

# PREDIKTORY TERAPEUTICKÉ ODPOVĚDI PACIENTŮ S PANICKOU PORUCHOU IDENTIFIKOVANÉ POMOCÍ DEMOGRAFICKÝCH A KLINICKÝCH DAT

původní práce

Dana Kamarádová<sup>1</sup>  
 Ján Praško<sup>1</sup>  
 Aleš Grambal<sup>1</sup>  
 Tomáš Divéky<sup>1</sup>  
 Monika Černá<sup>1</sup>  
 Petr Šilhán<sup>2</sup>  
 Klára Látalová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

## Kontaktní adresa:

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D.  
 I. P. Pavlova 6  
 779 00 Olomouc  
 e-mail: dana.kamaradova@fnol.cz

## SOUHRN

Kamarádová D, Praško J, Grambal A, Divéky T, Černá M, Šilhán P, Látalová K. Prediktory terapeutické odpovědi pacientů s panickou poruchou identifikované pomocí demografických a klinických dat

**Cíl:** Cílem práce bylo identifikovat prediktory terapeutické odpovědi u pacientů s panickou poruchou na kombinovanou terapii pomocí psychofarmak a kognitivně-behaviorální terapie.

**Metody:** Data byla sledována celkem u 62 pacientů, kteří splňovali MKN-10 kritéria pro panickou poruchu. Tíže symptomatiky byla hodnocena pomocí Beckova inventáře úzkosti (BAI), Beckova inventáře deprese (BDI), Sheehanovy stupnice úzkosti a hodnocení celkového klinického dojmu (CGI). Míra disociace byla měřena pomocí dotazníku Dissociative Experience Scale (DES) a Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). Demografická data byla získávána při vstupním pohovoru. Response byla definována jako pokles ve skóre BAI o 25%. Remise pak byla definována jako závěrečně CGI rovno 1 nebo 2.

**Výsledky:** Pomocí krokové regrese byly identifikovány tři statisticky významné prediktory response, a to rodinný stav, přítomnost jiné úzkostné poruchy a rozdíl ve škále BAI mezi prvním a druhým týdnem. Jako prediktor dosažení remise z krokové regrese vplynula

## SUMMARY

Kamarádová D, Praško J, Grambal A, Divéky T, Černá M, Šilhán P, Látalová K. Predictors of therapeutic response in patients with panic disorder identified by demographic and clinical data

**Aim:** Aim of our study was to identify predictors of therapeutic response in patients with panic disorder treated by combined pharmacotherapy and cognitive behavioral therapy.

**Methods:** We measured 62 patients. Diagnosis was done according to MKN-10 criteria. Severity of symptoms was measured by Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI), Sheehan Anxiety Scale and Clinical Global Impression. Levels of dissociation were measured by Dissociative Experience Scale (DES) and Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). Demographic data were obtained in the initial interview. Response was defined as decrease in BAI score of 25%. Remission was defined as last CGI score 1 or 2.

**Results:** Three predictors of response were found using step-wise regression: marital status, comorbidity of other anxiety disorder and change in BAI score between first and second week of treatment. BDI level was identified as a predictor of remission.

**Conclusion:** In our study we found some factors associated with quality of response to combined therapy. It is pos-

jediná statisticky významná nezávisle proměnná – BDI.

**Závěr:** V naší práci se podařilo identifikovat několik faktorů spojených s kvalitou odpovědi na kombinovanou terapii. Práce má však řadu limitů a v této oblasti je potřeba dalšího zkoumání.

**Klíčová slova:** prediktory, panická porucha, farmakoterapie, kognitivně-behaviorální terapie.

sible to see many limitations in the research and more research is required.

**Key words:** predictors, panic disorder, pharmacotherapy, cognitive behavioral therapy.

## ÚVOD

Pro léčbu panické poruchy bylo do současné doby vytvořeno několik přístupů. Volba účinného přístupu u konkrétního pacienta znamená jak finanční úsporu, tak větší komfort pro pacienta. V léčbě panické poruchy jsou jako léky první volby doporučována antidepresiva, přechodně lze podávat také anxiolytika.<sup>1</sup> U farmakorezistentních případů se pak ukázala být účinná augmentace antipsychotiky.<sup>2</sup> Navzdory mnohaletému výzkumu v oblasti terapie stále přibližně 20 až 40 % pacientů s panickou poruchou, léčených pomocí standardních postupů, nedosahuje remise.<sup>3,4</sup> Metodou volby v léčbě panické poruchy je kognitivně-behaviorální terapie. Ani tento přístup však není účinný u všech pacientů, kteří léčbu dokončí. Účinná je přibližně u 70 až 90 % pacientů.<sup>5</sup> Identifikace faktorů spojených s terapeutickou odpovědí by mohla léčbu pacientů zefektivnit.

Do této chvíle bylo identifikováno několik faktorů spojených s kvalitou odpovědi jak na kognitivně-behaviorální terapii, tak na terapii pomocí psychofarmak. Jedním z nich je vysoká úroveň závažnosti panické poruchy,<sup>6</sup> její dlouhé trvání,<sup>7</sup> přítomnost agorafobického vyhyčavého chování,<sup>8</sup> časté návštěvy pohotovosti,<sup>9</sup> všeobecně významné psychické potíže,<sup>10</sup> nezaměstnanost.<sup>9</sup> Dalším faktorem ovlivňujícím kvalitu odpovědi je přítomnost komorbidit. Existují důkazy o negativním vlivu komorbidní deprese,<sup>11</sup> komorbidit s jiným úzkostnými poruchami<sup>12</sup> a komorbidit s poruchou osobnosti.<sup>12</sup> U pacientů s panickou poruchou se také objevují disociativní symptomy, které mají negativní dopad na účinnost jak kognitivně-behaviorální terapie, tak farmakoterapie.<sup>13</sup>

Cílem této práce bylo identifikovat prediktory terapeutické odpovědi na kombinovanou farmakoterapii a psychoterapii u pacientů s panickou poruchou. Jednalo se o hospitalizované pacienty, jejichž ambulantní léčba byla neúspěšná.

## METODIKA

V práci byli sledováni pacienti s diagnózou panické poruchy léčení na Klinice psychiatrie FNOL. Pacienti splňovali diagnostická kritéria panické poruchy dle MKN-10 (MKN-10 1996). Diagnóza byla potvrzena pomocí M.I.N.I.<sup>14</sup> Do studie byli zařazeni pacienti mezi 18 a 60 lety, kteří podepsali informovaný souhlas. Mezi vylučující kritéria patřila přítomnost závislosti na návykových látkách, anamnéza onemocnění schizofrenního okruhu, přítomnost komorbidní současné deprese nebo mentální retardace. Závažnost příznaků byla hodnocena pomocí Beckova inventáře úzkosti<sup>15</sup> a Beckova inventáře deprese.<sup>16</sup> Tyto dva inventáře vyplňovali pacienti vždy jedenkrát týdně po celou dobu terapie. Vstupně a při ukončení terapie také vyplnili Sheehanovu stupnici úzkosti<sup>17</sup> a hodnocení celkového klinického dojmu (Clinical Global Impression – CGI).<sup>18</sup> Míra disociace byla hodnocena pomocí dotazníku DES,<sup>19</sup> míra patologické disociace pak pomocí Dissociative Experience Scale Taxon (DES-T).<sup>20</sup> Dalším použitým nástrojem byl SDQ-20 (Somatoform Dissociation Questionnaire, Dotazník somatoformní disociace),<sup>21</sup> který sleduje somatoformní komponenty disociace. Všichni pacienti podstoupili léčbu pomocí skupinové KBT. Ve skupině, kde byla hodnocena léčba, užívalo antidepresiva 52 a anxiolytika 17 jedinců. Ke statistickému hodnocení demografických a klinických dat byl použit statistický program Prism3 a program STATISTIKA 9. verze.

Na počátku studie jsme si stanovili několik hypotéz. Klinického zlepšení (které bylo definováno jako snížení ve skóre BAI mezi prvním a posledním hodnocením o 25 % nebo hodnota závěrečného CGI 1 nebo 2) dosáhnou významně častěji mladší pacienti ve srovnání se staršími, pacienti s počátkem onemocnění mezi 20 a 35 lety, pacienti bez komorbidit s další úzkostnou poruchou, pacienti bez poruchy osobnosti, pacienti bez agorafobie, pacienti bez deprese, ženy, ženatí/vdané, pacienti s vyšším vzděláním, zaměstnaní, pacienti s kratším trváním poruchy, pacienti s vyššími dávkami léků, pacienti s počátečními skóre BDI nižšími než 20, pacienti s počátečními skóre BAI vyššími než 25, pacienti s DES nižším než 8, pacienti s SDQ nižším než 22. Dále jsme předpokládali, že změna

v prvním týdnu v BAI bude predikovat celkovou změnu (výši posledních skóre v posuzovacích stupnicích).

## VÝSLEDKY

### Celá skupina

Do studie bylo zařazeno celkem 67 pacientů (73 % žen) s diagnózou panická porucha, kteří byli léčeni na psychoterapeutickém oddělení Kliniky psychiatrie FNOL v letech 2009 až 2012. Průměrná závažnost úzkostnosti hodnocená pomocí BAI byla  $29,6 \pm 11,4$  bodu. Z celkového počtu 85,1 % užívalo antidepressiva ze skupiny SSRI v průměrné dávce  $28,3 + 14,6$  mg ekvivalentu paroxetinu a 26,9 % benzodiazepiny o průměrné dávce  $3,7 \pm 8,0$  mg ekvivalentu diazepamu. Pět pacientů bylo vyřazeno (z toho 4 ženy) pro nespolupráci – odmítli již v prvním týdnu se účastnit na hodnocení nebo předčasně odešli z léčby, jeden pacient byl vyřazen pro změnu diagnózy. Studii ukončilo 62 pacientů (92,3 % z původního počtu). Závěrečný dotazník BAI odevzdalo 62 probandů, závěrečnou škálu CGI správně vyplnilo jen 50 probandů. Demografická a základní klinická data všech pacientů, kteří studii dokončili, lze najít v tab. 1.

V průběhu léčby došlo k statisticky významné změně v průměrné intenzitě úzkosti hodnocené BAI (one-way ANOVA:  $F = 2,835$ ,  $df = 330$ ;  $p < 0,05$ ), v průměrné míře depresivity hodnocené BDI (párový t-test:  $t = 4,893$ ,  $df = 48$ ;  $p < 0,0001$ ) i celkovém klinickém dojmu hodnoceném CGI (párový t-test:  $t = 5,566$ ,  $df = 51$ ;  $p < 0,0001$ ); (tab. 2). Kritéria léčebné odpovědi (pokles BAI o 25 %) dosáhlo 56,5 % pacientů. Toto kritérium je přiměřené pro léčebnou odpověď u pacientů s rezistentní formou panické poruchy.<sup>22</sup> Při přísnějším kritériu (pokles BAI o 35 %) léčebné odpovědi dosáhlo léčebné odpovědi 50 % pacientů, a pokud použijeme nejpřísnější kritérium response (pokles BAI o 50 %), pak léčebné odpovědi dosáhlo 35,5 % pacientů. Remise poruchy dle celkového klinického dojmu (CGI rovno 1 nebo 2) dosáhlo 20 pacientů, tj. 32,3 %.

Tab. 1. Základní demografická a klinická data pacientů

Parametr	Průměr/četnost ± SD
Počet	62
Věk	35,13 ± 10,54
Pohlaví M : Ž	17 : 45
Vzdělání základní : vyučen : střední : vysokoškolské	22 : 18 : 12 : 7
Stav svobodný : ženatý : rozvedený : vdovec	29 : 24 : 7 : 1
Zaměstnání pracující : nezaměstnaný : student : PID : v domácnosti : ČID	34 : 6 : 9 : 3 : 3
Věk prvních příznaků	28,97 ± 10,75
Délka trvání poruchy	6,38 ± 7,16
Agorafobie A : N	17 : 45
Další aktuální diagnóza A : N	22 : 40
Porucha osobnosti A : N	19 : 43

M – muži, Ž – ženy, A – ano, N – ne, PID – plný invalidní důchodce, ČID – částečný invalidní důchodce

Tab. 2. Změny v hodnoticích škálách

Škála	Hodnota ± SD	Statistika
BAI	na počátku	29,58 ± 11,28
	na konci	22,47 ± 14,31
BDI	na počátku	21,05 ± 10,24
	na konci	15,57 ± 11,81
CGI	na počátku	4,44 ± 1,334
	na konci	3,23 ± 1,55

BAI – Beckův inventář úzkosti, BDI – Beckův inventář deprese, CGI – celkový klinický dojem

### Porovnání respondérů a non-respondérů

Při rozdělení souboru na skupinu repondérů a non-respondérů dle poklesu v BAI skóre v průběhu terapie nebyl v demografických a klinických parametrech nalezen žádný statisticky významný rozdíl v pohlaví, věku, zaměstnanosti, přítomnosti pozitivní rodinné

Tab. 3. Srovnání respondérů a non-respondérů

Parametr	Respondéři (n = 35)	Non-respondéři (n = 27)	Statistika
<b>Věk prvních příznaků</b>			
Věk příznaků 20–35 let	20 (71,4 %)	8 (28,6 %)	Pearson Chi-Square: $p \leq 0,05$
Jiný věk	15 (44,1 %)	19 (55,9 %)	
<b>Vzdělání</b>			
Základní	5 (35,8 %)	8 (61,5 %)	Pearson Chi-Square n. s. ( $p = 0,076$ )
Vyučen/a	7 (41,2 %)	10 (58,8 %)	
Střední s maturitou	16 (76,2 %)	5 (23,8 %)	
Vysokoškolské	7 (63,6 %)	4 (36,4 %)	
<b>Rodinný stav</b>			
Ženatý/vdaná	10 (41,7 %)	14 (58,3 %)	Pearson Chi-Square n. s. ( $p = 0,062$ )
Jiný stav (svobodný/á, rozvedený/á nebo vdova)	25 (65,8 %)	13 (34,2 %)	
<b>Přítomnost další úzkostné poruchy</b>			
Další úzkostná porucha	8 (36,4 %)	14 (63,6 %)	Pearson Chi-Square $p \leq 0,05$
Bez komorbidity úzkostné poruchy	27 (67,5 %)	13 (32,5 %)	

Tab. 4. Srovnání respondérů a non-respondérů – metrická data (hodnoceno dle poklesu v BAI o 25 %)

	Respondéři (n = 35)	Non-respondéři (n = 27)	Statistika
Věk v době léčby	35,03 ± 9,58	36,48 ± 12,03	nepárový t-test: n. s.
BAI-1 – BAI-2	9,46 ± 10,97	1,30 ± 10,27	nepárový t-test: p ≤ 0,005
BAI-1	30,57 ± 11,86	36,48 ± 10,56	nepárový t-test: n. s.
BDI-1	20,71 ± 10,04	24,59 ± 9,18	nepárový t-test: n. s.

BAI-1 – Beckův inventář úzkosti hodnocený v prvním týdnu; BAI-2 – Beckův inventář úzkosti hodnocený ve druhém týdnu; BDI-1 – Beckův inventář deprese hodnocený v prvním týdnu

anamnézy, denních dávkách antidepresiv ani v délce trvání poruchy (chí-kvadrát test. n. s.). Obě skupiny se od sebe statisticky významně lišily v přítomnosti další úzkostné poruchy (tab. 3). Přítomnost poruchy osobnosti, agorafobie nebo somatického onemocnění neprokázala statisticky významný vliv na odpověď na léčbu (chí-kvadrát test. n. s.). Ve skupině respondérů došlo statisticky významně častěji k začátku rozvoje panické poruchy mezi 20 a 35. rokem věku (tab. 3). Při hodnocení léčebné odpovědi pomocí CGI (hodnocení 1 nebo 2 = remise) se souvislost mezi počátkem poruchy a dosažením remise v léčbě nepodařilo prokázat (nepárový t-test: n. s.).

Dalším z hodnocených demografických parametrů byl rodinný stav. Probandi byli rozděleni do dvou skupin ženatí/vdané nebo svobodný/á, rozvedený/á nebo vdovec/vdova. Mezi skupinami nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v odpovědi na léčbu, a to ani při hodnocení odpovědi v poklesu v BAI (tab. 4), ani dle hodnoty závěrečného CGI (Pearson Chi-Square: n. s.). Nalezli jsme pouze trend (Pearson Chi-Square n. s.: p = 0,062; ve skupině respondérů se častěji objevovali svobodný/á, rozvedený/á nebo vdovec).

Při sledování rozdílu úrovně vzdělání mezi skupinami respondérů a non-respondérů (hodnocené pomocí poklesu v BAI) byla nalezena tendence (Pearson Chi-Square n. s.: p = 0,076) k tomu, že středoškolské vzdělání je spojeno s tendencí k výraznější léčebné odpovědi (tab. 3). Při hodnocení remise pomocí CGI se tento trend nepodařilo prokázat (Pearson Chi-Square: n. s.).

Rozdíl nebyl prokázán ani v iniciálních skóre posuzovacích stupnic BAI, DES, DES-T a SDQ-20 (Mann Whitney U-test: n. s.). Dalším sledovaným faktorem byla míra depresivity, která byla hodnocena pomocí škály BDI. Při rozdělení celé skupiny dle hodnoty BDI na počátku (menší než 20 nebo větší či rovno 20) byl prokázán statisticky významný rozdíl (Pearson chi-square: p ≤ 0,05) mezi respondéry a non-respondéry (hodnocené pomocí BAI). Ve skupině respondérů 18 z 35 pacientů skórovalo BDI méně než 20, kdežto ve skupině non-respondérů to bylo jen 7 z 27 pacientů. Stejně tak při hodnocení remise pomocí CGI se podařilo nalézt statisticky významný rozdíl (Pearson chi-square: p ≤ 0,001).

Při hodnocení metrických dat (rozdíl ve věku v době léčby, rozdíl v BAI v prvním a druhém týdnu, počáteční

Tab. 5. Srovnání respondérů a non-respondérů – metrická data (hodnoceno dle CGI)

	Respondéři (n = 19)	Non-respondéři (n = 31)	Statistika
Věk v době léčby	34,95 ± 12,30	36,65 ± 9,76	nepárový t-test: n. s.
BAI-1 – BAI-2	9,00 ± 10,54	3,10 ± 11,22	nepárový t-test: n. s.
BAI-1	27,37 ± 9,01	31,42 ± 12,17	nepárový t-test: n. s.
BDI-1	18,26 ± 9,98	26,26 ± 7,40	nepárový t-test: p ≤ 0,005

BAI-1 – Beckův inventář úzkosti hodnocený v prvním týdnu; BAI-2 – Beckův inventář úzkosti hodnocený ve druhém týdnu; BDI-1 – Beckův inventář deprese hodnocený v prvním týdnu

hodnota BAI a BDI) pomocí dvouvýběrového t-testu byl mezi respondéry a non-respondéry (hodnoceno pomocí poklesu v BAI) prokázán významný rozdíl ve snížení hodnoty BAI mezi prvním a druhým týdnem. Ve skupině respondérů byl průměrný pokles v BAI mezi prvním a druhým týdnem 9,46 ± 10,97, kdežto ve skupině non-respondérů 1,3 ± 10,27 (nepárový t-test: p ≤ 0,005) (tab. 4). Rozdíl BAI mezi prvním a druhým týdnem nebyl při hodnocení remise pomocí CGI na konci léčby statisticky významný (tab. 3). Při hodnocení remise pomocí CGI byl prokázán statisticky významný (nepárový t-test: p ≤ 0,005) vztah mezi počáteční hodnotou BDI a závěrečnou hodnotou CGI (tab. 5). V ostatních parametrech nebyly rozdíly statisticky významné (tab. 4 a tab. 5).

Dále bylo použito hodnocení pomocí modelu logistické regrese metodou stepwise. Model byl vybudován ve třech krocích. Do statistického hodnocení vstoupily tyto proměnné: věk, věk prvních příznaků, trvání nemoci, vzdělání, zaměstnanost, rodinný stav, pohlaví, přítomnost agorafobie, přítomnost další úzkostné poruchy, poruchy osobnosti nebo tělesného onemocnění, počáteční skóre v BAI, BDI, DES a SDQ-20, rozdíl ve škále BAI mezi prvním a druhým týdnem, počáteční dávka anxiolytika (přepočteno na index alprazolamu) a antidepresiva (přepočteno na index paroxetinu).

Metoda určila tři statisticky významné prediktory terapeutické odpovědi (poklesu v BAI o 25 %), a to rodinný stav, jinou úzkostnou poruchu a rozdíl ve škále BAI mezi prvním a druhým týdnem. Interpretace regresních koeficientů jsou následující:

- žije-li pacient v manželství, sníží se šance na terapeutickou odpověď (pokles BAI o 25 %) 0,180krát (95 % CI 0,038–0,843), (p ≤ 0,05);
- má-li pacient jinou úzkostnou poruchu, sníží se šance na terapeutickou odpověď 0,227krát (95 % CI 0,053 až 0,969), (p ≤ 0,05);
- zvýší-li se rozdíl mezi BAI naměřeným v prvním a druhém týdnu o 5 bodů, zvýší se šance na terapeutickou odpověď 1,556krát (95 % CI 1,100–2,201), (p ≤ 0,05);
- pokud byla remise hodnocena pomocí závěrečné hodnoty CGI (1 nebo 2), pak z krokové regrese vyplynula jediná statisticky významná nezávisle proměnná – BDI na počátku léčby.



Interpretace regresních koeficientů je následující:

- má-li pacient hodnoty BDI v prvním týdnu nižší než 20, zvýší se šance na dosažení klinické remise na konci léčby 7,5krát (95 % CI 1,703–33,034), ( $p \leq 0,01$ ).

## DISKUSE

### Celá skupina

Průměrný věk zkoumaných pacientů s panickou poruchou byl  $35,13 \pm 10,54$  roku, což odpovídá průměrnému věku pacientů zkoumaných ve studiích dalších autorů.<sup>23,24</sup> Věk nástupu onemocnění byl  $28,97 \pm 10,75$  roku, což také odpovídá nálezům dalších autorů.<sup>25,26</sup> Několikaleté zpoždění mezi prvním objevením příznaků a léčbou je běžné jak u poruch nálady, tak u úzkostných poruch.<sup>27</sup> Důvodů zpoždění může být celá řada. Jednou z příčin může být strach ze stigmatizace, úroveň závažnosti příznaků a míra narušení života. Rozdílly jsou popisovány i v rámci různých kultur.<sup>28</sup> Hospitalizaci často předcházelo opakované selhání ambulantní léčby.

Vstupní tíže deprese byla pacienty hodnocena pomocí Beckova inventáře deprese (BDI). V době zahájení léčby bylo průměrné skóre  $21,05 \pm 10,24$ . Diagnóza komorbidní deprese však byla stanovena jen u jednoho ze 67 probandů. Překryv úzkostného a depresivního prožívání však bývá velký; pokud jsou pacienti významně úzkostní, bývá ovlivněno celkové skóre v depresivním inventáři, byť depresivní poruchou jako takovou netrpí.

Pacienti s panickou poruchou prožívají v 69 % případů v průběhu záchvatu paniky zážitky depersonalizace a derealizace. Míra disociace je u pacientů s panickou poruchou srovnatelná s pacienty s jinými úzkostnými poruchami.<sup>13</sup> V práci jsme sledovali míru disociace pomocí dotazníku DES. Průměrné skóre bylo  $11,79 \pm 13,34$ . Obdobnou míru disociace prokázali u pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou Raszka et al.<sup>29</sup> U pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou byla hodnota DES  $12,8 \pm 13,5$  proti  $3,5 \pm 2,8$  u zdravých kontrol. To potvrzuje výše zmíněnou hypotézu o podobnosti míry disociace u různých úzkostných poruch.

Kromě pocitů depersonalizace a derealizace prožívají pacienti s panickou poruchou řadu somatických příznaků. Jejich pozornost je často směrem k těmto tělesným příznakům obrácena, a nezřídka je vnímají intenzivněji než pocity strachu nebo úzkosti. Míru somatoformní disociace je možné hodnotit pomocí dotazníku SDQ-20. Mezi dotazníkem DES a dotazníkem SDQ-20 je významná korelace.<sup>21</sup> Lze hypoteticky předpokládat, že i celkové skóre v tomto dotazníku bude oproti zdravým kontrolám zvýšené. V našem souboru bylo průměrné skóre  $28,10 \pm 10,30$  bodu, což odpovídá práci Santo a Pio-Abreu,<sup>30</sup> kde byla průměrná hodnota SDQ-20 u pacientů s panickou poruchou  $30,6 \pm 6,1$ .

### Respondéři vs. non-respondéři

Odpověď na terapii byla v práci definována dvěma různými způsoby. Prvním z nich byl pokles ve skále BAI o 25 %.

Stupnice BAI je používána v hodnocení subjektivně pocíťované úzkosti.<sup>15</sup> Stupnice je užívána ke zhodnocení změny, nejsou však jasně definovány hodnoty, které by určovaly, odkdy lze považovat úzkost za patologickou. Dle studie Leyfera et al.<sup>31</sup> je průměrná hodnota BAI skórována běžnou populací  $2,5 \pm 2,8$  bodu. Jiné studie však u zdravé populace nacházejí skóre od 5,7 do 8,4.<sup>32</sup> Hodnoty BAI ve zdravé populaci se tedy v různých pracích liší, nicméně jsou relativně nízké. Hodnota, kterou jsme si stanovili, je však dle studie Bandelowa<sup>22</sup> přiměřená pro léčebnou odpověď u pacientů s rezistentní panickou poruchou.

Druhým kritériem hodnotícím odpověď na léčbu (dosažení remise) bylo skóre v subjektivním dotazníku CGI na konci terapie. Pomocí tohoto dotazníku není hodnocen žádný konkrétní příznak, ale pacient hodnotí svůj zdravotní stav jako celek. Za respondéry byli tedy považováni ti jedinci, kteří na otázku „Do jaké míry se v posledních 14 dnech cítíte nemocen?“ odpověděli buďto: „nemám žádné příznaky“, nebo „vážám, zda vůbec mám nějaké příznaky“.

Při rozdělení skupiny na respondéry a non-respondéry podle poklesu BAI o 25 % nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ani ve věku, v době počátku poruchy, ani v délce trvání poruchy. Tento nález kontrastuje s nálezem Favellioho et al.,<sup>33</sup> kteří prokázali, že délka onemocnění kratší než 3,1 ( $\pm 3,8$ ) roku pozitivně koreluje s odpovědí na farmakoterapii, kdežto délka nemoci delší než 12,5 ( $\pm 12,0$ ), resp. 10,7 ( $\pm 10,6$ ) roku je spojována s negativní odpovědí. Naši pacienti byli ovšem léčeni jak pomocí psychofarmak, tak kognitivně-behaviorální terapií. Autoři studie věnované KBT nepopisují délku trvání nemoci jako prediktor odpovědi či neodpovědi. V naší práci se také statisticky významně nelišil průměrný věk skupiny respondérů a non-respondérů ( $34,57 \pm 9,14$  roku vs.  $35,85 \pm 12,28$  roku) v době léčby. Výsledky studií zkoumajících vliv věku na míru odpovědi na terapii jsou nejednoznačné. Některé studie identifikovaly jako negativní prediktor nižší věk v době léčby,<sup>34</sup> jiné tvrdí opak.<sup>33</sup>

Jedním ze sledovaných parametrů byl věk prvních příznaků nemoci. Pacienti byli rozděleni podle věku nástupu nemoci do tří skupin. V první skupině se příznaky objevily před 20. rokem věku, ve druhé mezi 20. a 35. rokem včetně a ve třetí po 35. roku věku. Dle naší hypotézy by měli na terapii nejlépe odpovídat pacienti druhé skupiny. Tuto hypotézu se nám podařilo potvrdit.

V úrovni vzdělání se nepodařilo mezi oběma skupinami najít statisticky významný rozdíl. Prokázán byl pouze trend, který říká, že vzdělání, které je nejčastěji spojeno s odpovědí na léčbu, je středoškolské. Mezi středoškolkami patřilo 76,2 % mezi respondéry, mezi non-respondéry 23,8 %. Úroveň vzdělání by hypoteticky neměla ovlivňovat odpověď na léčbu psychofarmaky, může mít však vliv na účinnost KBT, neboť správné pochopení některých principů léčby je důležité. Otázkou je, proč vysokoškolské vzdělání nebylo spojeno s lepší odpovědí než středoškolské. Příčinou může být to, že ve skupině bylo pouze 11 vysokoškolsky vzdělaných probandů, kdežto středoškolsky vzdělaných bylo 21.

Mezi respondéry a non-respondéry nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v rodinném stavu. Opět se podařilo prokázat pouze trend ( $p = 0,062$ ). Při hodnocení pomocí krokové regrese se však ukázalo, že manželství

sníží šanci na dosažení klinické remise. Této otázce se ve své práci věnovali Faravelli et al.<sup>33</sup> Dle jejich nálezů je manželský vztah spojený s nižší frekvencí odpovědi na léčbu než u neženatých. Důvodů pro tuto skutečnost může být celá řada. Jedním z nich může být např. více stresující domácí prostředí nebo větší obavy ze selhání. Pro přesné stanovení důvodů tohoto faktu je nutné další zkoumání.

To, že rozdíl v prožívané úzkosti měřené pomocí Hamiltonovy škály úzkosti je prediktorem odpovědi na léčbu pomocí psychofarmak, prokázalo několik studií.<sup>35</sup> V případě kognitivně-behaviorální terapie se nepodařilo prokázat, že by vstupní tíže příznaků měla hrát roli v predikci odpovědi.<sup>36</sup> Stejně tak ani v naší práci nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl v míře úzkosti měřené pomocí BAI na počátku terapie. Statisticky významný rozdíl na konci terapie je dán tím, že právě pokles v BAI byl parametrem, který rozděloval pacienty mezi respondéry a non-respondéry. Jedna z hypotéz stanoví, že BAI nižší než 25 bodů na počátku terapie bude spojeno s lepší odpovědí. Tuto hypotézu se nepodařilo potvrdit, mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný rozdíl ( $p = 0,602$ ), a to ani při hodnocení response pomocí CGI.

Zajímavým nálezem je však pokles BAI ve druhém týdnu terapie. Ve skupině respondérů došlo v BAI k průměrnému poklesu o  $9,46 \pm 10,97$  bodu. Ve skupině non-respondérů byl průměrný pokles jen  $1,3 \pm 10,27$  bodu. Již ve druhém týdnu byl tedy statisticky významný rozdíl v poklesu mezi oběma skupinami v tomto skóre. Pokles BAI ve druhém týdnu léčby (tedy rychlá odpověď na počáteční léčbu) může být faktorem ovlivňujícím odpověď na kombinovanou KBT a farmakoterapii.

Dalším sledovaným faktorem byla míra deprese měřená pomocí BDI. Jak již bylo zmíněno výše v textu, diagnózu klinické deprese splňoval jen jeden z probandů (respondér), což je v kontrastu se sdělením Goismana et al.,<sup>37</sup> kteří udávají, že deprese je častou komorbiditou panické poruchy. Interpretací toho, proč tomu tak není v naší skupině, může být řada. Jednou z možností je to, že psychotherapeutické oddělení, na kterém byli pacienti léčeni, je zaměřeno na pacienty s úzkostnými poruchami (dle MKN-10) a pacienti s klinickou depresí jsou léčeni na jiném oddělení.

Nálezy farmakologických studií nejsou jednoznačné v tom, zda přítomnost komorbidní deprese ovlivňuje terapeutickou odpověď či nikoliv.<sup>8</sup> Depresivní příznaky by se mohly projevit na účinnosti kognitivně-behaviorální terapie např. tím, že snížená nálada může ovlivňovat vůli k léčbě nebo k provádění expozičních, kvalitu soustředění se při skupinových setkáních nebo tvorbě domácích úkolů. V práci Kampmana et al.<sup>36</sup> se přítomnost komorbidní deprese neukázala být prediktorem ovlivňujícím kvalitu odpovědi na KBT. Heldt et al.<sup>11</sup> však zjistili opak.

V naší práci souvisela počáteční hodnota BDI pozitivně se závěrečným CGI, tedy ve skupině respondérů (závěrečné CGI 1 nebo 2) byla průměrná hodnota BDI na počátku statisticky významně nižší než u non-respondérů. Pokud byla odpověď na léčbu hodnocena pomocí poklesu v BAI, pak nebyl mezi skupinami respondérů a non-respondérů statisticky významný rozdíl. Ukázalo se však, že počáteční hodnota BDI pod 20 bodů byla statisticky významně častější ve skupině respondérů.

Dalším zkoumaným fenoménem byla míra disociace. Při hodnocení míry celkové disociace (DES) se skupiny RS a NRS na počátku terapie nelišily. Oproti tomu skóre dotazníku DES-T na počátku pozitivně koreluje s odpovědí na léčbu pomocí farmakoterapie a KBT. Disociace je fenomén, který se vyskytuje i u zdravých jedinců. Jsou okamžiky, kdy působí ochranně nebo umožňuje provozovat činnosti v době emoční zátěže (např. instinktivní pomoc při dopravních nehodách). Ve škále DES-T se však hodnotí jen otázky, které zkoumají patologickou disociaci. Práce, které by zkoumaly vliv patologické disociace na kvalitu odpovědi ať psychoterapie, či farmakoterapie u panické poruchy, však v tuto chvíli chybějí. Dá se tedy pouze spekulovat, že kvalitní hodnocení situace má dopad na kvalitu odpovědi.

Jedním z nálezů byl také fakt, že hodnota CGI na počátku souvisí se závěrečným CGI. Počáteční průměrné skóre CGI bylo na počátku léčby statisticky významně vyšší ve skupině non-respondérů (hodnoceno pomocí CGI). Tento náleze je v souladu s pracemi jiných autorů.<sup>38,39</sup>

Mezi skupinami respondérů a non-respondérů nebyl statisticky významný rozdíl v dávce užívaných antidepresiv (přepočteno na index paroxetinu). Ve skupině respondérů byla počáteční denní dávka antidepresiva  $28,0 \pm 18,32$  mg; na konci pak  $28,14 \pm 17,66$  mg. Je tedy patrné, že v průběhu terapie v průměru nedošlo k navýšení či snížení dávky antidepresiv. Ve skupině non-respondérů došlo v průběhu terapie k navýšení průměrné dávky antidepresiva z  $23,44 \pm 12,9$  na  $28,70 \pm 14,38$  mg, míra navýšení však nedosahovala statistické významnosti. Lze tedy hypoteticky tvrdit, že u pacientů, u kterých došlo ke zlepšení (a jak je patrné z dříve uvedených výsledků, k poklesu úzkosti hodnocené pomocí BAI došlo již v průběhu druhého týdne terapie), nebyla medikace v průběhu léčby upravována. Pokud byla odpověď nedostatečná, bylo přistoupeno k navýšení antidepresivní medikace (v průměru o  $5,26$  mg paroxetinu pro die).

U pacientů byla hodnocena i průměrná denní dávka anxiolytik (přepočteno na index alprazolamu). Ve skupině respondérů byla průměrná denní dávka na počátku terapie  $0,23 \pm 1,02$  mg vs.  $0,37 \pm 0,59$  mg u non-respondérů. Anxiolytika však užívalo pouze 17 pacientů. Pro přesnější závěry je zapotřebí větší zkoumaná skupina.

## OMEZENÍ

Omezením studie je relativně menší počet zkoumaných probandů. Tento fakt omezuje validitu výsledků a jejich generalizaci. Dalším limitem je současné podávání farmak a psychoterapie, což znemožňuje stanovení specifických prediktorů pro ten který terapeutický přístup a je možné hodnotit pouze reakci na komplexní program. Omezením je také skutečnost, že ke stanovení tíže konkrétních příznaků byly používány subjektivní posuzovací stupnice.

## ZÁVĚR

Z výsledků hodnocení vyplývá, že za prediktory terapeutické odpovědi můžeme považovat rodinný stav,

komorbiditu s další úzkostnou poruchou, změnu v BAI ve druhém týdnu, počáteční hodnotu BDI pod 20 bodů a nízkou míru patologické disociace na počátku léčby. Pokud byla klinická response hodnocena pomocí poklesu v BAI o 25 %, pak při použití krokové regrese bylo zjištěno, že život v manželství snižuje šanci na dosažení klinické odpovědi o 18 %. Stejně tak se snižuje šance na dosažení klinické odpovědi u pacientů s komorbidní úzkostnou poruchou, a to o 23 %. Naopak dojde-li ve druhém týdnu ke změně BAI o 5 bodů, zvýší se šance

na dosažení klinické remise o 156 %. Pokud hodnotíme úspěšnost terapie pomocí závěrečného CGI (1 nebo 2), pak hodnota BDI pod 20 bodů na počátku terapie zvyšuje šanci na kladný výsledek o 750 %. Mezi skupinami respondérů a non-respondérů byl nalezen statisticky významný rozdíl ve věku prvních příznaků, v přítomnosti další úzkostné poruchy, počátečních hodnotách BDI pod 20 bodů, v míře patologické disociace měřené pomocí DES-T, v úrovni poklesu BAI mezi prvním a druhým týdnem terapie a denní dávkou anxiolytik.

## LITERATURA

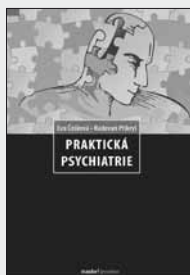
- Praško J, Herman E, Prašková H, Raszka M. Panická porucha. In: Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C (eds): Postupy v léčbě psychických poruch. Amapra, Medical Tribune 2008: 187–211.
- Praško J, Látalová K. Antipsychotika v léčbě úzkostných poruch. *Psychiatrie* 2012; 16 (3): 167–177.
- Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 44–50.
- Bandelow B, Behnke K, Lenoir S et al. Sertraline vs. paroxetine in the treatment of panic disorder: results of an acute, double-blind non-inferiority comparison. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 405–413.
- Kamarádová D, Praško J, Grambal A et al. Farmakorezistence u pacientů s panickou poruchou. *Psychiatrie* 2012; 16 (3): 16–22.
- Pollack MH, Rapaport MH, Clary CM, Mardekian J, Wolkow R. Sertraline treatment of panic disorder: response in patients at risk for poor outcome. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 922–927.
- Shinoda N, Kodama K, Sakamoto T et al. Predictors of 1-year outcome for patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 1999; 40 (1): 39–43.
- Slaap BR, den Boer JA. The prediction of nonresponse to pharmacotherapy in panic disorder: a review. *Depress Anxiety* 2001; 14: 112–122.
- Roy-Byrne PP, Russo J, Cowley DS, Katon WJ. Unemployment and emergency room visits predict poor treatment outcome in primary care panic disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64 (4): 383–389.
- Baillie AJ, Rapee RM. Predicting who benefits from psychoeducation and self help for panic attacks. *Behav Res Ther* 2004; 42: 513–527.
- Heldt E, Manfro GG, Kipper L et al. Treating medication-resistant panic disorder: predictors and outcome of cognitive-behavior therapy in a Brazilian public hospital. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 43–48.
- Berger P, Sachs G, Amering M et al. Personality disorder and social anxiety predict delayed response in drug and behavioral treatment of panic disorder. *J Affect Disord* 2004; 80: 75–78.
- Ball S, Robinson A, Shekhar A, Walsh K. Dissociative symptoms in panic disorder. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 755–760.
- Leclercq Y, Sheehan DV, Weiller E et al. The MINI-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): a short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 224–231.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56 (6): 893–897.
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996; 67 (3): 588–597.
- Sheehan DV: The anxiety disease. New York: Scribners; 1983.
- Guy W (ed.). ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Rockville: U.S. DHEW; 1976.
- Bernstein EM, Putnam FW. Development, Reliability, and Validity of a Dissociation Scale. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174 (12): 727–735.
- Waller NG, Ross CA. The prevalence and biometric structure of pathological dissociation in the general population: Taxometric and behavior genetic findings. *Journal of Abnormal Psychology* 1997; 106 (4): 499–510.
- Nijenhuis ERS, Spinhoven P, Van Dyck R, Van der Hart O, Vanderlinden J. The development and psychometric characteristics of the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 688–694.
- Bandelow B: Panic and Agoraphobia Scale (PAS). Göttingen, Germany: Hogrefe & Huber Publishers; 1999.
- Battaglia M, Bertella S, Politi E, Bernardeschi L. Age at onset of panic disorder: Influence of familial liability to the disease and of childhood separation anxiety disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1995; 152 (9): 1362–1364.
- Roy-Byrne PP, Stein MB, Russo J et al. Panic disorder in the primary care setting: Comorbidity, disability, service utilization, and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 492–499.
- Weissman MM, Bland MB, Canino GJ et al. The cross-national epidemiology of panic disorder. *Archives of General Psychiatry* 1997; 54: 305–309.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593–602.
- Wang PS, Berglund P, Olfson M et al. Failure and Delay in Initial Treatment Contact After First Onset of Mental Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (6): 603–613.
- Borges G, Wang PS, Medina-Mora M, Lara C, Chiu WT. Delay of First Treatment of Mental and Substance Use Disorders in Mexico. *Am J Public Health* 2007; 97 (9): 1638–1643.
- Raszka M, Praško J, Koprivová J, Novák T, Adamcová K. Psychological dissociation in obsessive-compulsive disorder is associated with anxiety level but not with severity of obsessive-compulsive symptoms. *Neuroendocrinol Lett* 2009; 30 (5): 624–628.
- Santo HM, Pio-Abreu JL. Psychopathological groups: Dissociative disorders and other psychopathological groups: exploring the differences through the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29 (4): 354–358.
- Leyfer OT, Ruberg JL, Woodruff-Borden J. Examination of the utility of the Beck Anxiety Inventory and its factors as a screener for anxiety disorders. *Anxiety Disorders* 2006; 20: 444–458.
- Dugas MJ, Gagnon F, Ladouceur R, Freeston MH. Generalized anxiety di-



- sorder: a preliminary test of a conceptual model. Behaviour Research and Therapy 1998; 36: 215–226.
33. Faravelli C, Paterniti S, Scarpato A. 5-year prospective, naturalistic follow-up study of panic disorder. Comprehensive Psychiatry 1995; 36 (4): 271–277.
34. Woodman CL, Noyes JR, Ballengerb JC et al. Predictors of response to alprazolam and placebo in patients with panic disorder. Journal of Affective Disorders 1994; 30 (1): 5–13.
35. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ et al. Lactate provocation of panic attacks. II. Biochemical and physiological findings. Arch Gen Psychiatry 1985; 42: 709–719.
36. Kampman M, Keijsers GP, Hoodguin CA, Hendriks GJ. Outcome prediction of cognitive behaviour therapy for panic disorder: initial symptom severity is predictive for treatment outcome, comorbid anxiety or depressive disorder, Cluster C personality disorders and initial motivation are not. Behavioural and Cognitive Psychotherapy 2008; (36): 99–112.
37. Goisman RM, Warshaw MG, Peterson LG et al. Panic, agoraphobia, and panic disorder with agoraphobia: Data from a multicenter anxiety disorders study. Journal of Nervous and Mental Disease 1994; 182 (2): 72–79.
38. Pollack MH, Otto MW, Sachs GS et al. Anxiety psychopathology predictive of outcome in patients with panic disorder and depression treated with imipramine, alprazolam and placebo. J Affect Disord 1994; 30 (4): 273–281.
39. Pollack MH, Otto MW, Tesar GE et al. Long-term outcome after acute treatment with alprazolam or clonazepam for panic disorder. J Clin Psychopharmacol 1993; 13 (4): 257–263.

## Eva Češková, Radovan Příkryl

### PRAKTICKÁ PSYCHIATRIE



Moderní příručka pro každodenní psychiatrickou praxi – jak v ambulantních podmínkách, tak v prostředí lůžkových oddělení. Důraz je kladen především na precizní zvládnutí symptomatologie a z ní vyplývající schopnost stanovit diagnózu v rámci psychiatrické syndromologie i v kla-

sifikačním systému DSM-IV/MKN-10. Zásadní místo v knize zaujímá terapie – symptomatická i kauzální. Podobně prakticky orientovaná publikace dosud na českém knižním trhu chyběla.

395 Kč, Maxdorf, první vydání, 143 s., dvoubarevně, 125 × 190 mm, brožovaná

## Lucie Bankovská Motlová, Filip Španiel

### SCHIZOFRENIE

#### Jak předělit relapsu aneb terapie pro 21. století



Schizofrenie patří mezi nejčastější a nejzávažnější psychotická onemocnění. Je jednou z nejčastějších příčin přiznání plného invalidního důchodu a vykazuje jednu z nejdelších hospitalizací. Nežádka postihuje lidi v mladém věku na prahu života; nejen že zásadním způsobem ovlivňuje jejich schopnost studovat a pracovat, ale zasahuje do života celé rodiny. Přestože zůstává onemocněním s relativně nepříznivým výsledným stavem, cílem léčby na prahu 21. století se stává úzdrava, tedy možnost vést normální plnohodnotný život, i když v mezích určitých faktických omezení, a ne již jen pouhé

odstraňování symptomů. V aktualizovaném vydání mimořádně úspěšné monografie se naši přední odborníci na prevenci, léčbu i výzkum psychotických onemocnění zaměřují na teoretické i praktické informace o příčinách, průběhu, prevenci, léčbě a rehabilitaci schizofrenních onemocnění. Speciální pozornost věnují psychosociálním intervencím a moderním rehabilitačním programům, které příznivě ovlivňují prognózu nemocných. Publikaci doplňuje adresář zdravotnických, rehabilitačních a psychosociálních služeb, praktická schémata, tabulky a obrazová dokumentace.

300 Kč, Mladá fronta, druhé vydání, 110 s., barevně, 145 × 205 mm, vázané