

VAROVNÉ PŘÍZNAKY RELAPSU SCHIZOFRENIE A BIPOLÁRNÍ PORUCHY

souborný článek

Pavel Mohr^{1,2}
Klára Látalová³
Jiří Masopust⁴

¹Psychiatrické centrum Praha

²3. LF UK v Praze

³Psychiatrická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91
181 03 Praha 8
e-mail: mohr@pcp.lf3.cuni.cz

Toto sdělení bylo podpořeno firmou Bristol-Myers Squibb ČR

SOUHRN

Mohr P, Látalová K, Masopust J. Varovné příznaky relapsu schizofrenie a bipolární poruchy

Schizofrenie a bipolární porucha jsou závažné duševní poruchy s rekurentním průběhem a častou nonadherencí k léčbě. Relaps onemocnění komplikuje její další průběh, odpověď na terapii a kvalitu života nemocných. Rozpoznání časných varovných příznaků (prodromů) umožňuje terapeutickou intervenci a případně zabránění plného rozvoje epizody a nutnosti hospitalizace nebo zkrácení její léčby. V přehledu jsou uvedeny nejčastější varovné příznaky psychózy, mánie a deprese včetně pravděpodobných spouštěcích faktorů a možností prevence vzniku nových epizod.

Klíčová slova: časné varovné příznaky, deprese, mánie, prodromy, relaps, schizofrenie, bipolární porucha.

SUMMARY

Mohr P, Látalová K, Masopust J. Warning signs of a relapse of schizophrenia and bipolar disorder

Both schizophrenia and bipolar disorder are recurrent mental disorders with common nonadherence with treatment. A relapse of illness complicates its course and outcome, treatment response, and quality of life of the patients. Recognition of early warning signs (prodromes) may result in timely therapeutic intervention and thus prevent from full blown episode with subsequent inpatient admission, or at least shorten duration of treatment. Our paper reviews the most frequent warning signs of psychosis, mania, and depression, including possible triggers, and potential measures preventing onset of new episode.

Key words: early warning signs, depression, mania, prodromes, relapse, schizophrenia, bipolar disorder.

ÚVOD – RELAPSY A JEJICH DŮSLEDKY

Schizofrenie a bipolární porucha jsou chronická rekurentní onemocnění sdílející některé společné rysy. Jejich průběh je doprovázen opakovaným návratem příznaků i plně

manifestní atakou. Riziko relapsu schizofrenie je vysoké již od počátečních fází onemocnění.¹ Do pěti let po úzdavě z první epizody schizofrenie bylo kumulativní riziko

prvního relapsu 81,9 % a druhého relapsu 78,0 %. Do čtyř let po vyléčení druhého relapsu byl kumulativní počet třetího relapsu 86,2 %. Bipolární afektivní porucha má typicky fluktuující průběh, charakterizovaný návraty epizod deprese nebo mánie. Analýza průběhu poruchy u 82 ambulantních pacientů ukázala, že riziko relapsu mánie nebo deprese je během pěti let udržovací terapie 73 %. Z toho dvě třetiny relabujících pacientů mají opakované relapsy.²

Vysazení antipsychotické medikace zvyšuje riziko relapsu u nemocných schizofrenií téměř pětinašobně (hazard ratio prvního relapsu 4,89 a druhého relapsu 4,57).¹ Právě problematická adherence k antipsychotické medikaci u psychotických pacientů je primárním rizikovým faktorem návratu onemocnění.³ Dobře je také prozkoumán vztah mezi délkou neléčeného onemocnění a negativní prognózou, včetně vyšší frekvence relapsů.⁴ Adherence s udržovací terapií bipolární poruchy představuje rovněž klinicky relevantní problém. Podle různých dat se pohybuje mezi 51 a 67 %.^{5,6} V norském souboru 280 nemocných se schizofrenií a bipolární poruchou ukázaly kontroly plazmatických hladin, že adherentních pacientů s koncentrací léku v referenčním rozmezí bylo 58,4 % schizofrenních a 66,3 % bipolárních.⁷

Relaps psychózy sám o sobě komplikuje další průběh onemocnění a snižuje terapeutickou odpověď. Dosažení remise u schizofrenie je po každém dalším relapsu obtížnější, neboť následná léčba je mnohdy méně účinná⁸ a pacienti vyžadují vyšší dávky psychofarmak k dosažení terapeutické odpovědi.⁹ Opakované relapsy vedou k vyššímu počtu reziduálních příznaků¹⁰ a prohloubení postižení v sociální oblasti.¹¹ Ukazuje se rovněž, že relapsy mohou mít „toxický“ efekt projevující se strukturálními změnami mozku. V pětiletém prospektivním sledování psychotických pacientů byla vyšetřením mozku magnetickou rezonancí nalezena pozitivní korelace mezi úbytkem šedé hmoty (zejména gyrus frontalis superior) a počtem prodělaných hospitalizací.¹²

Téměř jedna třetina bipolárních pacientů trpí s rostoucími počty epizod osobnostními změnami a psychosociálním postižením nebo abúzem psychoaktivních látek. Všechny formy epizod jsou spojeny s vyšším rizikem suicidia, toto riziko je vyšší u depresivních než u manických epizod, kde je pravděpodobnější sebezabití. Kognitivní deficit bývá přítomen i mezi atakami onemocnění, u euthymických pacientů a jeho hloubka pravděpodobně souvisí s frekvencí epizod. Pacienti s převahou manických fází v neuropsychologických testech vykazují horší výsledky než pacienti s převahou depresivních fází.¹³ K výraznějšímu kognitivnímu postižení přispívá rychlé cyklování a tíže epizod. Korelace mezi mírou kognitivního postižení a počtem prodělaných epizod je silným argumentem pro dlouhodobou profylaktickou léčbu.

V neposlední řadě pak relapsy u obou onemocnění zvyšují utrpení pacientů i jejich rodin. Protože relapsy vedou k hospitalizacím a zneschopňují pacienty, mají za následek snížení jejich produktivity a finančních příjmů a zvyšují tak náklady na léčbu.

Je proto zřejmé, že prevence relapsu a včasná intervence u prodromálních stadií je nezbytnou součástí dlouhodobé léčby duševních poruch. Pochopení a identifikace varovných příznaků recidiv nám může pomoci v jejich prevenci a mírnění. Odhalení časných příznaků a zhor-

šení stavu pacienta umožňuje terapeutický zásah vedoucí k prevenci rozvoje nebo časnému potlačení plnohodnotné psychotické, manické nebo depresivní epizody. Příznaky a symptomy vyskytující se během časného vzniku ataky souhrnně nazýváme prodromy.¹⁴ Rozpoznání prodromů má pro dlouhodobou léčbu rekurentních poruch zásadní význam. Tento přehledový článek se zaměřuje na varovné příznaky u schizofrenie a bipolární poruchy a jejich využití v prevenci hrozícího relapsu. Termíny „časné varovné příznaky“ a „prodromy“ se v odborné literatuře běžně používají jako synonyma a nejnak tomu je i v tomto textu. V našem článku jsme se zaměřili na varovné příznaky již diagnostikovaného onemocnění; prodromy předcházející rozvoji první epizody schizofrenního nebo bipolárního onemocnění přesahují rámec tohoto přehledu.^{15,16}

VAROVNÉ PŘÍZNAKY SCHIZOFRENIE

Existuje zatím jen nemnoho studií, které se zabývaly možnostmi predikce relapsů a identifikací časných varovných příznaků u schizofrenie.¹⁷ Herz a Melville¹⁸ prokázali, že pacienti i jejich příbuzní dokážou ve značné shodě detekovat nepsychotické změny předcházející relapsu. Nejčastějšími varovnými příznaky byly nespecifické známky nervozity, zvýšená tenze, změny spánku a chuti k jídlu. Zejména poruchy spánku (insomnie) po vysazení antipsychotik jsou citlivým indikátorem nastupujícího relapsu pozitivních symptomů.¹⁹ Schopnost rozpoznat známky hrozícího relapsu úzce souvisí s náhledem na symptomy, jehož dynamika reflektuje měnící se stav. Zatímco ve fázi poruch vnímání může být náhled stále ještě zachován, se zhoršením bludných interpretací vymizí.²⁰

Jednu z prvních prospektivních studií časných varovných příznaků u schizofrenie publikovali v roce 1985 Heinrichs a Carpenter.²¹ Na základě prospektivního sledování 47 ambulantních pacientů identifikovali celkem 32 varovných známek hrozícího relapsu. Mezi deseti nejčastějšími byly halucinace (53 %), podezřívavost (43 %), změny spánku (43 %), úzkost (38 %), kognitivní nevykonnost (26 %), zlost/hostilita (23 %), somatické příznaky nebo bludy (21 %), poruchy myšlení (17 %), rušivé nevhodné chování (17 %) a deprese (17 %). Každý z pacientů měl alespoň jeden z příznaků. Ve výsledném souhrnu symptomů převažují příznaky psychotické nad nepsychotickými. Mezi nejčastěji užívané posuzovací stupnice patří Škála časných příznaků (The Early Signs Scale, ESS),²² která klasifikuje nejběžnější varovné příznaky do čtyř subškál: (1) úzkost/agitovanost, (2) deprese/stažení, (3) dezinhibice, (4) incipientní psychóza. Symptomy prvních dvou subškál popisují spíše dysforickou fázi, druhé dvě zachycují progredující fázi relapsu. Vedle obecných časných známek mají svůj význam i projevy tzv. idiosynkratického chování, excentrické projevy, které jsou známkou deteriorace pacienta.²³ Řada autorů v této souvislosti také zdůrazňuje důležitost identifikace individuálních znaků relapsu, které zahrnují jak všeobecné časné varovné příznaky, tak i specifické idiosynkratické chování.

Problémem časných varovných příznaků u schizofrenie je jejich malá specifita a nízká pozitivní prediktivní hodnota.¹⁷ Tab. 1 uvádí prediktivní vlastnosti nejčastěji používaných nástrojů v prospektivním sledování pacientů.

Tab. 1. **Prediktivní vlastnosti nástrojů prospektivně sledujících časné varovné příznaky**

Studie	N	Nástroj	Relapsy	Senzitivita (%)	Specifická (%)
Marder et al., 1984	41	BPRS	42	48	-
Subotnik a Neuchterlein, 1988	50	BPRS	23	59	7
Birchwood et al., 1989	19	ESS	8	63	82
Hirsch a Jolley, 1989	54	Klinické hodnocení, ESQ	10	73	-
Marder et al., 1991	50	BPRS (úzkost a deprese)	18	50	-
Tarrier et al., 1991	84	PAS	16	50	81
Gaebel et al., 1993, 2000, 2007	364	BPRS (úzkost a deprese)	162	8	90
Malla a Norman, 1994	55	BDI	16	50	90
Jorgensen, 1998	60	ESS	27	74	79
Gleeson et al., 2005	50	ESS	8	80	47
Španiel et al., 2012	71	EWSQ	26	91,6	81,7

BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale; ESS – Early Signs Scale; ESQ – Early Signs Questionnaire; PAS – Psychiatric Assessment Scale; BDI – Beck Depression Inventory; EWSQ – Early Warning Signs Questionnaire

Při použití klinických nástrojů analýza prospektivního sledování 339 pacientů v německém souboru²⁴ ukázala, že žádný z 22 prodromálních příznaků nedosáhl senzitivity vyšší než 40 %, přičemž specifická byla v rozmezí 69–95 %. Celkové skóre prodromů vedlo k senzitivě 72 %, zato specifická klesla na 38 %. Z tabulky je patrné, že nejrozšířenější nástroj, ESS, dosahuje senzitivity v intervalu 63–80 % a specifická 47–82 %. V novějších pracích např. australská skupina okolo Patricka McGorryho použila škálu ESS při prospektivním sledování 60 pacientů po první epizodě.²⁵ Data získaná od 46 pacientů ukázala dostatečnou senzitivitu ESS (0,80), ale její nízkou specifickou (47 %) a nízkou pozitivní prediktivní hodnotu (20 %).

Tento problém se podařilo částečně vyřešit v originálním českém programu prevence relapsu schizofrenie pomocí informačních technologií (ITAREPS). Ve studii validity a reliability dotazníku časných varovných příznaků (EWSQ) prokázal Španiel se spolupracovníky jak u verze pro pacienty, tak i u verze pro rodinné příslušníky vnitřní konzistenci (reliabilitu).²⁶ Cronbachova alfa dosáhla hodnoty 0,69 u patientské verze a 0,75 u verze pro rodinné příslušníky. Nicméně v internetovém průzkumu s ambulantními psychiatry EWSQ neměl konvergentní validitu se škálou CGI.²⁶ V ročním sledování souboru 71 pacientů vykazoval EWSQ senzitivitu 91,6 % a specifickou 81,7 %, pozitivní prediktivní hodnotu 98,1 % 1 týden a 93,4 % 4 týdny před hodnocením výsledku a negativní prediktivní hodnotu 99,8 % 1 týden a 98,4 % 4 týdny před hodnocením výsledku (Španiel, osobní sdělení). V praxi se ale program ITAREPS ukázal jako efektivní. Včasná terapeutická intervence na základě rozpoznání varovných příznaků dokázala významně snížit počet hrozících relapsů.^{27,28} Přesto však, jak ukázala randomizovaná dvojité slepá studie, naráží implementace programu ITAREPS na neochotu psychiatrů (Španiel, nepublikovaná data). Čas ukáže, zda zařazení výkonů „zařazení do preventivního telemonitoringu u psychóz“, „preventivní intervence a dálková kontrola“ a „roční zhodnocení provozu preventivního telemonitoringu“ do nového Sazebníku zdravotních výkonů (EZ Centrum, 2012) tuto praxi změní.

Jiným, jednodušším nástrojem ke sledování časných varovných příznaků může být například využití objed-

nacích kartiček, na kterých jsou uvedené typické varovné příznaky. Po domluvě s pacientem lékař označí ty, které u konkrétního nemocného předcházejí zhoršení stavu, navíc uvede i popis individuálního symptomu.

Mezi prediktory relapsu („precipitující faktory“) se nejčastěji řadí již zmiňovaná nedostatečná adherence s antipsychotickou medikací, závažné reziduální příznaky, nedostatečný náhled na onemocnění a potřebu terapie, komorbidní abúzus návykových látek a absence terapeutické aliance, špatný vztah mezi pacienty, jejich příbuznými a terapeutem.²⁹ Je pravděpodobné, že perzistující závažné reziduální psychotické příznaky mohou znesnadňovat identifikaci časných varovných příznaků. Ve výše zmiňovaném prospektivním sledování kohorty 104 pacientů s první epizodou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy, kteří dosáhli remise,¹ byl čas do relapsu nejkratší u pacientů s nízkou premorbidní adaptací ve škole a s premorbidním sociálním stažením. Ostatní sledované faktory, pohlaví, diagnóza, porodní komplikace, délka onemocnění před zahájením léčby, symptomy na počátku onemocnění, neuroendokrinní testy, výsledky neuropsychologických vyšetření a zobrazovacích metod, čas do terapeutické odpovědi u počáteční epizody, nežádoucí účinky léčby ani přítomnost reziduálních příznaků časové období do relapsu neovlivnily.

Časné varovné příznaky schizofrenního onemocnění jsou shrnuty v tab. 2.

Tab. 2. **Varovné příznaky schizofrenie** (upraveno podle Španiel et al., 2008²⁷; Heinrichs a Carpenter, 1985²¹)

- změna charakteru spánku
- nápadná změna chování
- sociální stažení
- zhoršené fungování v každodenních činnostech
- zhoršení v oblasti osobní hygieny
- ztráta iniciativy, motivace
- nápadné obsahy myšlení, nápadné zaujetí zvláštními myšlenkami
- nápadná chudost v řeči a myšlení
- úzkost
- podrážděnost, neklid, agresivita
- halucinace (zejména sluchové)
- zhoršené soustředění
- strach, obavy a nepříjemné pocity z lidí
- jiná nápadná změna v porovnání s předchozím stavem

Důsledky pro terapii

Některé starší práce³⁰ naznačovaly, že aktivní medikace neposkytuje oproti placebu žádnou výhodu, pokud jde o prevenci exacerpace psychotického onemocnění. Novější poznatky jednoznačně favorizují včasnou intervenci při výskytu prodromálních příznaků. Vedle citovaných dat ze studie ITAREPS^{27,28} to jsou například výsledky studií z German Research Network on Schizophrenia.^{31,32} Dvouleté sledování souboru 363 pacientů po první epizodě (n = 115) a pacientů s opakovanými epizodami onemocnění (n = 248) ukázalo, že v prevenci relapsu je u pacientů s rekurentním průběhem nejefektivnější kontinuální udržovací terapie. Pacienti s první epizodou měli stejný užitek z udržovací léčby i terapie cílené pouze na výskyt prodromů.³¹ Cílená terapie vedla také k vyšší compliance. Ve druhé práci³² bylo 44 pacientů po první epizodě, jeden rok stabilizovaných na udržovací medikaci, randomizováno buď k pokračování 12měsíční udržovací terapie, anebo k postupnému vysazení a cílené intermitentní léčbě dle potřeby. Výsledky jednoznačně prokázaly větší účinnost kontinuální terapie, a to jak v počtu relapsů (19 % vs. 0 %, $p = 0,04$), tak i v deterioraci klinického stavu (57 % vs. 4 %, $p < 0,001$).

Vedle farmakologických se testují i nefarmakologické intervence (přehled Birchwood a Spencer³³), např. management stresu v podobě „personalizované terapie“ ke zlepšení pacientovy kontroly relapsu. Existuje také několik prací ukazujících efektivitu kognitivně behaviorální terapie v prevenci relapsu.³³

VAROVNÉ PŘÍZNAKY BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHY

Prodromy jsou u bipolární afektivní poruchy definovány jako „jakékoli kognitivní, behaviorální a afektivní příznaky nebo symptomy, které mohou pacienta vést k myšlence, že vstupuje do časně fáze epizody“.³⁴ Prodromy tak představují včasné varování před nadcházející epizodou. Prodromy manické a depresivní epizody jsou odlišné. Příznaky v podstatě představují oslabené projevy deprese nebo mánie. Podobně jako u schizofrenie se u bipolární poruchy v rozpoznání varovných příznaků uplatňuje náhled pacienta.³⁵

Varovné příznaky manické epizody tvoří v různé míře nespavost, zvýšení energie, podrážděnost; zvýšená sociabilita, zvýšený optimismus, sebedůvěra, zrychlení myšlenek, pocit důležitosti a snížení koncentrace (tab. 3).^{34,36–40}

Prodromy depresivní epizody zahrnují smutek, ztrátu energie a zájmu o okolí, potíže se spánkem, sníženou se-

bedůvěru, negativní myšlenky, ztrátu koncentrace, úzkost a neodbytné myšlenky (tab. 4).^{34,36–40}

Dosud nejrozsáhlejší sledování varovných příznaků bipolární poruchy představuje finská studie s 90 pacienty

Tab. 4. Varovné příznaky deprese

- smutek, lítost
- úzkost
- pocity prázdnoty
- snížený zájem o zájmy a okolí
- únava, pocity „bez jiskry“
- výčitky
- pocit, že ostatní jsou rychlejší, schopnější
- ospalost přes den, poruchy usínání, neschopnost dospat rána, potíže s ranním vstáváním
- podrážděnost, napětí
- potíže s pamětí a pozorností
- ztížené rozhodování

BAP I (bipolární afektivní porucha prvního typu) a 101 pacientů s BAP II (bipolární afektivní porucha druhého typu).³⁹ Prodromy hlásilo 45,0 % pacientů s BAP I a 50,0 % pacientů s BAP II. První prodromální symptomy byly obvykle kongruentní s náladou. Medián trvání prodromů byl 30,5 dne. Prevalence hlášení prodromů manické epizody byla 55,2 %, depresivní epizody 50,0 % a hypomanické epizody 34,8 %. Rozdíly mezi prevalencemi nebyly statisticky signifikantní. Odhady prevalence a trvání prodromů BAP z publikovaných studií uvádí tab. 5.

Z dat v tab. 5 vyplývá, že výsledky těchto retrospektivních studií jsou značně rozdílné. Důvodem může být vzpomínková distorze neboli porucha nedokonalého vzpomínání nebo rozdíly ve fázi onemocnění, kdy byli nemocní na varovné příznaky dotazováni.

Nejméně 50 %, ale možná až 92 % bipolárních pacientů je schopno rozeznat prodromy předcházející vzniku plně rozvinuté epizody. Tento podíl se zdá být poněkud vyšší u manických než u depresivních epizod. Příbuzní pacientů prokázali jistou schopnost prodromální příznaky rozpoznat.

Prodromům onemocnění předcházejí precipitující faktory neboli spouštěče, které startují epizodu. Kauzální role precipitujících faktorů při spouštění epizod je velmi pravděpodobná. Precipitující faktory hypomanické epizody v kontextu BAP byly nedávno publikovány v přehledové práci.⁴¹ Typickými precipitory manické nebo hypomanické epizody jsou stresující životní události vedoucí k dosažení cíle, vyjádření emocí, antidepressivní medikace, narušení cirkadiálních rytmy, změna ročního období a porod. U některých pacientů tyto události spouštějí depresivní epizodu. Je důležité zdůraznit, že k precipitujícím faktorům může dojít dlouhou dobu (i několik měsíců) před nástupem epizody. Pacient na ně proto může zapomenout, nebo se o nich nezmíní lékaři, protože je kvůli časové prodlevě nedává do souvislosti s epizodou. Někdy je proto identifikace precipitujících faktorů těžká, jindy se méně závažné precipitory kumulují a teprve posléze spouštějí epizodu.

Výsledky studií zabývajících se kumulací stresujících životních událostí předcházejících epizodě jsou různé.^{42,43,44} Na druhé straně retrospektivní studie ukázala silnou souvislost mezi vznikem epizody a narušením spánkového rytmu.⁴⁵ V prospektivní studii⁴⁶ životní události související s dosažením cíle predikovaly zvýšení manických epizod.

Tab. 3. Varovné příznaky mánie

- snížená potřeba spánku a zvýšení aktivity (až u 40 %)
- zrychlená řeč
- více nápadů a plánů
- přeceňování schopností, zvýšené sebevědomí
- zvýšená konzumace alkoholu, cigaret, drog
- utrácení peněz
- netrpělivost, podrážděnost, napětí, hádavost
- navazování kontaktů
- pocit, že ostatní jsou pomalí nebo hloupější
- excesy (pokuty za rychlou jízdu, hazard, sex na jednu noc, návykové látky)

Tab. 5. Podíl pacientů schopných rozpoznat varovné příznaky bipolární poruchy a délka trvání těchto příznaků – souhrn výsledků provedených studií

Autor, rok	Počet pacientů	Získání údajů	Podíl pacientů schopných identifikovat prodromální příznaky		Trvání prodromů (dny), průměry a standardní odchylky, pokud není uvedeno jinak	
			Manická epizoda	Depresivní epizoda	Manická epizoda	Depresivní epizoda
Molnar et al., 1988	20	interview	#	#	20,5 ± 21,3 rozsah 1–84	11,0 ± 8,6 rozsah 2–31
Smith et al., 1992	20	interview	75 %	85 %	18,8 ± 18,9	28,9 ± 28,2
Keitner et al., 1996	74	sebehodnotící dotazník	87 %	78 %	nehlášeno	nehlášeno
Lam et al., 1997	40	interview	92 %	75 %	nehlášeno	nehlášeno
Mantere et al., 2008	191	interview	55 %	50 %	17*	31*
Goosens et al., 2010	111	interview	72 %	72 %	nehlášeno	nehlášeno

podíl není uveden, ale nižší hranice rozsahu (1–2 dny) trvání prodromů naznačuje, že někteří z těchto pacientů by bývali byli jinými autory klasifikováni jako „neprodromální“
* medián

Negativní životní události se jeví jako prediktory depresivních epizod, ale výsledky nebyly jednoznačné.

Vztah mezi stresující (negativní) životní událostí a začátkem manické nebo depresivní epizody tedy zůstává nejasný. Je možné, že vliv stresujících životních událostí na relaps nemoci se v průběhu BAP mění. Precipitující faktory mohou být důležité při spouštění časných příznaků, ale postupně, jak se nemoc stává více autonomní, jejich vliv slábne.^{47,48,49} Na druhé straně jiní neprokázali toto snížení citlivosti na stresující události v čase.⁵⁰

Snížit náchylnost pacienta ke vzniku další epizody (snížit riziko rekurence) je hlavním cílem udržovací terapie. Nonadherence s terapií je zásadním rizikovým faktorem, který vede k rozvoji manických nebo depresivních epizod,^{51,52} a jak bylo uvedeno výše, představuje častý problém u bipolární afektivní poruchy.^{51–54} Důsledky nonadherence k medikaci zkoumala 21měsíční studie udržovací terapie po akutním odléčení manické nebo smíšené epizody.⁵⁵ Data pocházela z prospektivní observační studie European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM), sledující pacienty s manickou nebo smíšenou epizodou. Celkem byl analyzován soubor 1341 pacientů. Do ukončení sledování bylo 23,6 % pacientů nonadherentních. Nonadherence byla signifikantně spojena se zvýšením rizika relapsu nebo rekurence, nutností hospitalizace a výskytem suicidálního pokusu.⁵⁵

Jako zásadní rizikové faktory pro vznik nonadherence byly konsensem expertů označeny: potíže s kognicí, nedostatek náhledu a komorbidní abúzus psychoaktivních látek.⁵¹ Remitující euthymičtí pacienti mají zřetelně poškozeny exekutivní funkce, verbální paměť a schopnost udržet pozornost. To může ovlivňovat plánované aktivity, jako je pravidelné užívání předepsané medikace.⁵¹ Stejně tak se v remisi neupravuje dokonale náhled nemoci. Snížený náhled byl v remisi pozorován u 47 % pacientů s BAP I.⁵⁶

Výsledky prospektivní studie se souborem 1469 bipolárních pacientů naznačují, že reziduální depresivní nebo manické symptomy jsou spojeny se signifikantně kratším časem do vzniku další depresivní fáze. Reziduální manické symptomy jsou také spojeny s významně kratším časem do vzniku další manické, hypomanické nebo smíšené epizody.⁵⁷ Riziko recidivy se zvyšuje s přítomností reziduálních

příznaků na počátku údravy. Pro terapii to pravděpodobně znamená, že by se lékař v době nedokonalé remise, kdy jsou přítomny jakékoli zbytkové příznaky, neměl pokoušet pacientovi „ulevovat“ snižováním dávkování medikace či přechodem z kombinací na monoterapii. Z klinické praxe víme, že lékař se s takovým požadavkem (zejména ze strany hypomanických pacientů) setkává. V jiných případech si pacient „upraví“ dávkování léku sám bez vědomí lékaře.

Při léčbě BAP by reziduální příznaky neměly vést k terapeutickému nihilismu, jako tomu někdy bývá u schizofrenních pacientů s reziduálními příznaky. Reziduální příznaky u BAP spíše chápeme jako symptomy nedostatečné stabilizace nálady než jako defekty procesuálního onemocnění. Cestou k jejich zvládnutí může být nejen změna medikace, ale i změna dávky podávaného preparátu či využití kombinované terapie.⁶⁰

Rekurenci BAP může navíc modifikovat řada dalších faktorů, jako například stárnutí, poporodní období a změna ročních období.

Důsledky pro terapii

Bipolární pacienti, kteří mají „menší schopnost rozpoznat časné příznaky relapsu ... a méně akceptují medikaci“ mají větší pravděpodobnost relapsu a hospitalizace.⁵⁸ Rozpoznání příznaků a uvědomění si, že jsou projevem psychické poruchy, jejich atribuce k psychické poruše, vyhledání léčby, nebo přinejmenším akceptace léčby je zásadní součástí náhledu.^{59,60}

Zhodnocení prodromů závisí částečně na objektivním pozorování (např. rychlost a obsah řeči) a částečně na sebehodnocení pacienta. Sebehodnocení vyžaduje náhled. U bipolárních pacientů je náhled více narušen během akutní epizody než během remise, více u pacientů s BAP II než u pacientů s BAP I, více u smíšených než u čistě manických epizod, a více u čistě manických než bipolárních či unipolárních depresí.³⁵

Důležitým úkolem psychoedukace je naučit bipolární pacienty rozpoznat časné příznaky relapsu a vyhledat včas pomoc. Účinnost psychoedukace byla testována ve studii se 120 bipolárními pacienty, kteří byli randomizováni buď do skupiny se skupinovou psychoterapií, nebo do skupiny s nestrukturovaným setkáváním.⁶¹ Psychoedukace byla do značné míry

zaměřena na dlouhodobé zlepšení různých složek náhledu, včetně lékové adherence, a ukázalo se, že je proti kontrolní skupině výrazně lepší ve snižování počtu relapsů, více prodlužuje dobu do rekurence a více redukuje délku a počty hospitalizací. Při následném dvouletém pokračujícím sledování se ukázalo, že pacienti, kteří byli ve skupině s psychoedukací, měli rekurenci v 66,7 % případů proti 91,7 % pacientů v kontrolní skupině, což je signifikantní rozdíl.

Jednoduše zaslepená kontrolovaná randomizovaná studie sledovala 69 bipolárních pacientů, kteří v posledním roce prodělali relaps onemocnění. Pacienti v kontrolní skupině podstoupili 7 až 12 individuálních psychoterapií, pacienti ve studovaném souboru absolvovali skupinovou psychoedukaci. Obě terapie signifikantně prodlužovaly dobu do nástupu manické fáze a snižovaly počet relapsů mánie. Neměly žádný dopad na relapsy depresí.⁶² Byly studovány také další psychosociální přístupy, které byly alespoň částečně založeny na zlepšení náhledu u bipolárních pacientů.^{61,63,64} Jednou z možností, jak zlepšit pacientovy dovednosti identifikovat časné varovné příznaky, může být zaměření se na jeho schopnost formulovat a identifikovat tyto příznaky. Užitečným pomocníkem v tom mohou být seznamy varovných příznaků relapsu uvedené na objednacích kartičkách, jak je uvedeno výše v oddíle o schizofrenii.

Ačkoli všechny tyto metody byly do jisté míry úspěšné, stále zbývá dost prostoru pro zlepšení. Je důležité si uvědomit, že ne všechny relapsy vznikají nedostatkem informací o nemoci, ale že mohou být důsledkem kognitivního postižení (včetně paměti a pozornosti), které může oslabovat adherenci k medikaci.

ZÁVĚR

Schizofrenie a bipolární porucha jsou závažné duševní poruchy s rekurentním průběhem a častou nonadherencí k léčbě. Rozpoznání časných varovných příznaků umožňuje terapeutickou intervenci a případně zabránění plného rozvoje epizody a nutnosti hospitalizace nebo zkrácení její léčby. Tím lze zmírnit negativní dopady opakovaných relapsů a zlepšit prognózu onemocnění a kvalitu života pacientů i jejich blízkých. Ukazuje se, že pacienti jsou často schopni prodromální příznaky epizody rozpoznat, zejména pokud jsou dostatečně informováni. O časných varovných příznacích je třeba s pacienty a jejich rodinnými příslušníky hovořit a vypracovat „krizový plán“ pro případ jejich výskytu. Pomoci v tom mohou seznamy varovných příznaků a kontakty na včasnou pomoc, které má nemocný u sebe.

LITERATURA

- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 241–247.
- Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1635–1640.
- Mohr P, Volavka J. Adherence a depotní antipsychotika v léčbě schizofrenie. *Psychiatrie* 2011; 15: 105–113.
- Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM et al. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1183–1188.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Bourne ML, West SA. Compliance with maintenance treatment in bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 87–91.
- Barraco A, Rossi A, Nicolò G; for the EPHAR Study Group. Description of Study Population and Analysis of Factors Influencing Adherence in the Observational Italian Study „Evaluation of Pharmacotherapy Adherence in Bipolar Disorder“ (EPHAR). *CNS Neurosci Ther* 2012; 18:110–118.
- Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB et al. Medication adherence in outpatients with severe mental disorders: relation between self-reports and serum level. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 169–175.
- Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow-up of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 1998; 24: 75–85.
- 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: 73–78.
- Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl* 1989; 15: 1–46.
- Hogarty GE, Ulrich RF. The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment. *J Psychiatr Res* 1998; 32: 243–250.
- van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2057–2066.
- Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 246–251.
- Lam D, Wong G. Prodromes, coping strategies and psychological interventions in bipolar disorders. *Clin Psychol Rev* 2005 25: 1028–1042.
- White T, Anjum A, Schulz SC. The schizophrenia prodrome. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 376–380.
- Howes OD, Lim S, Theologos G et al. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2011; 41: 1567–1577.
- Fitzgerald PB. The role of early warning symptoms in the detection and prevention of relapse in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 758–764.
- Herz MI, Melville C. Relapse in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 801–805.
- Chemerinski E, Ho BC, Flaum M et al. Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2002; 43: 393–396.
- Bota RG, Munro JS, Ricci WF, Bota DA. The dynamics of insight in the prodrome of schizophrenia. *CNS Spectr* 2006; 11: 355–362.
- Heinrichs DW, Carpenter WT Jr. Prospective study of prodromal symptoms in schizophrenic relapse. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 371–373.
- Birchwood M, Smith J, Macmillan F et al. Predicting relapse in schizophrenia: the development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers, a preliminary investigation. *Psychol Med* 1989; 19: 649–656.
- van Meijel B, van der Gaag M, Kahn RS, Grypdonck MH. Recognition of

- early warning signs in patients with schizophrenia: a review of the literature. *Int J Ment Health Nurs* 2004; 13: 107–116.
24. Gaebel W, Riesbeck M. Revisiting the relapse predictive validity of prodromal symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 95: 19–29.
25. Gleeson JF, Rawlings D, Jackson HJ, McGorry PD. Early warning signs of relapse following a first episode of psychosis. *Schizophr Res* 2005; 80: 107–111.
26. Španiel F, Novák T, Motlová L, Hrdlička J, Höschl C. Information technology aided relapse prevention program in schizophrenia (ITAREPS): reliability and validity of the early warning signs questionnaire. *Psychiatrie* 2007; 11: 157–159.
27. Španiel F, Vohlídka P, Hrdlička J et al. ITAREPS: information technology aided relapse prevention programme in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 98: 312–317.
28. Španiel F, Vohlídka P, Kozený J et al. The Information Technology Aided Relapse Prevention Programme in Schizophrenia: an extension of a mirror-design follow-up. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1943–1946.
29. Csernansky JG, Schuchart EK. Relapse and rehospitalization rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs* 2002; 16: 473–484.
30. Marder SR, Wirshing WC, Van Putten T et al. Fluphenazine vs placebo supplementation for prodromal signs of relapse in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 280–287.
31. Gaebel W, Jänner M, Frommann N et al. First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res* 2002; 53: 145–159.
32. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia-maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 205–218.
33. Birchwood M, Spencer E. Early intervention in psychotic relapse. *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 1211–1226.
34. Lam D, Wong G. Prodromes, coping strategies, insight and social functioning in bipolar affective disorders. *Psychol Med* 1997; 27: 1091–1100.
35. Latalova K. Insight in Bipolar Disorder. *Psychiatr Q*. In press 2011.
36. Smith JA, Tarrier N. Prodromal symptoms in manic depressive psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1992; 27: 245–248.
37. Molnar G, Feeney MG, Fava GA. Duration and symptoms of bipolar prodromes. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1576–1578.
38. Keitner GI, Solomon DA, Ryan CE et al. Prodromal and residual symptoms in bipolar I disorder. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 362–367.
39. Mantere O, Suominen K, Valtonen HM, Arvilommi P, Isometsa E. Only half of bipolar I and II patients report prodromal symptoms. *J Affect Disord* 2008; 111: 366–371.
40. Goossens PJ, Kupka RW, Beentjes TA., van AT. Recognising prodromes of manic or depressive recurrence in outpatients with bipolar disorder: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* 2010; 47: 1201–1207.
41. Proudfoot J, Doran J, Manicavasagar V, Parker G. The precipitants of manic/hypomanic episodes in the context of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 1999; 133: 381–387.
42. Hunt N, Bruce-Jones W, Silverstone T. Life events and relapse in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1992; 25: 13–20.
43. McPherson H, Herbison P, Romans S. Life events and relapse in established bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 381–385.
44. Sclare P, Creed F. Life events and the onset of mania. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 508–514.
45. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson BP, Hlastala SA, Luther JF, Sherrill JT, Houck PR, Kupfer DJ. (2000). Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychol Med*. 30: 1005–1016.
46. Johnson SL, Cuellar AK, Ruggero C et al. Life events as predictors of mania and depression in bipolar I disorder. *J Abnorm Psychol* 2008 117: 268–277.
47. Bidzinska EJ. Stress factors in affective diseases. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 161–166.
48. Ambelas A. Life events and mania. A special relationship? *Br J Psychiatry* 1987; 150: 235–240.
49. Dunner DL, Patrick V, Fieve RR. Life events at the onset of bipolar affective illness. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 508–511.
50. Hammen C, Gitlin M. Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 856–857.
51. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (Suppl. 4): 1–46.
52. Gutierrez-Rojas L, Jurado D, Martinez-Ortega JM, Gurpegui M. Poor adherence to treatment associated with a high recurrence in a bipolar disorder outpatient sample. *J Affect Disord* 2010; 127: 77–83.
53. Johnson RE, McFarland BH. Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 993–1000.
54. Gonzalez-Pinto A, Reed C, Novick D, Bertsch J, Haro JM. Assessment of medication adherence in a cohort of patients with bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43: 263–270.
55. Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Aguado J. Clinical and economic consequences of medication non-adherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: Results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) Study. *Psychiatry Res* 2011; 190: 110–114.
56. Varga M, Magnusson A, Flekkoy K, Ronneberg U, Opjordsmoen S. Insight, symptoms and neurocognition in bipolar I patients. *J Affect Disord* 2006; 91: 1–9.
57. 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.
58. Joyce PR. Illness behaviour and rehospitalization in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 1985; 15: 521–525.
59. David AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 798–808.
60. Amador XF, Strauss DH, Yale SA et al. Assessment of insight in psychosis. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 873–879.
61. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 402–407.
62. Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 1999; 318: 149–153.
63. Kemp R, Hayward P, Applewhaite G, Everitt B, David M A. Compliance therapy in psychotic patients: randomised controlled trial. *BMJ* 1996 312: 345–349.
64. Scott J, Tacchi MJ. A pilot study of concordance therapy for individuals with bipolar disorders who are non-adherent with lithium prophylaxis. *Bipolar Disord* 2002; 4: 386–392.