

Koncepty hodnotenia účinnosti dlhodobej liečby schizofrénie

doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc., MUDr. Mgr. Helena Aziri

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Bratislava

Dlhodobé podávanie antipsychotík patrí medzi štandardné postupy pri liečbe schizofrénie. Jej úspešnosť je ovplyvnená mnohými faktormi – prevládajúcou symptomatikou a typom schizofrénie, adherenciou pacienta, prirodzeným priebehom ochorenia. Tieto faktory komplikujú aj vyhodnocovanie úspešnosti liečby hlavne vtedy, ak je toto vyhodnocovanie založené na požiadavkách medicíny založenej na dôkazoch. V článku upozorňujeme na niektoré oblasti v dlhodobej liečbe psychofarmakami, ktoré môžu pomôcť pri porozumení a prenose poznatkov z publikovaných štúdií do klinickej praxe.

Kľúčové slová: schizofrénia, dlhodobá liečba, medicína založená na dôkazoch.

Concepts of evaluation of the long-term treatment of schizophrenia

Long-term treatment with antipsychotics is a standard recommendation in the treatment of schizophrenia. The effectiveness of treatment depends on many factors like prevailing symptomatology and type of schizophrenia, patient's adherence to treatment and natural course of schizophrenia. These factors interfere with an evaluation of treatment effect mainly if the principles of Evidence Based Medicine are applied. The main goal of the article is to mention some aspects of long-term antipsychotic treatment that could help in understanding of results in published clinical studies and transforming these data to clinical practice.

Key words: schizophrenia, long-term treatment, evidence based medicine.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(3): 117–121

Úvod

Schizofrénia je ochorenie s veľmi variabilným klinickým obrazom a pokiaľ je diagnóza správne stanovená, u väčšiny pacientov sa dá očakávať chronický priebeh so závažnými dopadmi na funkčnosť pacienta vo viacerých oblastiach. Objavenie chlórpromazínu v polovici päťdesiatych rokov minulého storočia prinieslo zvrät do liečby schizofrénie. Umožnilo to starostlivosť o pacientov mimo ustanovizní pre dlhodobý pobyt, kontrolu nežiaducich prejavov v správani a rozvoj psychosociálnych opatrení, rehabilitačných – resocializačných metód, prípadne psychoterapie. Veľké očakávania, ktoré súviseli s mohutným nástupom skupiny atypických antipsychotík v 80. rokoch, sú v súčasnosti často nahradzované ich až príliš kritickým hodnotením. Súvisí to s viacerými faktormi. Najdôležitejším je asi primárna determinácia nepriaznivého priebehu u časti pacientov, ktorí na doteraz dostupnú liečbu reagujú nedostatočne. Podstatný je však aj posun v kvalite dôkazov, ktoré sa vyžadujú pre potvrdenie účinnosti liečby – presadenie sa metódy medicíny založenej na dôkazoch (ďalej z angličtiny Evidence Based Medicine – EBM) a dôrazu na monitorovanie a kontrolu nežiaducich účinkov. Pokračujúci výskum v oblasti schizofrénie prináša často vzrušujúce poznatky, ale navodzuje aj nové výzvy. Klinická prax musí reagovať na tieto nové skutočnosti schopnosťou reflektovať, absorbovať

nové poznatky a aplikovať ich v záujme pacienta do bežných klinických postupov.

V predkladanej práci uvádzame prehľad vybraných oblastí, ktoré sa vzťahujú k dlhodobej liečbe schizofrénie a vyhodnocovaniu jej efektivity. Zameriavame sa na oblasť psychofarmakológie. Prehľad by mohol slúžiť pre lekárov v praxi na zorientovanie sa v súčasných smeroch a na podporu schopnosti zaujať kritické stanovisko (a to nielen v negatívnom zmysle slova) k primárnym zdrojom publikovaných výsledkov i k sprostredkovane podávaným informáciám.

Odporúčania pre liečbu schizofrénie

Chronický priebeh ochorenia, či predpoklad chronického priebehu pri diagnostikovaní schizofrénie sa odráža v súčasných odporúčaniach

Tabuľka 1. Opatrenia v komplexnej liečbe schizofrénie

- edukácia pacienta a príbuzných
- cielená psychoterapia
- podporná terapia zameraná na pacienta a príbuzných
- nácvik sociálnych zručností
- nácvik a asistencia pri každodenných aktivitách
- spoločné prijímanie rozhodnutí
- monitorovanie medikácie a symptómov
- asistencia pri podávaní medikácie
- asistencia pri zabezpečovaní služieb a iných potrieb
- zabezpečenie dohľadu nad finančnými zdrojmi
- svojpomocné skupiny

Upravené podľa (1); dostupné na stránke: <http://www.psychguides.com/sche.pdf>

pre liečbu. Prístup k liečbe by mal byť komplexný (tabuľka 1), v prekladanej práci sa zameriame na psychofarmakologickú liečbu. Jestvuje viacero zdrojov, ktoré majú oficiálny charakter odporučených postupov, ako príklad uvedieme veľmi nedávno publikované odporúčania Českej neuropsychofarmakologickej spoločnosti (tabuľka 2).

Diagnostika a priebeh schizofrénie a ich vzťah k interpretácii výsledkov štúdií

Diagnostika schizofrénie by mala byť zdanlivo bezproblémová, keďže platné klasifikačné systémy sú vystavané na ateoretickom a deskriptívnom princípe so zdôraznením vysokej reliability (hlavne zhodnosti medzi viacerými posudzovateľmi) diagnózy. Medzinárodná klasifikácia

chorôb WHO (MKCH 10) a Diagnostický a štatistický manuál Americkéj psychiatrickej asociácie (DSM-IV) sa však v diagnostických kritériách mierne, no predsa len odlišujú (tabuľka 2; (2)). Pri hodnotení publikovaných výsledkov by sme si mali všimnúť, ktoré kritériá sú pre diagnózu schizofrénie použité. Ak sú to DSM-IV kritériá, čo je častejšie, môžeme predpokladať, že do liečby sú zaradení pacienti s chronickým priebehom ochorenia.

Schizofrénia je symptomaticky veľmi rôznorodým ochorením. Pri porovnaní pacienta s produktívnym katatonickým syndrómom a pacienta so simplexnou schizofréniou je len veľmi ťažko akceptovateľné, že oba klinické obrazy sú zaradené do jednej diagnostickej kategórie. Rozdielnosť nadobúda ešte väčší rozmer pri zahrnutí porúch z tzv. schizofrenického spektra. Je vhodné pozorne si všimnúť charakteristiky pacientov, ktorí sú do štúdií zaradení, a pokiaľ sú populácie pacientov odlišné, je nutná veľká triezvosť pri porovnávaní či generalizácii výsledkov z viacerých štúdií. Ako príklad môže posloužiť rozdiel charakteristík populácií pacientov v dvoch dôležitých štúdiách, ktorých výsledky boli v ostatnom období veľmi diskutované. Štúdia EUFEST (3) bola zameraná na hodnotenie liečby u pacientov s prvou epizódou

(trvanie 12 mesiacov), štúdia CATIE (4) na hodnotenie liečby pacientov so schizofréniou bez bližšej špecifikácie (trvanie 18 mesiacov). Rozdiely medzi pacientmi vyplývajúce z usporiadania a zamierania štúdií sú zjavné (tabuľka 4). Ak by zobrali do úvahy fakt, že približne 10–15 % pacientov má len jednu epizódu schizofrénie (napr. (5)), potom môžeme hypoteticky predpokladať, že zo štúdie EUFEST by sa do štúdie CATIE dostali len pacienti s horším, resp. zlým priebehom schizofrénie a navyše len tí pacienti, u ktorých by sa diagnóza schizoafektívnej poruchy a schizofrénie zmenila.

Hodnotenie zmeny stavu podľa symptomatológie

Vyhodnocovanie symptomatického zlepšenia je ukazovateľ, ktorý je najbližší klinickej praxi. Pre zvýšenie spoľahlivosti hodnotenia (hlavne tzv. inter-rater reliability – hodnotenia medzi dvoma posudzovateľmi) závažnosti a zmeny príznakov sa v štúdiách štandardne používajú posudzovacie škály. Pre schizofréniu je to hlavne škála Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; (6)). Pozostáva z 30 položiek hodnotených sedembodovou stupnicou, rozdelených na podškály siedmich pozitívnych príznakov

(napr. halucinácie, bludy), siedmich negatívnych príznakov (napr. citová stiahnutosť, oploštená emotivita) a tretia skupina (16 príznakov) sa označuje ako podškála všeobecnej psychopatológie. Maximálne skóre škály je 210, stredné normatívne hodnoty boli stanovené v hodnotách 20 pre podškálu pozitívnych symptómov, 22 pre podškálu negatívnych symptómov a 40 pre podškálu všeobecnej psychopatológie. V klinických štúdiách sa zvyčajne definujú pacienti s pozitívnou odpoveďou na liečbu podľa zlepšenia celkového skóre škály PANSS o $\geq 20\%$, prísnejšie kritérium je zlepšenie o $\geq 50\%$. Správna administrácia škály si vyžaduje nácvik. Štruktúrované interview s pacientom a vyhodnotenie položiek trvá 30–40 min. To podstatne obmedzuje využitie škály v bežnej klinickej praxi. Naopak, pomocou škály Clinical Global Impression (CGI; (1)) sa dá veľmi jednoducho hodnotiť závažnosť (CGI-S, kde S = severity) alebo zlepšenie (CGI-I, kde I = improvement) stavu pacienta. Významné je, že skóre škál CGI a PANSS koreluje. Na grafe 1 je uvedený vzťah medzi skóre škál PANSS a CGI-S. Na základe tejto závislosti môžeme odhadnúť či si vytvoriť obraz o závažnosti stavu pacienta, pokiaľ sú výsledky vyjadrené hodnotou škály PANSS a naopak.

Tabuľka 2. Fázy liečby schizofrénie (upravené podľa (7))

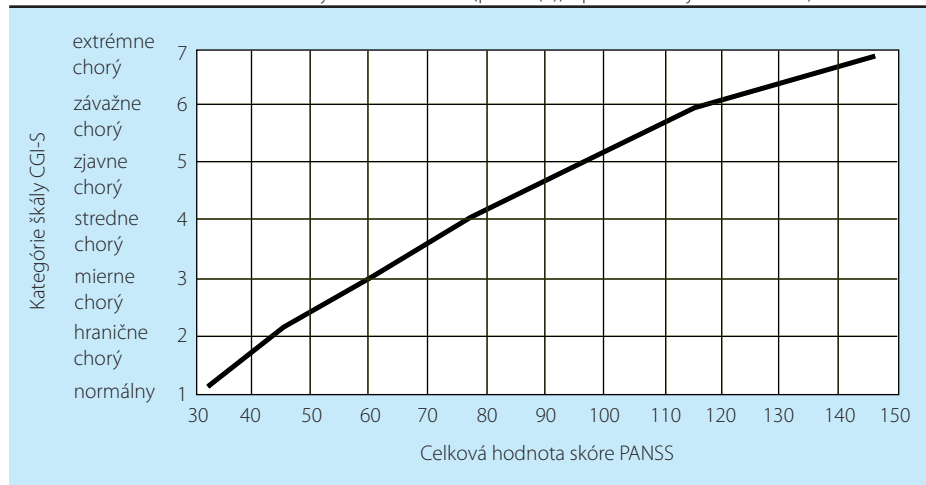
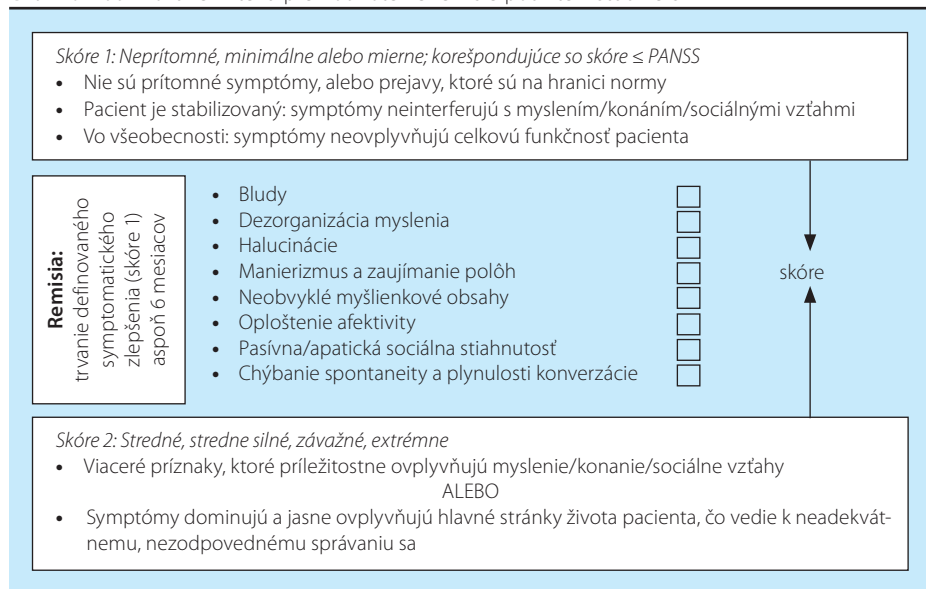
	Cieľ	Trvanie
Liečba akútneho nepokoja	Upokojenie pacienta (vzrušenosť, agresivita)	Minúty až hodiny
Akútna fáza	Pozitívne príznaky, titrovanie dávky antipsychotika	4–6 týždňov
Stabilizačná fáza	Zníženie rizika relapsu, adaptácia v sociálnom prostredí	Nedefinované
Udržiavacia fáza	Zabránenie relapsu, negatívne príznaky, plná sociálna spôsobilosť	Dva roky po prvej epizóde, minimálne jeden rok, lepšie neohraničovať dĺžku liečby

Tabuľka 3. Rozdiely v diagnostických kritériách pre schizofréniu MKCH 10 a DSM-IV

	Klasifikačný systém	
	DSM-IV	MKCH – 10
Symptomatika	Jednoduché vymenovanie kategórií príznakov: halucinácie, bludy, štruktúrne poruchy myslenia, poruchy konania (katatónia), negatívne príznaky	Dôraz na prítomnosť príznakov prvého rádu podľa Schneidera; halucinácie s definovanou závažnosťou
Trvanie príznakov	Stačí mesačné trvanie aktívnych príznakov, no celkovo musí byť nejaká forma príznakov (napr. reziduálnych) prítomná po dobu 6 mesiacov	Aspoň mesiac

Tabuľka 4. Porovnanie populácie pacientov zaradených do štúdie CATIE a EUFEST

	CATIE	EUFEST
Dĺžka štúdie	18 mesiacov	12 mesiacov
Priemerný vek v rokoch	40,8 r.	26,0 r.
Muži	73 %	62 %
Priemerný čas od prvého predpisu antipsychotík	14,5 r.	Nesmeli užívať antipsychotiká dlhšie ako 2 týždne v období jedného roka pred vstupom do štúdie
PANSS celkové skóre na začiatku	75,7	88,5
Diagnóza (DSM – IV)	Schizofrénia: 100 %	Schizofrénia: 53 % Schizofreniformná porucha: 40 % Schizoafektívna porucha: 7 %

Graf 1. Závislost medzi skóre škály PANSS a CGI-S (podľa (8), upravené a zjednodušené)**Graf 2.** Modifikované kritériá pre hodnotenie remisie použité v štúdiu e-STAR

Pre medzinárodnú štúdiu SOHO, ktorej výsledky boli publikované i pre ČR i SR (9), sa štandardizovala modifikovaná škála CGI-SCH (CGI – schizofrénia), pomocou ktorej sa samostatne posudzujú pozitívne, negatívne, depresívne a kognitívne príznaky (10). Najvyššia korelácia sa zistila medzi CGI-pozitívne príznaky a PANSS pozitívnou podškálou, najnižšia korelácia bola zistená pre depresívne príznaky.

Relaps a remisia pri schizofrénii ako vyhodnotenie úspešnosti liečby

Koncept relapsu, remisie a rekurencie je všeobecne známy z opisu priebehu liečby depresívnych porúch. Schizofrénia sa od depresie odlišuje svojím bohatším a komplexnejším symptomatickým členením a poväčšine horším a menej predpokladateľným priebehom, a tak je aj definícia týchto pojmov či fáz ochorenia a liečby oveľa zložitejšia. Relaps býva definovaný v štúdiách veľmi rôzne (napr. ako potreba rehos-

pitalizácie, zhoršenie symptómov definované zmenou skóre použitých škál). Kritériá pre remisiu boli prijaté a publikované pracovnou skupinou v r. 2005. Zahrnujú v sebe dve podmienky. Prvou je dostatočné symptomatické zlepšenie (skóre ≤ 2 t.j. mierna intenzita) vybraných 8 symptómov zo škály PANSS. Druhou podmienkou je trvanie zlepšenia, ktoré musí byť minimálne po dobu 6 mesiacov (11). Tento koncept sa síce nedá prijať bez výhrad, ale aplikoval sa už vo vyhodnocovaní niektorých štúdií. V štúdiu e-STAR, ktorá prebieha aj v Českej a v Slovenskej republike (12), sa sleduje remisia pomocou modifikovaných kritérií, ktoré sú zjednodušené a aplikovateľné aj v ambulantnej praxi (graf 2).

Zvolené symptómy, ktorými sa remisia definuje, patria medzi jadrové symptómy schizofrénie. Pre posúdenie celkového zlepšenia však môžu byť veľmi rozhodujúce aj iné symptómy – napr. tenzia (položka G4 v PANSS) alebo nespupráca (položka G8 v PANSS). Analýzy, ktoré zistu-

jú vzťah medzi remisiou definovanou zvolenými symptómami a inými ukazovateľmi zlepšenia (napr. škálou CGI alebo hodnotením funkčnosti pomocou škály GAF – Global Assessment of Functioning), tento rozpor potvrdzujú (13).

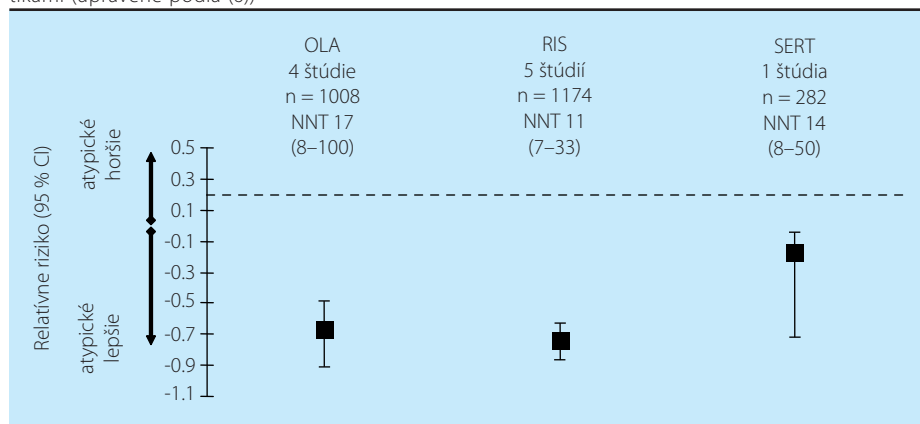
Effectiveness ako spôsob hodnotenia výsledkov štúdie

V dvoch vyššie spomenutých významných štúdiách CATIE a EUFEST sa použilo ako základné kritérium úspešnosti liečby tzv. effectiveness. Anglický termín efficacy sa zvyčajne prekladá ako účinnosť a jeho obsahom je vyjadrenie vplyvu liečby na zlepšenie symptómov. Pri dlhodobých štúdiách s pacientmi so schizofréniou je však veľkým problémom výpadok pacientov zo štúdií a bola snaha nájsť ukazovateľ, ktorý by bol komplexnejší. Podstatou effectiveness (ďalej budeme používať termín efektivita, aj keď v slovenskej a českej terminológii nie je prijatá dohoda, ako tento termín prekladať) je doba, ako dlho sa pacienti udržia v štúdiu, a štatisticky sa analyzuje čas do prerušenia liečby z akýchkoľvek dôvodov (napr. zmena liečby, nežiaduce účinky). Autori tohto konceptu zdôvodňujú oprávnenie a význam zavedenia ukazovateľa efektivity tým, že odráža širšiu a komplexnejšiu mieru. Je do nej zahrnutá tak účinnosť na symptómy (t.j. efficacy), ako aj vplyv nežiaducich účinkov na prerušenie liečby a postoj pacienta aj investigátora k vhodnosti a akceptovaniu liečby. Ak by sa pokúsili premietnuť tento prístup na bežnú klinickú prax, našli by sme ekvivalent vo vyjadrení, či sa „pacient udrží“ na lieku, resp. obrátene, či liek „pacienta udrží“. V tomto pohľade nie je koncept efektivity od praktickej skúsenosti veľmi vzdialený.

Význam metaanalýz a NNT pre interpretáciu výsledkov liečby

Neoddeliteľnou súčasťou EBM sú metaanalýzy. Je to vedecká metóda, pri ktorej sa štatisticky spracúva súbor jednotlivých analogických experimentov (údaje z viacerých štúdií s rovnakým zameraním). Inými slovami, je to sekundárna analýza výsledkov primárnych štúdií. Vychádza sa z predpokladu, že spojením väčšieho počtu štúdií do jednej analýzy sa zvýši celkový počet pacientov a teda výsledok rozdielov medzi rôznymi intervenciami (napr. liekmi) bude na základe štatistickej analýzy priekaznejší. Pokiaľ sú však súbory v jednotlivých štúdiách zaradených do metaanalýzy nehomogénne a ich metodika je kvalitatívne odlišná, výsledky metaanalytického spracovania budú zavádzajúce. Táto situácia nastane aj v prípade, keď do metaanalýzy nie sú

Graf 3. Štatisticky signifikantné rozdiely v riziku relapsu pri liečbe atypickými a typickými antipsychotikami (upravené podľa (6))



zaradené štúdie, ktoré by tam patrili. Prvým krokom k metaanalýze je teda dôsledné zhromaždenie relevantných štúdií vrátane snahy o získanie nepublikovaných zdrojov (napr. z databáz farmaceutických firiem alebo zo štúdií, ktorých výsledky boli zverejnené len formou prednášok alebo na výveskách). Druhým krokom je selekcia týchto štúdií podľa stanovených kritérií na základe ich kvality a dostupnosti primárnych informácií (napr. uvedené priemery a smerodajné odchýlky a nielen rozdiely v skóre použitých škál). Potom nasleduje štatistické spracovanie a výstupy. Najčastejšou mierou rozdielov vo výstupoch z metaanalýz je tzv. effect size (veľkosť efektu). Definícia a vysvetlenie tejto miery ďaleko presahuje možnosti rozsahu tohto článku, informácie sú dostupné na viacerých internetových stránkach (napr. www.cochrane-net.org).

Ako príklad výstupu z metaanalýzy uvedieme jeden z výsledkov z nedávno publikovanej práce (6), v ktorej sa stanovoval rozdiel medzi antipsychotikami prvej a druhej generácie v liečbe schizofrenie. Autori identifikovali 4 166 citácií, z nich vybrali a posúdili 411 štúdií. Vyradili 107 štúdií pre zlé alebo nedostatočne opísanú metodiku a ďalších 65 otvorených (nezaslepených) štúdií, pretože prepočtom zistili, že je v nich neprimeraná tendencia (skreslenie – „bias“) pre lepšiu účinnosť atypických antipsychotík. Do metaanalýzy nakoniec zaradili 239 publikácií o 150 dvojito slepých štúdiách s celkovým množstvom 21 533 participantov. Len v 12 zaradených štúdiách boli informácie o relapsoch, čo je výstup relevantný k téme tohto článku. Z toho olanzapín, risperidón a sertindol boli štatisticky signifikantne účinnejšie v prevencii relapsu ako typické antipsychotiká, amisulprid, aripiprazol a klopazín sa štatisticky signifikantne od typických antipsychotík neodlíšili. Výstupy z metaanalýz sú najviac vzdialené od klinického uvažovania a obyčajne najviac podliehajú

interpretačnému skresleniu alebo nepochopeniu. Na grafe 3 (grafické zobrazenie sa nazýva forest plot) sú uvedené hodnoty relatívneho rizika (RR alebo Risk Ratio), ktoré sa vypočítalo ako pravdepodobnosť výskytu relapsu v jednej skupine voči pravdepodobnosti výskytu v druhej skupine. Kolmé úsečky zobrazujú variabilitu stanovenú 95% intervalom spoľahlivosti (95% CI = confidence interval). Interval určuje pravdepodobnosť, že 95% výsledkov „zapadne“ do týchto hodnôt. Pokiaľ by úsečka intervalu spoľahlivosti pretínala nulovú os, výsledok by bol nesignifikantný.

Pre odhad významu uvedených výsledkov pre klinickú prax má najväčší význam uvedená hodnota NNT. NNT alebo Number Needed to Treat je hodnota, ktorá určuje, koľko pacientov je potrebné liečiť jedným liekom, aby sme získali jeden „pozitívny“ výsledok oproti liečbe iným liekom. Čím nižšia hodnota NNT, tým je rozdiel priekaznejší. Ak by bola hodnota NNT = 1, znamenalo by to, že rozdiel medzi dvoma liekmi či liečebnými postupmi je absolútny. Hodnoty NNT do 9 sú dostatočné na to, aby bol rozdiel viditeľný aj v klinickej praxi. Výsledok pre risperidón môžeme interpretovať tak, že je potrebné liečiť 11 pacientov (variabilita 7–33 pacientov) risperidónom namiesto typickými antipsychotikami na to, aby sme zabránili jednému relapsu navyše.

Záver

V práci sú uvedené informácie, ktoré sa týkajú vyhodnocovania dlhodobej farmakologickej liečby schizofrenie. Pokúsili sme sa upozorniť na oblasti, ktoré súvisia s prenosom informácií zo štúdií do klinickej praxe. Rozsahom publikácie i jej zameraním je spôsobené, že sme vynechali niektoré ukazovatele, ktoré by mohli zainteresovanému čitateľovi chýbať. Je to predovšetkým oblasť vyhodnocovania kognitívnych príznakov,

depresívnych príznakov, funkčnosti pacienta a kvality života.

Literatúra

1. Expert Consensus Treatment Guidelines for Schizophrenia: a Guide for patients and families. Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series. J Clin Psychiatry 1999; 60 Suppl 11: 3–80.
2. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. Maxdorf: Praha 1996: 504 s.
3. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghie MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet 2008; 29, 371(9618): 1085–1097.
4. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353(12): 1209–1223.
5. Ohmori T, Ito K, Abekawa T, Koyama T. Psychotic relapse and maintenance therapy in paranoid schizophrenia: a 15 year follow up. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999; 249(2): 73–78.
6. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009; 373(9657): 31–41.
7. Seifertová D, Libiger J, Švestka J, Mohr P, Motlová L. Schizofrenie. In: Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C. Postupy vléčbě psychických poruch. Algoritmy České neuropsychoframkologické společnosti. 2. revidované vydání. Academia medica pragensis 2008: 82–101 s.
8. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? Schizophr Res. 2005; 79(2–3): 231–238.
9. Pečeňák J. Štúdiá IC-SOHO – vybrané výsledky v Českej a Slovenskej republike. Psychiatrie pro praxi 2008; (Suppl. 1): 10–14.
10. Haro JM, Ochoa S, Gervin M, Mavreas V, Jones P. Assessment of remission in schizophrenia with the CGI and CGI-SCH scales. Acta Psychiatr Scand 2007; 115(2): 163–164.
11. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR.: Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry 2005; 162: 441–449.
12. Tůma I, Pečeňák J, Mohr P, Češková E, Anders M. Risperidol Consta – dlouhodobě působící injekce v léčbě schizofrenie a schizoafektivní poruchy: předběžné 12měsíční výsledky projektu e-STAR v České a Slovenské republice. Čes. a slov. Psychiat 2008; 104(2): 59–67.
13. Jäger M, Messer T, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Maier W, Lemke MR, Růther E, Buchkremer G, Gastpar M, Riedel M, Bottlender R, Strauss A, Möller HJ. Standardized remission criteria in schizophrenia: descriptive validity and comparability with previously used outcome measures. Pharmacopsychiatry 2008; 41(5): 190–195.

doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
jan.pecenak@faneba.sk

