

Adherence a postoje pacientů k medikaci antipsychotiky

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D., PhDr. Hana Kučerová, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Pravidelná medikace antipsychotiky je podstatná pro úspěšnou léčbu schizofrenie. Objev antipsychotik první generace před padesáti lety přinesl zásadní změnu do úspěšnosti léčby i prognózy pacientů se schizofrenií. Přesto mnoho pacientů antipsychotika první generace odmítalo pro přítomnost nežádoucích účinků. Dominující stížností byla zejména nízká tolerance antipsychotik první generace ze strany pacientů, která následně vedla k negativním postojům pacientů k těmto lékům. Zejména neuroleptiky indukovaná dysforie se ukázala být významnou nejen pro pozdější míru compliance, ale rovněž pro efektivitu antipsychotické léčby včetně kvality života. Její intenzita navíc souvisela se sebevražedným chováním pacientů se schizofrenií. Zdá se, že antipsychotika druhé generace mají trend ve smyslu lepší adherence k léčbě i kvalitě života oproti antipsychotikům první generace. Dvojitě zaslepené studie porovnávající antipsychotika první generace oproti antipsychotikům druhé generace a jednotlivá antipsychotika druhé generace vzájemně však chybí.

Klíčová slova: adherence, compliance, postoje k léčbě, schizofrenie.

Adherence and patient's attitudes to antipsychotic medication

Adherence to antipsychotic medications in schizophrenia continues to be a significant in terms of its impact on the rate of relapse. Over the past 50 years, antipsychotic medications have emerged as the cornerstone in the management of the varied symptoms of schizophrenia. However, the unrivalled role of first-generation antipsychotic medications was continuously challenged because of the wide range of side-effects. Prominent among these effects were the lack of subjective tolerability and the negative attitudes towards medications. Neuroleptic-drug-induced dysphoria has been shown to affect compliance behaviour, clinical outcome and quality of life, and to contribute to suicidal behaviour. Although there is agreement that second-generation antipsychotics are much better tolerated than the old antipsychotics, there is a need for well-designed comparative studies to explore their effects on adherence behaviour. Currently available data can only suggest that there is a trend towards improved adherence, functional state and quality of life with the use of second-generation antipsychotics.

Key words: adherence, attitudes towards treatment, compliance, schizophrenia.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(4): 171–174

Úvod

Pravidelná medikace antipsychotiky je podstatná pro úspěšnou léčbu schizofrenie. Objev antipsychotik první generace před padesáti lety přinesl zásadní změnu do úspěšnosti léčby i prognózy pacientů se schizofrenií. Přesto mnoho pacientů antipsychotika první generace odmítalo pro přítomnost nežádoucích účinků. Dominující stížností byla zejména nízká tolerance antipsychotik první generace ze strany pacientů, která následně vedla k negativním postojům pacientů k těmto lékům (1). Zejména neuroleptiky indukovaná dysforie se ukázala být významnou nejen pro pozdější míru compliance, ale rovněž pro efektivitu antipsychotické léčby včetně kvality života (2). Její intenzita navíc souvisela se sebevražedným chováním pacientů se schizofrenií (3). Ačkoliv antipsychotika druhé generace jsou pacienty subjektivně lépe tolerována než antipsychotika první generace, míra adherence k antipsychotikům druhé generace není významně vyšší nežli v případě první generace.

Adherence k medikaci antipsychotiky

Obecně akceptovaná definice „adherence k léčbě“ vychází z třicet let starého konceptu Haynese, který adherenci charakterizoval jako míru souznění mezi chováním pacienta, zahrnujícím nejen brání doporučených léků, ale i přijetí dietních návyků či určitého životního stylu, a radou lékaře (4). Ukazuje se, že nedostatečná adherence je přítomná u 70 až 80 % pacientů se schizofrenií. Z tohoto důvodu je nonadherence považována ze jeden z hlavních důvodů nízkého počtu remitérů či kvalitně kompenzovaných pacientů se schizofrenií (5).

Lacro ve svém literárním souhrnu zahrnujícím 39 studií dospěl k závěru, že nonadherence se častěji vyskytuje u pacientů se špatným náhledem na onemocnění, s negativními postoji či špatnou předchozí zkušeností s antipsychotiky, s předchozí nonadherencí, s abúzem psychoaktivních látek, s kratším trváním nemoci či nerealizovanými životními plány. Naopak demografické parametry, jako jsou věk, pohlaví, rodinný stav,

úroveň vzdělání nebo jiné klinické charakteristiky, jako jsou kognitivní narušení, závažnost psychotických příznaků, druh medikace, závažnost nežádoucích účinků, vyšší dávky antipsychotik nebo přítomnost afektivních příznaků, nebyly nalezeny jako spolehlivé prediktory nonadherence (6). Proti těmto závěrům ovšem stojí klinická zkušenost podpořená novějšími literárními údaji, z nichž poměrně jednoznačně vyplývá, že věk, neurokognitivní deficit či závažnost nežádoucích účinků jsou právě těmi klíčovými faktory, které ovlivňují míru adherence. Vyšší věk a menší neurokognitivní poškození přispívají k lepší adherenci k léčbě. Naopak nežádoucí extrapyramidové účinky včetně neuroleptiky indukované dysforie podmiňují horší adherenci (7). Vysvětlení vzájemných nesrovnalostí lze spatřovat v rozdílných metodologických přístupech daných studií.

Perkins vyhodnocoval faktory určující míru adherence k antipsychotikům ve studiích publikovaných v letech 1980 až 2002. Dospěl k závěru, že nonadherence se vyskytuje u pacientů, kteří

příliš nevěří tomu, že jsou nemocní, a proto nevidí smysl medikace. Důležitou negativní roli hrají nežádoucí účinky, zejména extrapyramidové včetně neuroleptiky indukované dysforie (poznámka: nová klasifikace psychofarmak již nepoužívá termín „neuroleptika“, ale antipsychotika; název „neuroleptiky vyvolaná dysforie“, je však název obecně vžitý, a proto byl v článku použit), akathisie, ale i sexuální dysfunkce, přírůstek na váze. Dostupnost odborné zdravotní péče včetně rodinné podpory byly rovněž významnými prediktory adherence (8).

Weiss se zabýval problematikou proměnné míry adherence v čase u ambulantních pacientů s psychotickým onemocněním. Při propuštění z hospitalizační léčby u 80 % z nich byla adherence hodnocena jako „aktivně spolupracující“, což je významně více, nežli bývá obecně popisováno u pacientů s psychotickým onemocněním. Z dlouhodobého sledování vyplynulo, že ze všech pacientů adherentních na počátku léčby jich zůstalo adherentních po 5 měsících léčby pouze 75 %, respektive 50 % po necelých 14 měsících léčby. Z mnoha sledovaných parametrů vyplynulo, že vztah mezi lékařem a pacientem je rozhodující pro vznik a udržení adherence (9). Toto zjištění bylo podpořeno i závěry jiných prací. Z pohledu medikace se ukazuje, že pacienti léčení klopazinem zůstávají nejdéle adherentní k léčbě oproti jiným antipsychotikům. Vysvětlení pozitivního vlivu klopazinu na adherenci může být spatřováno v jeho účinnosti na schizofrenní příznaky včetně kognitivního deficitu, opomenout nelze ani pravidelné kontakty s lékařem při monitorování krevního obrazu, které mohou rovněž posilovat vzájemný terapeutický vztah a kompliance (9). Význam úzkého vztahu mezi pacientem a zdravotním systémem prokázal Kampman. Po dobu čtyř let sledoval pacienty se schizofrenií, kteří byli opakovaně hospitalizováni pro nízkou adherenci k léčbě. Zařadil je do speciálního ambulantního programu, kde k vybraným pacientům kromě pravidelných lékařských kontrol v ambulanci docházela jednou až dvakrát měsíčně zdravotní sestra do jejich domácnosti za účelem kontroly zdravotního stavu i psychoterapeutické podpory. Ukázalo se, že u těchto „speciálně opečovávaných“ pacientů se potřeba hospitalizace snížila o 80 % oproti předchozímu období a výrazně více při srovnání s pacienty, kteří docházeli pouze do ambulance. Z těchto údajů jednoznačně vyplývá důležitost psychosociální péče při posilování adherence (10).

Pacienti se schizofrenií nemají nízkou adherenci pouze k antipsychotikům, ale i k nepsychi-

atrické medikaci. Ukazuje se, že adherence k anti-hypertenzivům, hypolipidemikům či perorálním antidiabetikům kolísá v rozmezí 50 až 65 %, což je podobné jako v případech antipsychotik. Nebyl nalezen rozdíl v adherenci k somatickým lékům podle toho, zda pacient je léčen antipsychotiky první nebo druhé generace (7).

Postoje pacientů k medikaci antipsychotiky

Je mnoho rozličných faktorů, které ovlivňují postoje pacientů k braní léků. Mezi nejdůležitější patří osobní postoje ke zdraví a nemoci. Ty jsou modifikovány řadou proměnných, z nichž na prvním místě je náhled nemoci. Uvědomění si nemoci je klíčovým faktorem rozhodujícím o postoji pacienta k medikaci (5). Dalším významným faktorem je časné subjektivní prožívání medikace. Ukazuje se, že jak pacienti hodnotí lék po první či druhé dávce, je rozhodující pro jejich celkový názor na daný lék a významně ovlivňuje následnou dlouhodobou adherenci k danému léčivu. Jako užitečný nástroj se jeví být škála hodnotící postoj pacientů k medikaci (Drug Attitude Inventory: DAI-10). Jejím použití v začátku léčby může odhalit negativní postoj pacientů k aktuální medikaci a odhalit pozdější nonadherenci. Řešením může být potom změna antipsychotika či zvolení injekční formy dlouhodobě působícího antipsychotika. Zdá se, že DAI více odráží postoj pacientů k medikaci obecně, protože nebývá výraznějšího rozdílu v jeho hodnocení mezi antipsychotiky první a druhé generace (11).

Strategie zaměřené ke zvýšení adherence k medikaci antipsychotiky

Přesto, že nedostatečná adherence k antipsychotikům je považována za jeden z hlavních problémů léčby schizofrenie, není dosud zcela zřejmé, jak ji překonat. Problémem je i přenos experimentálních postupů do běžné klinické praxe. Nejčastěji jsou zkoušeny speciální edukační programy, psychoterapeutické intervence či telefonická kontrola užití medikace. Problematika je však složitější, protože ne všechny studie našly jednoznačný přínos psychosociálních přístupů k posílení adherence (12). V průběhu jednorozhodného sledování 43 pacientů se schizofrenií se snížil počet rehospitalizací (o 60 %) po vstupu do původního českého programu ITAREPS (Information Technology Aided Relapse Prevention Programme), přičemž u 21 pacientů, kteří spolu s rodinným příslušníkem dobře spolupracovali, nedošlo k žádné hospitalizaci (13).

Pozitivně se jeví motivační programy a techniky zaměřené na řešení konkrétních problémů. Lze shrnout, že psychosociální podpůrné programy bez současného posilování motivace a pomoci řešit konkrétní potíže pacientů nejen s medikací, ale i běžnými životními problémy, nemají výraznější dopad na zlepšení adherence k léčbě (14).

V randomizované studii s pacienty se schizofrenií byl srovnáván speciální podpůrný program zaměřený na posílení compliance oproti nespécifické konzultační službě. Obě formy terapie sestávaly z pěti hodinových sezení. Po roce byla hodnocena adherence k medikaci, postoje k léčbě, symptomatologie, náhled a celková kvalita života. Po dvou letech byly potom hodnoceny parametry týkající se pobytu v komunitě, počet dnů strávených v nemocnici a počet rehospitalizací. Po roce ani po dvou nebyly zjištěny žádné rozdíly ve sledovaných parametrech mezi pacienty, kteří podstoupili speciální motivační program oproti pacientům s nespécifickou konzultační léčbou. Pouze postoje k medikaci na počátku léčby predikovaly míru roční adherence. Na základě svých zjištění autoři pochybují o smyslu speciální motivační terapie u pacientů se schizofrenií (15). K odlišnému závěru však dospěly jiné studie (15). Možné vysvětlení lze spatřovat v rozdílné metodice studií. Negativní vliv motivační terapie může být také přičten faktu, že roční doba sledování bez jakékoliv intervence může být dosti dlouhá. Zařazení opakujících se motivačních sezení by konečné výsledky mohlo změnit (14).

Na základě výsledků 39 randomizovaných kontrolovaných studií se i MacDonald domnívá, že aplikace samotné edukativně zaměřené intervence nemá příliš velký význam ve zvýšení adherence k léčbě. Domnívá se, že problém nízké adherence zejména u pacientů s chronickou formou schizofrenie je složitý, a proto neexistují jednoduché postupy k jejímu překonání. Podle jeho názoru je jen velmi obtížné predikovat efektivitu určité adjuvantní terapie pro konkrétního pacienta. Své zjištění uzavírá konstatováním, že pro zvýšení adherence bude třeba vytvořit zcela nové edukativně motivační programy, kterých by se pacienti měli účastnit dlouhodobě. Připouští, že problémem může být právě motivace pacientů účastnit se takových specializovaných programů (16).

Adherence k antipsychotikům první a druhé generace

Přestože existuje všeobecně přijímaný názor, že adherence k antipsychotikům druhé generace

je lepší než v případě antipsychotik první generace, nebyl dosud proveden dostatečný počet studií, které by toto tvrzení mohly jednoznačně podpořit ve vztahu ke všem antipsychotikům druhé generace. Převod pacientů se schizofrenií z antipsychotik první generace na risperidon, olanzapin a quetiapin vedlo ke zlepšení adherence, psychosociálního fungování a celkové kvality života (17). Naturalistická studie sledovala v průběhu roku pacienty se schizofrenií, kteří byli léčeni antipsychotiky první nebo druhé generace. Byla vyhodnocována data získaná ze systému zdravotního pojištění. U pacientů léčených antipsychotiky druhé generace se měnilo antipsychotikum významně méně často nežli v případě antipsychotik první generace. Pacienti s antipsychotiky druhé generace také spotřebovali méně doprovodné medikace, jako jsou anticholinergika nebo anxiolytika. Problémem této naturalistické studie je zejména zdroj dat, u nichž není jisté, zda pacienti skutečně předepsanou medikaci užívali (18).

Zdá se, že antipsychotika druhé generace mají trend ve smyslu lepší adherence k léčbě i kvalitě života oproti antipsychotikům první generace. Dvojitě zaslepené studie porovnávající antipsychotika první generace oproti antipsychotikům druhé generace a jednotlivá antipsychotika druhé generace vzájemně však chybí. Současné poznatky jsou čerpány zejména z naturalistických observačních studií, jako jsou CATIE nebo EUFEST (19, 20). Při nejisté adherenci se jeví jako účelné použití dlouhodobě působícího antipsychotika druhé generace, v současnosti je k dispozici risperidon Consta.

Závěr

Nízká adherence k medikaci antipsychotiky představuje jeden ze zásadních problémů v léčbě schizofrenie. Nízká compliance vede nejen k následným relapsům či rekurencím onemocnění, ale je příčinou i neúplných remisí. To

vede nejen ke zhoršené prognóze schizofrenie i nízké kvalitě života pacientů se schizofrenií. Je všeobecný konsenzus, že dobrý terapeutický vztah mezi lékařem a pacientem je zásadní pro zlepšení adherence k antipsychotické léčbě. Současně se však ukazuje naléhavá potřeba vzniku nových kreativních strategií, které budou moci být integrovány do standardních postupů léčby na všech jejích úrovních. Nespecifická psychosociální podpůrná péče se totiž ukazuje být nedostatečně efektivní. Antipsychotika druhé generace jsou celkově lépe tolerována oproti antipsychotikům první generace. Dopad tohoto faktu na adherenci však není příliš jasný, protože zaslepené studie neexistují. Vycházet lze pouze z observačních naturalistických studií, které naznačují lepší adherenci k antipsychotikům druhé nežli první generace. U částečně adherentních pacientů se jeví jako optimální řešení použití dlouhodobě působícího antipsychotika druhé generace.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM0021622404.

Literatura

1. Awad AG, Voruganti LNP, Heslegrave RJ. The aims of antipsychotic medications: what are they and are they being achieved? *CNS Drugs* 1995; 4: 8–16.
2. Van Putten T, May DRA, Marder SR. Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 187–190.
3. Awad AG. Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19: 609–618.
4. Haynes RB, Taylor DW, Sachett DL. Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
5. Češková E, Příkryl R, Kašpárek T, Kučerová H. Nedostatek náhledu a nonkompliance a jejich vzájemný vztah u schizofrenie. *Česká a slovenská psychiatrie* 2007; 7: 336–340.
6. Lacro J, Dunn L, Dolder C, et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 892–908.
7. Dolder C, Lacro J, Jeste D. Adherence to antipsychotic and nonpsychiatric medications in middle-aged and older patients with psychotic disorders. *Psychosom Med* 2003; 65: 156–162.

8. Perkins D. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1121–1128.
9. Weiss K, Smith T, Hull J, et al. Predictors of risk of nonadherence in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2002; 28: 341–349.
10. Kampman O, Illi A, Poutanen P, Leinonen E. Four-year outcome in non-compliant schizophrenia patients treated with or without home-based ambulatory outpatient care. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 1–5.
11. Sajatovic M, Rosch D, Sivec H, et al. Insight into illness and attitudes toward medications among inpatients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 1319–1321.
12. Zygmunt A, Olsson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 150: 1653–1664.
13. Španiel F, Vohlídka P, Hrdlička J, et al. ITAREPS: information technology aided relapse prevention programme in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 98: 312–317.
14. Awad AG. Antipsychotic Medications: Compliance and Attitudes Towards Treatment. *Curr Opin Psychiatry* 2004; 17(2): 75–80.
15. O'Donnell C, Donohoe G, Sharkey N, et al. Compliance therapy: a randomized controlled trial in schizophrenia. *BMJ* 2003; 327: 834–838.
16. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 2868–2879. Erratum: *JAMA* 2003; 289: 3242.
17. Voruganti LNP, Cortese L, Oyewumi L, et al. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2002; 57: 201–208.
18. Menzin J, Boulanger L, Friedman M, et al. Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state Medicaid program. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 719–723.
19. Lieberman JA. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(2): e04.
20. Fleischacker W, Keet I, Kahn R. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): Rationale and design of the trial. *Schizophrenia Research* 2007; 78(2): 147–156.

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
radovan.prikryl@post.cz