

VÝZNAM SUBJEKTÍVNEHO PREŽÍVANIA LIEČBY ANTIPSYCHOTIKAMI PRE ÚČINNOSŤ A BEZPEČNOSŤ

souborný článok

Andrea Balážová

Psychiatrické oddelenie FNŠP
F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Kontaktná adresa:

MUDr. Andrea Balážová
Psychiatrické oddelenie FNŠP
F. D. Roosevelta
Cesta k nemocnici 1
974 01 Banská Bystrica
Slovenská republika
e-mail: andreaflipova@yahoo.com

SÚHRN

Balážová A. Význam subjektívneho prežívania liečby antipsychotikami pre účinnosť a bezpečnosť

Schizofrénia je závažné ochorenie, v ktorého liečbe je nevyhnutná dlhodobá antipsychotická medikácia. Kompliancia v liečbe tohto ochorenia je stále nízka (10–76 %, priemer 50,5 %). Jednou z dôležitých príčin predčasného vysadenia antipsychotík je prítomnosť nežiadúcich účinkov, hlavne tých, ktoré sú pacientom subjektívne nepríjemne vnímané. Pretrvávajúca neuroleptická dysfória môže viesť k nežiadúcim následkom, ako sú nonadherencia, závislosti, nedostatočná klinická odpoveď na liečbu, nárast suicidality a znížená kvalita života.

Oživenie záujmu o subjektívne prežívanie pacientov na antipsychotickej terapii nastalo s nástupom atypických antipsychotík. Účinok antipsychotickej liečby na psychopatologické symptómy a na subjektívne prežívanie pacienta je len čiastočne v korelácii. Zatiaľ, čo účinkov na pozitívne schizofrénne symptómy medzi typickými a atypickými antipsychotikami je porovnateľný, medzi významné výhody atypických antipsychotík patria: menej motorických nežiadúcich účinkov, zlepšenie negatívnych, afektívnych a kognitívnych symptómov a lepšie subjektívne prežívanie.

Kľúčové slová: kompliancia, kvalita života, neuroleptická dysfória, subjektívny pocit pohody, subjektívne účinky antipsychotík.

SUMMARY

Balážová A. The importance of subjective experience with antipsychotic treatment for efficacy and safety

Schizophrenia is a serious disease and a long-term antipsychotic medication is needed for its treatment. Compliance in the treatment of this disease is still low (10-76%, average 50.5%). One of the major causes of premature discontinuation of antipsychotic drugs is the presence of undesirable effects, especially those perceived subjectively as uncomfortable. Persistent neuroleptic dysphoria can lead to undesirable consequences, such as nonadherence, addiction, lack of clinical response to treatment, increased suicidality and decreased quality of life. Scientific interest in the subjective experience of patients on antipsychotic therapy began with the development of atypical antipsychotics. Effect of antipsychotic treatment on psychopathological symptoms and subjective patient experience is only partially correlated. While the effect on positive symptoms of schizophrenia between typical and atypical antipsychotics is comparable, the major advantages of atypical antipsychotics are: fewer motor adverse effects, improvement of negative, affective and cognitive symptoms and better subjective experience.

Key words: compliance, quality of life, neuroleptic dysphoria, subjective well-being, subjective effects of antipsychotics.

ÚVOD

Počas histórie používania antipsychotík v terapii psychotických ochorení sa venovala len minimálna pozornosť subjektívnym sťažnostiam pacientov na nežiadúce účinky liečby. V minulosti bola zaužívaná psychofarmakologická dogma, že bez nežiadúcich motorických účinkov nemôže byť dostatočná antipsychotická účinnosť. Ostatné nežiadúce účinky, ako tlmená afektivita, kognitívne spomalenie, strata spontaneity, boli považované za málo podstatné a relevantné len v kombinácii s motorickými symptómami.¹

Príčiny dlhoročného „ignorovania“ subjektívnych pocitov pacientov, užívajúcich antipsychotickú terapiu, sú rôzne. Jedným z nich môže byť presvedčenie psychiatrov, že schizofrenickí pacienti nie sú schopní dostatočne relevantne posúdiť svoju kvalitu života. Ich sťažnosti boli posudzované „iba“ ako subjektívne. Vzhľadom na fakt, že v psychiatrii je veľa symptómov posudzovaných na základe subjektívnych vyjadrení pacienta, je tento predsudok zo strany psychiatrov paradoxný. Halucinácie alebo bludy pacientov nie sú spochybňované nikdy, sťažnosti na nežiadúce účinky naopak často.

Mnohé štúdie,^{2,3,4,19} ktoré sa touto problematikou zaoberali, dokázali, že pacienti, ktorí nie sú vo fáze akútnej psychózy alebo netrpia závažnou kognitívnou poruchou, sú schopní adekvátne posúdiť svoj afektívny stav a kvalitu života.

Psychiatri sa podľa výsledkov prieskumov často domnievajú, že svojich pacientov poznajú dobre. V štúdiách, ktoré porovnávali typické a atypické antipsychotiká, sa však zistilo, že mnohé z výhod atypických antipsychotík, hlavne zlepšenie kvality života, boli zachytené „len“ v sebahodnoteniach pacientov a neboli zachytené psychiatrami.⁶ Lekári všeobecne majú tendenciu podceňovať frekvenciu aj závažnosť nežiadúcich účinkov pri liečbe antipsychotikami.⁸ Výskumy podporujú domnienku, že závažnosť objektívne pozorovateľných nežiadúcich účinkov nezodpovedá subjektívne prežívanej nepohode. Ako najviac obťažujúce pre pacientov sú extrapyramídové nežiadúce účinky, sexuálna dysfunkcia a psychické nežiadúce účinky.^{5,7} Putzhammer et al. zo svojej štúdie uzatvárajú, že u pacientov liečených typickými antipsychotikami je subjektívne prežívaná nepohoda podmienená hlavne nežiadúcimi účinkami liekov, naopak, u pacientov na atypických antipsychotikách a neliečených schizofrenických pacientov je to psychopatologický stav, hlavne negatívna symptomatika.¹⁸

Ďalším dôvodom, prečo psychiatri v minulosti zriedka reagovali na tieto sťažnosti, bol fakt, že v ére typických antipsychotík nemali veľa možností, ako reagovať. Kvôli podobným farmakologickým vlastnostiam nebol prechod z jedného antipsychotika na iné riešením a nízkopotentné antipsychotiká, ktoré by mohli pomôcť, sa používali zriedka.¹ Posun v tejto situácii nastal začiatkom 90. rokov minulého storočia s nástupom a rozšírením atypických antipsychotík. V porovnaní s typickými antipsychotikami vykazujú rovnakú účinnosť v liečbe pozitívnych syndrómov a vyššiu účinnosť na negatívne symptómy a kognitívne symptómy. Majú priaznivejší profil nežiadúcich účinkov a lepšiu subjektívnu znášanlivosť.⁸

KONCEPT KVALITY ŽIVOTA

Kvalita života je pojem, ktorý reprezentuje výsledný cieľ interakcie medzi pacientom, chorobou, liečbou a psychosociálnymi následkami.⁸ Je to pojem, pod ktorým si každý vie predstaviť, čo znamená, u každého je však táto predstava trochu iná. Toto je problém pri exaktnom definovaní tohto termínu. Definície sa týkajú psychopatológie, pocitov pohody a spokojnosti, finančných a sociálnych podmienok ako bývanie, zamestnanie, financie. Calman⁹ definoval kvalitu života ako medzeru medzi pacientovými očakávaniami a skutočnými úspechmi. Ware¹⁰ vytvoril koncept kvality života ako „hierarchicky usporiadané koncentrické kruhy, s centrálnym kruhom reprezentujúcim dopad choroby a vonkajšími kruhmi znázorňujúcimi postupne personálne fungovanie, pocity pohody a psychologický distress až ku všeobecnému vnímaniu zdravia a nakoniec sociálne a rolové fungovanie“. Táto zložitá definícia rozširuje koncept kvality života od individuálnej perspektívy jednotlivca a jeho zdravia do širšej sociálnej a spoločenskej oblasti. V česko-slovenskej odbornej literatúre sa touto témou zaoberali predovšetkým Kováč, Dragomirecká, Křivohlavý. V Kováčovej definícii sa medzi bazálnymi zložkami kvality života spomína: normálny somatický stav, psychické fungovanie v norme, funkčná rodina, materiálne-sociálne zabezpečenie, životodarné okolie, nadobudnutie základných spôsobilostí potrebných na prežitie.²³ Definícia WHOQOL znie: „Kvalita života je definovaná tým, ako človek vníma vlastné postavenie v živote v kontexte kultúry, v ktorej žije, a vo vzťahu ku svojím cieľom, očakávaniam, životnému štýlu a zájmom.“ V medicíne a v psychológii sa kvalita života považuje za viacrozmerný, subjektívny a merateľný konštrukt, ktorý je vhodnejším indikátorom zdravia, definovaného ako stav celkovej fyzickej, duševnej a sociálnej pohody, a nie iba neprítomnosť choroby, ako mortalita a morbidita.²² Pri meraní kvality života sa ako dôležité javí brať do úvahy: komplexnosť merania (hodnotenie fyzického zdravia nie je samo o sebe postačujúce pre hodnotenie kvality života), subjektivita (existencia vnútorných osobných noriem, ktoré sa v priebehu choroby modifikujú), relativita dôležitosti jednotlivých súčastí života (každý človek preferuje ako dôležité rôzne aspekty bytia), kultúrna relevancia (pre použiteľnosť v rôznych kultúrnych prostrediach; voľne podľa Dragomirecká²¹). Na hodnotenie kvality života sa najčastejšie používa dotazník WHOQOL.

SUBJECTIVE WELL-BEING (SUBJEKTÍVNY POCIT POHODY)

Väčšina štúdií sa zhoduje v tom, že subjektívny pocit pohody je významnou komponentnou kvality života. V psychiatrii sa na hodnotenie tohto parametra najčastejšie používa hodnotiaci škála SWN – Subjective Well-being under Neuroleptic Scale podľa Nabera.³ Táto škála obsahuje vo svojej pôvodnej, 38položkovej verzii, aj skrátenú, 20položkovú verzii, 5 domén: emočná regulácia, sebakontrola, mentálne fungovanie, sociálna integrácia, fyzické fungovanie. U nás sa touto témou zaoberal Nábělek.¹¹ Mnohé štúdie ukázali, že SWN významne koreluje s komplanáciou

ou a že je senzitivným nástrojom na posudzovanie liečby antipsychotikami.^{1,12} Podľa retrospektívnych výsledkov zo štúdie SOHO je kompliance s antipsychotickou terapiou silno asociovaná so subjektívnym pocitom pohody, ďalšie faktory sú klinické symptómy a vedľajšie účinky.⁷

V drvivej väčšine štúdií, ktoré porovnávali SWN na konvenčných AP s atypickými AP, sa ukázalo, že atypická zlepšujú pocit pohody a kvalitu života.

Navyše sa ukazuje, že skoré zlepšenie SWN je prediktorom skorej remisie a dlhodobej priaznivej prognózy.^{2,20} Lambert et al. dokázali, že skoré zlepšenie SWN bolo najdôležitejším prediktorom pre zlepšenie v psychopatológii a v sociálnom fungovaní v nasledujúcich 8 týždňoch, a aj v dlhotrvajúcej 3ročnej štúdií bolo prediktorom dosiahnutia symptomatickej a funkčnej remisie. Z tohto vyplýva, že by mali byť identifikovaní pacienti bez zlepšenia v SWN v prvom týždni s následným upravením terapie, napr. zmenou antipsychotika alebo jeho dávky.²

NEUROLEPTICKÁ DYSFÓRIA

V 50. rokoch minulého storočia, kedy sa v psychiatrii začali používať konvenčné AP na liečbu schizofrenie, psychiatri si všimli sťažnosti pacientov na lieky. Tieto sťažnosti sa objavili už po prvých dávkach lieku a boli popisované ako: „cítim sa ako zombie, cítim sa hrozne, lenivý, prázdny, neschopný rozmýšľať“.⁸ Podobné pocity zažívali aj zdraví dobrovoľníci, ktorým bol podaný chlorpromazín. Neskôr sa klinickými pozorovaniami dospelo k nasledujúcim záverom: dysforické reakcie na antipsychotiká nie sú závislé na dávke, nie každý pacient liečený antipsychotikami pociťuje tieto reakcie, vyskytujú sa aj pri iných ochoreniach liečených antipsychotikami, ako napr. Touretteov syndróm, tiky.¹³ Symptómy, ktoré sa „zvonka“ lekárom zdali ako mierne, boli pacientmi popísané ako mučivé, keďže ich pociťovali neustále. Pre tento fenomén boli používané rôzne názvy, napr. farmakogénna depresia, akinetická depresia, neuroleptická depresia alebo neuroleptikami indukovaná anhedónia.² Neuroleptikami indukovaná dysfória vedie k nespolupráci pri užívaní liekov, nepriaznivej prognóze, častejšiemu zneužívaniu návykových látok a zhoršeniu kvality života.²⁴

Van Putten bol jedným z prvých výskumníkov, ktorí poukázali na dopad dysforickej odpovede na klinickú odpoveď na liečbu. V jednej zo svojich štúdií¹⁴ podal dávku chlorpromazínu pacientom hospitalizovaným pre schizofreniu. Dysforická reakcia bola nasledovaná slabou odpoveďou na liek v neskoršom štádiu liečby. V ďalšej štúdií¹⁴ s thiothixenom dal pacientom dotazník so 4 otázkami po 4 a 24 hodinách po podaní lieku. A) Ako vám vyhovuje tento liek? B) Cítite sa po ňom pokojnejšie? C) Ovplyvňuje Vaše myslenie? D) Myslíte si, že je to pre Vás správny liek? Odpovede boli pacientmi posudzované na škále a zhodnotené v zmysle celkovej dysforickej alebo syntonickéj reakcie. Pacienti potom pokračovali v liečbe tým istým antipsychotikom. Iničiálna dysforická reakcia v 4. alebo 24. hodine bola vo výsledných hodnoteniach asociovaná s okamžitým aj neskorým odmietnutím lieku, čo bolo následne spojené so zlým výsledkom liečby. Van Putten et al. z týchto štúdií vyvodili záver, že klinici by mali zhodnotiť pacientovu iničiálnu

nu odpoveď pri výbere vhodného antipsychotika. V novšej štúdií prišli Kinon et al.¹⁵ k podobnému záveru – že skorá odpoveď v druhom týždni liečby je významný a platný prediktor pre neskoršiu odpoveď na liečbu v 12. týždni.

NEUROZOBRAZOVACIE ŠTÚDIE

Za dôvod pociťovania neuroleptickej dysfórie sa začala považovať blokáda D2 receptorov, keďže všetky konvenčné antipsychotiká sú silní D2 antagonisti. Za optimálnu D2 okupanciu sa považuje 60–70 % okupancia D2 receptorov. Vyvstáva tu otázka, či je dysforická reakcia závislá od okupancie D2 receptorov, alebo či je výsledkom EPS. Voruganti a Awad¹⁶ predpokladajú, že dysfória a EPS majú odlišný mechanizmus. Aj keď pri oboch ide o dopaminergnú okupanciu, pri dysfórii je to okupancia v nucleus accumbens, zatiaľ čo pri EPS ide o okupanciu v nigrostriatálnom systéme. Nucleus accumbens je pritom cieľom dopaminergnej projekcie z ventrálnej tegmentálnej oblasti, ktoré spolu tvoria tzv. systém odmeny.

Vo svojej štúdií autori Voruganti et al.¹⁷ úspešne indukovali dysfóriu u pacientov bez predchádzajúcej medikácie manipuláciou s dopaminergnou aktivitou v komplexe striatum-nucleus accumbens, čím priamo spojili dysfóriu s väzbovými pomermi dopamínu. Výsledky tiež poukázali na individuálnu variabilitu dopaminergnej aktivity, čo vysvetľuje, prečo sa dysfória nevyvinie u každého antipsychotikami medikovaného pacienta.

V posledných rokoch sa objavili štúdie, ktoré skúmajú koreláciu medzi SWN a blokadou dopaminergných receptorov antipsychotikami. V zvieracích štúdiách atypické AP inhibovali systém odmeny menej ako typické AP. Toto môže byť jedným z dôvodov, prečo väčšina pacientov so schizofreniou preferuje atypické antipsychotiká.¹

ZÁVER

Kompliance s antipsychotickou terapiou je významne asociovaná so subjektívnym pocitom pohody, ďalšie faktory sú klinické symptómy a vedľajšie účinky. Subjektívne pocity sú teda dôležitým faktorom pri liečbe pacienta, napriek tomu sú lekármí veľmi často prehliadané a podceňované. Dysforické reakcie vedú k nonkompliancii, zhoršujú terapeutický vzťah, zhoršujú kvalitu života pacienta. Iničiálna dysforická reakcia v skorých štádiách liečby zhoršuje prognózu v neskorších štádiách. Atypické antipsychotiká sú pacientmi lepšie tolerované, preferované, a teda vedú k lepšej compliancii. Toto je dôležité brať do úvahy, aj napriek tomu, že v redukcii pozitívnych symptómov nie sú výrazne účinnejšie ako typické antipsychotiká. Súčasný trend smeruje k väčšej autonómii pacienta a k jeho spolupráci s lekárom pri výbere lieku. Heterogenita v súčasnosti dostupných antipsychotík zvyšuje šancu vybrať efektívny a zároveň pacientom subjektívne dobre tolerovaný liek. Zvážením pohľadu na daný liek z perspektívy pacienta, uvedomenie si jeho nežiadúcich účinkov, aj keď objektívne nepozorovateľných, môže zvýšiť terapeutické spojenectvo, vzťah lekár–pacient, adhérenciu pacienta k terapii a následne zvýšiť šancu pacienta na dosiahnutie symptomatickej remisie.

LITERATURA

- Naber D. Subjective effects of antipsychotic drugs and their relevance for compliance and remission. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2008; 17 (3): 174–176.
- Lambert M, Schimmelmann B, Karow A, Naber D. Subjective well being and initial dysphoric reaction under antipsychotic drugs – concepts, measurement and clinical relevance. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl 3): S181–190.
- Naber D. A self rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (Suppl 3): 133–138.
- Voruganti L, Heslegrave RJ, Awad AG, Seeman MV. Quality of life measurement in schizophrenia: reconciling the quest for subjectivity with the question of reliability. *Psychol Med* 1998; 28 (1): 165–172.
- Schimmelmann BG, Paulus S, Schacht M et al. Subjective distress related to side effects and subjective well-being in first admitted adolescents with early-onset psychosis treated with atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15 (2): 249–258.
- Naber D, Karow A, Lambert M. Subjective well-being under the neuroleptic treatment and its relevance for compliance. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005; (427): 29–34.
- Karow A, Czekalla J, Dittmann RW et al. Association of subjective well-being, symptoms, and side effects with compliance after 12 months of treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (1): 75–80.
- Awad AG, Voruganti LN. Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18 (13): 877–893.
- Calman KC. Quality of life in cancer patients – a hypothesis. *J Med Ethics* 1984; 10 (3): 124–127.
- Ware JE Jr. Methodology in behavioral and psychosocial cancer research. Conceptualizing disease impact and treatment outcomes. *Cancer* 1984; 53 Suppl 10: 2316–2323.
- Nábělek L, Šajgalíková I, Fašková L, Kašparová Z. Subjektívne prežívanie antipsychotickej liečby. *Čes Slov Psychiat* 2000; 96 (4): 195–199.
- Putzhammer A, Perfahl M, Pfeiff L, Hajak G. Correlation of subjective well-being in schizophrenic patients with gait parameters, expert-rated motor disturbances, and psychopathological status. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38 (3): 132–138.
- Awad AG, Naber D. Neuroleptic dysphoria 50 years later. *Acta Psychiatr Scand* 2005; Suppl (427): 5.
- Van Putten T, May PR. Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy: the consumer has a point. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35 (4): 477–480.
- Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35 (2): 581–590.
- Voruganti LP, Awad AG. Is neuroleptic dysphoria a variant of drug – induced extrapyramidal side effects? *Can J Psychiatry* 2004; 49 (5): 285–289.
- Voruganti L, Slomka P, Zabel P et al. Subjective effects of AMPT induced dopamine depletion in schizophrenia: correlation between dysphoric responses and striatal D2 binding ratio on SPECT imaging. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25 (5): 642–650.
- Putzhammer A, Perfahl M, Pfeiff L, Hajak G. Correlation of subjective well-being in schizophrenic patients with gait parameters, expert-rated motor disturbances, and psychopathological status. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38 (3): 132–138.
- Chino B, Nemoto T, Fujii C, Mizuno M. Subjective assessments of the quality of life, well-being and self-efficacy in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63 (4): 521–528.
- Schennach-Wolff R, Jäger M, Obermeier M et al. Quality of life and subjective well-being in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: valid predictors of symptomatic response and remission? *World J Biol Psychiatry* 2010; 11 (5): 729–738.
- Dragomirecká E. Česká verze dotazníku kvality života WHOQOL-překlad položek a konstrukce škál. *Psychiatrie* 2006; 10 (2): 68–73.
- Dragomirecká E, Bartoňová J. Dotazník kvality života Světové zdravotnické organizace WHOQOL-BREF. Psychometrické vlastnosti a první zkušenosti s českou verzí. *Psychiatrie* 2006; 10 (3): 144–149.
- Kováč D. *Psychologiou k metanoi*. Bratislava: Veda; 2007: 475.
- Masopust J, Libiger J, Kohler R, Urban A, Čermáková E. Spokojenost nemocných s léčbou antipsychotiky. *Čes Slov Psychiat* 2009; 105 (1): 12–19.

Jiří Masopust, Aleš Urban, Martin Vališ et al.

NEUROPSYCHIATRICKÉ PŘÍPADY

Vydání plánováno na podzim 2011

Připravovaná kniha je určena psychiatrům, neurologům a psychologům a obsahuje případy nemocných, které byly komplikované nebo byly naopak jako vystřižené z učebnice. Při jejich řešení se autoři dostali do rozpaků, museli o nich přemýšlet, radit se, prohledávat literaturu a někdy se i přít s kolegy psychiatry, neurology nebo s jinými odborníky, aby zjistili, o jaký problém vlastně jde a jaký bude další léčebný postup. Všechny případy jsou z pomezí neurologie a psychiatrie. Jsou dokladem, že mozek je pouze jeden a kompetence neurovědních oborů jsou do jisté míry umě-

le vytvořené a zahalené řadou předsudků. Nad tím se zamýšlí prof. MUDr. Jan Libiger v úvodní kapitole. Autoři zařadili jen případy, se kterými se sami setkali, a těžiště knihy je v kazuistikách. Kapitoly členěné dle jednotlivých onemocnění dále obsahují historické souvislosti včetně osobností medicíny, které se danou problematikou zabývaly a jejichž jméno se objevuje v odborné terminologii.

Cca 500 Kč, 1. vydání, cca 250 s., barevně, 155 × 225 mm, vázané
Aktuální slevy publikací na www.galen.cz