

AKTUÁLNÍ TRENDY V LÉČBĚ ZÁVAŽNÝCH PSYCHICKÝCH PORUCH

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Koncepce závažných psychických poruch není statická a mění se s pokroky vědy. Biomarkery včetně ukazatelů získaných pomocí zobrazovacích metod mozku budou zřejmě hrát v budoucí klasifikaci větší roli. Závažná psychická onemocnění, rekurentní deprese, bipolární a schizofrenní porucha jsou považována za celoživotní onemocnění vyžadující dlouhodobou léčbu. Jsou více či méně konzistentně spojena s funkčními a strukturálními změnami mozku. Nemoc a její léčba představují proces, který má svoji dynamiku, kterou musíme vždy zvažovat. Léčba akutní má jiné cíle než léčba udržovací. Stále důležitější se stává nutnost hodnocení efektu léčby. Pro volbu léčby je nejdůležitější lékař se svými znalostmi o chorobě a léčbě a pacient se svými specifiky. K těmto patří klinický obraz, individuální náchylnost k vedlejším účinkům, somatická onemocnění, reakce na předchozí léčbu, zkušenosti a preference nemocného. Snahou je individualizovaná léčba, která je dnes považována za optimální.

Klíčová slova: klasifikace, koncepce psychických poruch, účinnost, vedlejší účinky, individualizovaná léčba.

CURRENT TRENDS IN THE TREATMENT OF MAJOR PSYCHIATRIC DISORDERS

The concept of major psychiatric disorders is not static and changes with the advances of science. Biomarkers including parameters obtained using brain imaging methods will probably play a more important role in the incoming classification. Major psychiatric disorders, recurrent depression, bipolar and schizophrenic disorders are considered life-long diseases which need long-time treatment. They are more or less consistently connected with functional and structural changes in the brain. The disease and its treatment form a process which has its own dynamics which has to be always considered. Acute treatment has different goals than the maintenance one. The evaluation of treatment efficacy is becoming more and more important. The most important factors for the right treatment choice are the experienced doctor and the patients with their specifics. To them, the clinical picture, individual dispositions to adverse events, somatic diseases, response to previous treatment and experiences and preferences of the ill belong. The final goal is an individualized treatment which is to-day considered optimal.

Key words: classification, concept of psychiatric disorder, efficacy, side-effects, individualized treatment.

Psychiat. pro Praxi, 2008; 9(2): 60–64

Závažná psychická onemocnění, zahrnující depresivní, bipolární a schizofrenní poruchu, jsou dnes považována za určité kontinuum – na jedné straně je depresivní onemocnění, na druhé straně schizofrenie. Jedná se o celoživotní onemocnění, protože u většiny nemocných dochází k opakovanému návratu příznaků a u některých příznaky v mírné formě přetrvávají. Opakované epizody a reziduální symptomatologie zvyšují riziko rekurence (24, 26).

Závažnost těchto poruch je nepochybně dána skutečností, že jsou více či méně konzistentně považována za progresivní onemocnění mozku s redukcí šedé hmoty mozkové (3, 4). Je prokázáno, že dlouhodobá léčba psychofarmaky může působit neuroprotektivně (16, 18).

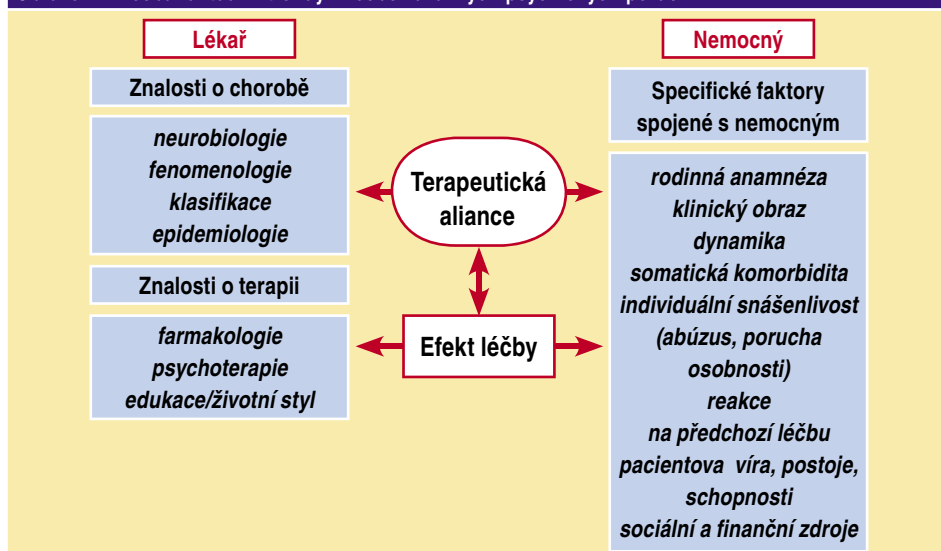
Koncepce nemoci není statická, je ovlivňována společenskými a politickými podmínkami a vědeckými přístupy, které se mění s časem a (částečně) pokroky vědy. Doposud diagnostický přístup spočívá na rozpoznání určitého počtu symptomů (syndromů) charakterizujících onemocnění, ideálně by měl být založen na současném stavu znalostí. Dnes se postupně ukazuje, že některé příznaky (depresivní a úzkostný syndrom, kognitivní dysfunkce, psychotický syndrom) se vyskytují napříč psychickými poruchami a reagují na podobnou léčbu. Pokrok v zobrazovacích metodách mozku pomohl identifikovat narušené neuronální

okruhy související s jednotlivými syndromy. Nejdále jsme pokročili v oblasti afektivních poruch. Deprese je dnes považována řadou neurovědů za dysregulaci neuronální sítě zahrnující limbické a kortikální oblasti, podmíněnou kognitivním, emočním nebo somatickým stresem. Různé způsoby úspěšné antidepressivní léčby vedou k replikovatelným změnám v příslušných oblastech (23). V souvislosti s těmito novými poznatky se hovoří o dekonstrukci stávajících nozologických

jednotek, které jsou převážně založeny na koncentracím výčtu příznaků. V budoucnosti bude zřejmě volba léčby vycházet z objektivního hodnocení funkce mozku v kontextu známých rizikových faktorů (genetických, somatických, psychosociálních).

Zatím nelze uvedené poznatky využít v klinické praxi a pro volbu léčby je nejpodstatnější lékař se svými znalostmi o nemoci a léčbě a nemocný se specifickými projevy – obrázek 1.

Obrázek 1. Léčba: aktuální trendy v léčbě závažných psychických poruch



Obrázek 2. Měření léčebného účinku

První klinické studie	Užití FKD HAMD ve výzkumu	Definice odpovědi (≥ 50 % redukce HAMD) a remise (≥ 7 HAMD)	Další vývoj (zvažovaný spec. symptomy, funkční kritéria)
1960–1970	1980	1990	2000+

Znalosti o nemoci a léčbě

Nemoc a její léčba představují proces, který má svoji dynamiku. Léčba akutní má jiné cíle než léčba udržovací, proto jsou vhodné i rozdílné léčebné strategie. Při akutní léčbě je cílem zbavit nemocného příznaků, pokud možno vrátit ho do stavu před zhoršením respektive návratem onemocnění, tedy dosáhnout remise.

V psychiatrii je zatím možné měřit efekt léčby dle dynamiky příznaků a jejich intenzity pomocí hodnotících škál, které jsou různě časově náročné. Odpověď na léčbu je převážně definována 25–50% redukcí celkového skóre hodnotících škál.

Koncept remise je dnes již uznáván a je zabudován do algoritmů diagnostiky a léčby. Definice remise zatím nezahrnuje fungování nemocného. Je vyvíjena snaha zabudovat do definice i komponentu sociálního fungování, které je pro úzdravu a návrat do normálního života velmi podstatné. Z historického pohledu byl nejdříve koncept remise prosazen u depresivní poruchy (obrázek 2) (19). U schizofrenní poruchy je remise definována 8 příznaky, které jsou součástí aktuálně nejvíce používané škály na hodnocení schizofrenní symptomatologie a její dynamiky, tj. PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale). Intenzita těchto symptomů smí mít hodnotu maximálně 3 dle uvedené škály, tj. mírnou intenzitu. K tomuto bylo přidáno kritérium trvání minimálně 6 měsíců (1). Analogicky u deprese je remise definována vyšší skóre Hamiltonovy (≤7) a Montgomeryho – Asbergovy škály pro deprese (≤ 12). U bipolární poruchy je remise definována počtem příznaků (≥2 příznaky hypomanické, manické nebo depresivní epizody) a dobou trvání (> 8 týdnů) (24).

U řady nemocných je nezbytná léčba dlouhodobá. Při léčbě dlouhodobé, preventivní, se snažíme

zabránit návratu onemocnění, udržet remise a dosáhnout úzdravy. Důraz je kladen na snášenlivost a bezpečnost. Je prokázáno, že dlouhodobá léčba pozitivně ovlivní prognózu (7, 9, 15).

Velmi obecně lze říci, že nová psychofarmaka jsou specifitější, a tedy i lépe snášená a bezpečnější, respektive mají jiný profil vedlejších účinků. V ČR je dostupná široká paleta psychofarmak, i když podávání některých je limitováno cenou. Lepší snášenlivost a bezpečnost novějších psychofarmak je také jedním z důvodů, proč se rozšiřuje jejich indikační spektrum.

Nutnost dlouhodobé léčby a rozšiřování indikací psychofarmak vede k tomu, že je stále větší pozornost věnována vedlejším účinkům, které přetrvávají po akutní léčbě nebo které se postupně objevují až při dlouhodobém podávání. Nepochybně k nim patří přírůstek hmotnosti, který je nejsnáze zjištělným příznakem z řady dalších metabolických nežádoucích účinků. Metabolické účinky jsou nejvíce studovány v souvislosti s antipsychotiky II. generace, avšak v poslední době se poukazuje i na antidepresiva (7).

Sexuální vedlejší účinky jsou zdůrazňovány hlavně v souvislosti s kvalitou života. U antipsychotik je přičítána úloha hlavně prolaktinu, je však skutečností, že snížené libido a zájem o druhé pohlaví jsou časté a diagnosticky významné příznaky schizofrenního onemocnění v iniciální fázi. Sexuální dysfunkce je poměrně častá při podávání antidepresiv ze skupiny specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Sexuální dysfunkce může být silnou motivací k vysazení léčby (13).

Vzhledem k tomu, že stanovení diagnózy se posouvá do mladších věkových skupin, je dlouhodobá léčba doporučována mladým jedincům a ženám v reprodukčním věku. Z toho pak vyplývá zájem

o bezpečnost psychofarmak v graviditě a po porodu. Teratogenní jsou zvláště některá thymoprofylaktika (stabilizátory nálady). Často až dlouhodobé zkušenosti mohou upozornit na některá úskalí – například podávání SSRI, nejvíce předepisované skupiny antidepresiv, není tak nezávadné, jak se předpokládalo. Jejich podávání v těhotenství souvisí s nižším gestačním věkem dítěte, jeho nižší hmotností, vyšším rizikem předčasných porodů a spontánních abortů, porodních komplikací, respiračního distresu a pulmonální hypertenze u novorozenců. Paroxetin je dokonce spojován se zvýšeným rizikem kongenitálních (kardiálních) abnormit (2, 25).

Na bezpečnost je nutné myslet zvláště při polymorbiditě a polyfarmacii (riziko interakcí, většinou na základě farmakokinetiky) (22).

Dle současných představ má být léčba individualizovaná, což znamená zohlednění všech specifických faktorů spojených s nemocným (klinický obraz včetně tělesného stavu, dynamika nemoci, individuální snášenlivost a preference nemocného, tělesná onemocnění), a komplexní. Komplexní léčba zahrnuje nejen farmakoterapii, ale také psychosociální intervence a péči o tělesný stav. Psychosociální intervence jsou integrální součástí psychiatrické léčby. Zahrnují specifický psychotherapeutický přístup a sociální podmínky, které umožní nemocnému žít mimo zdi psychiatrického zařízení. U depresivní poruchy jde převážně o psychoterapii ve vlastním slova smyslu, zatímco u schizofrenní poruchy jde spíše o psychoedukaci a sociální intervence (rehabilitace kognitivních funkcí nebo nácvik sociálních dovedností, dostupnost chráněného bydlení a chráněného zaměstnání).

Specifické faktory spojené s nemocným

Klinický obraz

Vzhledem k tomu, že v realitě všedního dne nelze zatím možná volba na základě objektivních kritérií, musí lékař zvažovat specifické faktory spojené

s nemocným. Na předním místě to je klinický obraz onemocnění. Tento přístup má svoje teoretické zdůvodnění a staví na klinické zkušenosti.

V souvislosti s depresí je porucha jednotlivých neurotransmiterů více či méně konzistentně spojována s určitými příznaky a na základě toho pak lze předpokládat účinnost specifických antidepresiv u subpopulace se specifickými klinickými charakteristikami. Například pacienti s motorickou retardací mohou více profitovat z dopaminergních antidepresiv (20).

U bipolární poruchy nemocný s pozitivní rodinou anamnézou, euforickou mánií a plnou úzvrou mezi epizodami nejlépe reaguje na lithium, pokud jsou přítomny psychotické příznaky, reziduální symptomatologie a převažují epizody manické, je zřejmě optimální volbou olanzapin nebo další antipsychotika II. generace. Při komorbidní úzkostné poruše, abúzu návykových látek a reziduálních příznacích s převahou subdeprese je úspěšný lamotrigin, smíšené poruchy jsou dobře zvládnuty valproátem (12).

Analogicky jako u deprese se jednotlivá antipsychotika liší v ovlivnění některých příznaků.

U klopazinu byl prokázán antisuicidální účinek a klopazin také zůstává zlatým standardem v léčbě farmakorezistentní schizofrenie (21). U nemocného se špatnou adherencí k léčbě jsou vhodné injekční depotní formy, optimální je zatím jediné dostupné antipsychotikum II. generace v dlouhodobě účinné parenterální formě (Risperdal Consta).

Tělesný stav, somatická komorbidita

U afektivní a schizofrenní poruchy jsou v popředí zájmu hlavně poruchy glukózového a lipidového metabolismu a kardiovaskulární onemocnění.

V případě deprese se stále více potvrzuje, že vztah některých somatických onemocnění a deprese může být oboustranný, tj. somatické onemocnění je rizikovým faktorem pro depresi, ale také deprese je rizikovým faktorem pro rozvoj somatického onemoc-

nění. Totéž je pravděpodobné i pro některá neurologická onemocnění, u kterých se nabízí jako vysvětlující společný neurobiologický substrát (5, 14).

Je velmi zajímavé, že již u prvních epizod schizofrenie se nachází metabolické poruchy, což naznačuje možné společné etiopatogenetické mechanismy (27).

Individuální náchylnost k vedlejším účinkům, snášenlivost

Pečlivá rodinná (výskyt somatických onemocnění u příbuzných) a osobní anamnéza, zaměřená na somatická onemocnění a tělesné vyšetření doplněné v případě potřeby o laboratorní testy, jsou nejdůležitějšími nástroji pro zhodnocení individuální náchylnosti k vedlejším účinkům. Vedlejší účinky psychofarmak jsou v současnosti pečlivě zmapovány a jsou známy i mechanismy jejich vzniku (blokáda muskarinových receptorů – anticholinergní periferní a centrální vedlejší účinky, blokáda dopaminových receptorů v nigrostriátu extrapyramidové symptomatologie apod.), proto je zde velký prostor pro individuální volbu.

Reakce na předchozí léčbu

Pokud po úspěšné léčbě a jejím ukončení dojde k návratu příznaků, jeví se jako logický postup opětovné zahájení dříve úspěšné léčby. Tento postup bývá ve většině případů úspěšný, jak bylo prokázáno v případě antidepresiv (10). Také reaktivita nemocných příbuzných na léčbu má svoji výpovědní hodnotu. V budoucnosti se budeme zřejmě opírat o farmakogenetické testy.

Předchozí zkušenosti a preference nemocného, compliance

U schizofrenní poruchy je důležité, zda se nemocný po podání léku cítí dobře, zda ho lék dokáže zbavit nepříjemných prožitků nebo zda mu pomůže zaujmout k psychotickým prožitkům neutrální po-

stoj. Změna náhledu může být spíše formální záležitostí. Compliance je u schizofrenie menší než u deprese. Řada studií z poslední doby ukázala, že téměř 3/4 léčených vysadí perorálně podávaná antipsychotika v rozmezí 1–2 roků medikace (17). Příčin je nepochybně více – od nemoci samotné přes nemocného, okolí a lékaře, který volí léčbu (11). Přitom je prokázáno, že dlouhodobá kontinuální léčba antipsychotiky významně snižuje riziko relapsů a ovlivňuje prognózu nemocného. Zvláště při dlouhodobém podávání je nutné, aby vedlejší účinky byly minimální nebo pro nemocného akceptovatelné.

Pokud se týká deprese, asi 50 % nemocných vysadí medikaci předčasně a nebere ji déle než 3 měsíce. Důvody u nemocného s depresí jsou poněkud jiné než u schizofrenie. Po ústupu deprese je nemocný přesvědčen, že situaci již zvládne sám, a věří, že mu bude i nadále dobře. Při profylaktické léčbě hrají samozřejmě podstatnou roli vedlejší účinky (sexuální dysfunkce, přírůstek hmotnosti) (8).

V neposlední míře u jakéhokoli chronického onemocnění včetně psychických poruch je příčinou špatná komunikace mezi lékařem a pacientem.

Souhrn a závěry

Pokroky v neurovědách v blízké budoucnosti přinesou nepochybně objektivní kritéria pro diagnostiku a volbu léčby, zatím však základním nástrojem pro optimální individualizovanou volbu je pečlivé klinické interview. Získané informace o specifických faktorech u konkrétního nemocného společně se znalostmi o nemoci a léčbě zúročí lékař při rozhodování o léčebném postupu u svého nemocného.

Finanční podpora Výzkumným záměrem MSM 0021622404.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: eceskova@fnbrno.cz

Literatura

- Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*, 2005; 162: 441–449.
- Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A et al. Paroxetine and congenital malformations. Meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther*, 2007; 29: 918–926.
- Blumberg HP, Krystal JH, Bansal R et al. Age, rapid-cycling, and pharmacotherapy effects on central prefrontal cortex in bipolar disorder: a cross-sectional study. *Biol Psychiatry*, 2006; 59: 611–618.
- Cahn W, Hulshoff HE, Lems EB et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia. A 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 2002; 59: 1002–1010.
- Carney RM, Freedland KE. Does treating depression improve survival after acute coronary syndrome? *Br J Psychiatry*, 2007; 190: 467–468.
- Češková E. Schizofrenie a její léčba. 2. vydání. Praha: Jessenius Maxdorf, 2007; 104.
- Davis JM. Overview: maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 1237–1245.
- Demyttenaere K. Risk factors and predictors of compliance in depression. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 2003; 13: 69–75.
- Dunner DL, Blier P, Keller MB et al. Preventing recurrent depression: Long-term treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68: 619–630.
- Fava M, Derme MJ, Balestrieri M et al. Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment of dose increase. *J Psychiat Res*, 2006; 40: 328–336.
- Fleischacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64: suppl. 16: 10–13.
- Grof P. Selecting effective long-term treatment for bipolar patients: monotherapy and combinations. *J Clin Psychiatry*, 2005; 64: 53–61.
- Hu XH, Bull SA, Hunkeler et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry*, 2004; 65: 959–965.
- Iosifescu DV, Nierenberg AA, Albert JE et al. The impact of medical comorbidity on acute treatment in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 160, 2003, 2122–2127.
- Jain R, Jackson CW, Gardner NC, Maletic V. Managing bipolar disorder from urgent situations to maintenance therapy, part 2: focus on maintenance. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68: 1290–1300.
- Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M et al. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 1396–404.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy J et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 2005; 50: 901–908.
- Manji HK, Quiroz JA, Sporn J et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-depression. *Biol Psychiatry*, 2003; 53: 707–742.
- Mayberg HS. Defining the neural circuitry of depression: toward a new nosology with therapeutic implications. *Biol Psychiatry*, 2007; 61: 729–730.
- Meyer JH, McNeela HE, Sagrati S et al. Elevated putamen D(2) receptor binding potential in major depression with motor retardation. An (11) raclopride positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*, 2006; 163: 1594–602.

21. Meltzer HY. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60 (suppl 12): 47–50.
22. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2006; 25: 1307–1313.
23. Nierenberg AA, DeCecco BA. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2001; 61(suppl 16): 5–9.
24. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, 2006; 163: 217–224.
25. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol*, 2006; 22: 571–575.
26. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 241–247.
27. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 284–289.