemocnění, menším počtem proběhlých epizod. Vyřazovacím kritériem bývá nonkompliance a komorbidita [7]. Některé studie jsou limitovány krátkou dobou trvání a malým vzorkem nemocných. Nejde o reprezentativní vzorek nemocných a zkoušejících a závěry často nejsou aplikovatelné na heterogenní populaci v běžné klinické praxi.

Observační studie

Reflektují běžnou klinickou praxi, mohou být dlouhodobé, nejsou limitovány velikostí vzorku, rizikové faktory jsou „ normalizovány“. Výsledky obyčejně ukazují rozdíly mezi pacienty. Zahrnují širší spektrum nemocných a kliniků.

Nevýhodou bývá heterogenní populace, nejednotná metodika, většinou se zabývá spíše přirozenou historií nemoci, ne efektem léčby a jen průřezově. Prospektivní studie nemívají referenční skupiny a retrospektivní nejsou kontrolovány z hlediska bazálních rozdílů. Analogicky k RKS observační studie jsou experimenty v reálných klinickém prostředí. Souhrnem možno konstatovat, že RKS a observační studie jsou komplementární a vzájemně se nevylučují v generaci klinických důkazů. Observační studie mohou být užitečným doplňkem hlavně v oblastech, ve kterých jsou RKS limitovány [12].

Velmi obecně lze říci, že realizace velkých, drahých a rozhodujících RKS na základě nedostatečných informací, tj. bez předběžných observačních studií, je spojena s vyšším rizikem neúspěchu. Jsou také situace, kdy RKS nelze provést z etických důvodů a přitom by mohly přinést odpověď na řadu klíčových otázek, zde pak je mohou observační studie nahradit. Naopak pokud nemáme RKS, možné příčinné spojení z observačních studií může být dáno interpretačními limity.

V kontextu s aktuálními algoritmy léčby síla průkazu klinických studií podléhá určité hierarchii - nejprůkaznější je realizace více RKS s konzistentními výsledky, méně průkazné jsou observační, nekontrolované, otevřené studie, které bývají nejčastěji retrospektivní, nejméně průkazná jsou kazuistická sdělení.

Pro „převedení důkazů“ do doporučení a algoritmů, tedy do klinického rozhodování, existuje určitý konsenzus, kterého řada algoritmů používá [2, 5].

Typy důkazů pro tvorbu doporučení:

úroveň I:	metaanalýza několika dobře metodicky postavených RKS
úroveň II:	minimálně jedna RKS

úroveň III: dobře metodicky postavené nerandomizované observační studie
úroveň IV: případové studie
úroveň V: kazuistická sdělení

Stupně důkazů:
kategorie A: úroveň I nebo konzistentní nálezy na úrovni II, III
kategorie B: úroveň II, III, nebo IV s konzistentními daty
kategorie C: úroveň II, III nebo IV, nekonzistentní data
kategorie D: žádné nebo minimální systematické důkazy

Samozřejmě ne vždy je praktické a možné takto postupovat a uvedená pravidla se poněkud modifikují na úrovni jednotlivých národních algoritmů.

V současné době probíhá mezinárodní observační studie, která může zodpovědět některé otázky z praxe. Jedná se o e-STAR („Schizophrenia Treatment Adherence registry") studii, elektronický registr adherence k léčbě u schizofrenie. Tato studie se úspěšně vyhnula některým metodickým úskalím observačních studií. Využívá zrcadlové techniky, kdy jsou pacienti sami sobě historickými retrospektivními kontrolami při prospektivním sledování.

e-STAR je neintervenční, observační studie, která srovnává léčbu dlouhodobě účinného injekčního atypického antipsychotika Risperdalu Consta s předchozí terapií v celém spektru parametrů. Současně umožňuje dvojí pohled na remisi, tj. remise jako cíl terapie a dosažení a udržení remise jako měřítko úspěšnosti léčby [8].

Jednoduchá metodika umožňuje účast širokého spektra psychiatrů a také čeští psychiatři se do této studie zapojili. Všechna sledovaná data jsou součástí běžné klinické praxe. Ke sledovaným parametrům patří klinický stav pacienta, setrvání na medikaci, důvod přerušení léčby a zahájení jiné léčby, souběžná medikace, nutnost hospitalizace. Všechny tyto parametry mají velký praktický význam, protože mají nejen dopad na konkrétního nemocného, ale mohou mít i dalekosáhlý dopad obecně ekonomický. Vstupní hodnocení zahrnuje běžné údaje, které bychom měli o každém nemocném znát (farmakologickou anamnézu, dosavadní dynamiku onemocnění, včetně aktuálního stavu a důvodu pro změnu medikace). Průběžná hodnocení zahrnují použití škál, které jsou validní a časově nenáročné, včetně hodnocení remise. V podstatě toto „škálování" každý z nás při komunikaci s nemocným více či méně vědomě provádí. Data jsou sbírána v rámci rutinní klinické léčby, retrospektivně po dobu 12 měsíců, a prospektivně ve 3měsíčních intervalech po dobu 1 roku.

Cílem této dlouhodobé mezinárodní observační studie je vytvořit velkou databázi výsledků léčby u pacientů se schizofrenií, kteří začali novou léčbu, a zrcadlové srovnání s předchozí léčbou. Předběžné výsledky ze zahraničí byly již prezentovány a publikovány ve formě abstrakt. Zde krátce shrneme předběžné výsledky e-STAR z Německé spolkové republiky, které jsou pro nás zajímavé i protože, že jsou získány na základě názorově blízké evropské psychiatrické školy [8].

Celkem bylo sledováno po dobu jednoho roku 781 nemocných se schizofrenní poruchou, s průměrným věkem 43 roků. V léčbě setrvalo po jednom roce 79 % všech zařazených, po 18 měsících je stále léčeno Constou více než 70 %. Pro orientaci lze uvést nepřímé srovnání se studií CATIE, ve které nedokončilo 74 % nemocných na perorálních antipsychoticích 18měsíční sledování [11]. Nejčastější dávka v e-STAR byla 25 mg (u 43 % léčených). Doba hospitalizace se snížila z 20,8 dní před léčbou Constou na 11,4 po jednoroční léčbě – tj. snížení o 45 % po zahájení léčby. Signifikantně se snížilo procento hospitalizovaných (42,9 % vs 25,6 %) a trvání hospitalizace (26,7 vs 14,7 dní) Došlo také k signifikantnímu zlepšení psychického stavu. Signifikantně se snížila závažnost onemocnění dle CGI-S (4,7 vs 3,6), zlepšily se sociální aspekty (GAF 46,8 vs 61,9) a snížila se přídatná medikace. Léčbu přerušilo 20,8 %, nejčastějším důvodem byla volba rodiny a pacienta (6 %), neúčinnost (5 %), nonkompliance (3 %) a nežádoucí účinky (2,6 %).

Tyto předběžné výsledky naznačují, že atypická antipsychotika v injekční dlouhodobě působící (depotní) formě jsou nepochybně přínosem pro řadu nemocných a mohou pozitivně ovlivnit výskyt rehospitalizací, který nás nejvíce stojí. Takto postavená studie prováděná v běžné klinické praxi může přinést i ekonomické podklady pro rozhodování v oblasti zdravotní politiky.

ZÁVĚRY

Psychiatři se ocitají před nutností respektovat současný vývoj, včetně ekonomických tlaků. Měli by hledat objektivní ukazatele účinnosti nových drahých AP, které mohou potlačit mnohé z klinických symptomů schizofrenie a zlepšit kvalitu života pacientů. Aby mohli ovlivnit tvorbu zdravotnické politiky a zpřístupnit optimální účinnou léčbu co největšímu počtu nemocných, musí poskytnout adekvátní ekonomické podklady. Tomu napomáhají i observační studie, prováděné v běžných podmínkách klinické praxe.

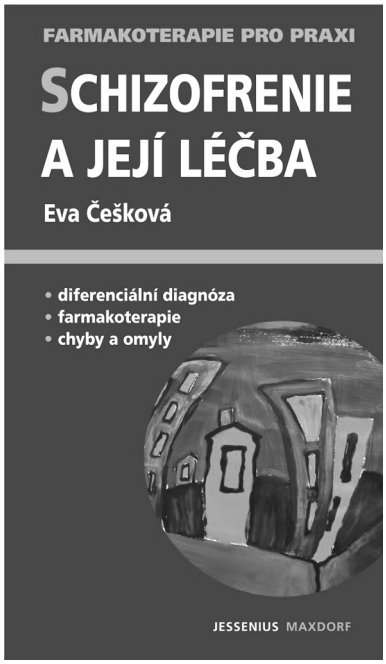
Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠ ČR (projekt č. MSM0021622404).

LITERATURA

1. **Andreasen, N. C., Carpenter, W. T. Jr., Kane, J. M. et al.:** Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am. J. Psychiatry, 162, 2005, pp. 441-449.
2. APA Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am. J. Psychiatry, 161, 2004, Suppl., pp. 1-56.
3. **Češková, E.:** Nové trendy v léčbě schizofrenie. Čes. a slov. Psychiat., 101, 2005, s. 298-302.
4. **Češková, E.:** Schizofrenie a její léčba. Maxdorf Jessenius, 2005, Praha, 95 s.
5. **Falkai, P., Wobrock, T., Liberman, J. et al.:** World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part I: acute treatment of schizophrenia. World J. Biol. Psychiatry, 6, 2005, pp. 132-191.
6. **Fleischhacker, W. W., Oehl, M. A., Hummer, M.:** Factors influencing compliance in schizophrenia patients. J. Clin. Psychiatry, 64, 2003,Suppl. 16, pp. 10-13.
7. **Hober, A., Hummer, M., Huber, R. et al.:** Selection bias in clinical trials with antipsychotics. J. Clin. Psychopharmacol., 20, 2000, pp. 699-702.
8. **Jacobs, A., Naber, D., Povey, M. et al.:** One year follow-up data from the e-star database on hospitalization and functioning in patients with schizophrenia who started with risperidone long-acting injectable (RLAI) in Germany. Schizophrenia Research, 81, 2006, Suppl., p. 53.
9. **Kay, S., Fiszbein, A., Opler, L. A.:** The positive and negative syndrome scale. Schizophr. Bull., 13, 1987, pp. 261-276.
10. **Lasser, R. A., Bossie, C. A., Gharabawi, G. M., Kane, J. M.:** Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. Schizophrenia Research, 77, 2005, pp. 215-227.
11. **Lieberman, J. A., Stroup, S. T., McEvoy, J. P. et al.:** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N. Engl. J. Med., 353, 2005, pp. 1209-1223.
12. NICE (National Institute for clinical excellence, UK 2002, Schizophrenia Clinical Guideline N. 1.

Dodáno redakci:2. 5. 2006
Po skončení recenzního řízení: 6. 6. 2006

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno - Bohunice
e-mail: eceska@med.muni.cz



SCHIZOFRENIE A JEJÍ LÉČBA

Eva Češková

Schizofrenie je onemocnění, které je laickou veřejností považováno za katastrofické, podobně na toto onemocnění nahlíží i řada lékařů somatických oborů. Situace se však již poněkud změnila. Pokrok byl učiněn hlavně v léčbě schizofrenie, nadějné jsou i nové pomocné metody (zobrazování mozku, psychoendokrinologické parametry). Nemocní se v počáteční fázi onemocnění obracejí nejčastěji na lékaře prvního kontaktu, proto je nezbytné, aby praktičtí lékaři poznali psychotické projevy a při nespecifických iniciální příznacích pomýšleli na možnost schizofrenní poruchy. Praktičtí lékaři tvoří významnou část odborníků, která může přispět k destigmatizaci psychiatrie. Kniha je určena hlavně pro lékaře nepsychiatry s cílem rychlé orientace v nových poznatcích o schizofrenii a její léčbě.

Vydal Maxdorf v roce 2005, ISBN 80-7345-056-9,
formát 110 x 190 mm, brož., 103 str., cena 195 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz