

TOMASZ PAWEŁCZYK<sup>1</sup>, WIESŁAW JERZY CUBAŁA<sup>2</sup>**Pierwsza Szkoła Neuropsychofarmakologii (5-10 czerwca 2009, Oxford, Wielka Brytania)***The First ECNP School of Neuropsychopharmacology (Oxford, UK, July 5-10<sup>th</sup> 2009)*<sup>1</sup>Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi<sup>2</sup>Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**STRESZCZENIE**

W Oxfordzie w Wielkiej Brytanii odbyła się w terminie 5-10 lipca 2009 r. Pierwsza Szkoła Neuropsychofarmakologii ECNP. Pomysł zorganizowania szkoły zrodził się podczas próby odpowiedzi na następujące pytanie: w jaki sposób zapewnić wysoki poziom wykształcenia neuropsychofarmakologów w perspektywie 20-letniej? Kierownictwo ECNP postanowiło, iż jednym z głównych celów tej organizacji powinno być szkolenie w zakresie psychofarmakologii, pobudzanie do osiągania doskonałości przez wykwalifikowanych, młodych klinicystów poprzez organizowanie dla nich wysokiej klasy szkoleń w dziedzinie neuropsychofarmakologii oraz angażowanie ich w lokalne inicjatywy szkoleniowe, mające na celu zapewnienie praktyki klinicznej najwyższej jakości. 42 młodych klinicystów (psychiatrów), pochodzących z krajów zrzeszonych w ECNP, zostało zaproszonych do Oxfordu celem uaktualnienia i ujednoczenia praktyki psychofarmakologicznej w Europie. Wykładowcy szkoły należeli do grona rozpoznawalnych badaczy-klinicystów z całego świata. Celem szkoły było przekazanie rzetelnej i gruntownej wiedzy o wysokiej jakości i zawartości merytorycznej młodym, wykształconym klinicystom i zainspirowanie ich do podjęcia roli liderów w dziedzinie psychofarmakologii w ich rodzimych krajach. Pierwsza część powyższego celu została niewątpliwie zrealizowana w Oxfordzie. Wiedza i umiejętności zdobyte podczas zajęć szkoły zmotywowały większość uczestników do wyteźnionej pracy i promowania zasad EBM w swoich miejscach pracy. Sukces Pierwszej Szkoły Neuropsychofarmakologii zorganizowanej w 2009 roku sprawił, że ECNP postanowiło kontynuować organizację tych emocjonujących, potrzebnych i inspirujących spotkań w następnych latach.

**SUMMARY**

The first ECNP School of Neuropsychopharmacology was held in Oxford, United Kingdom from 5-10 July 2009. The idea of organizing that meeting was born trying to answer the following question: how to ensure high standard neuropsychopharmacologists in 20 years time? The ECNP executives decided that one of the main targets of that organization should be training in psychopharmacology, encouraging excellence in qualified, but still junior clinicians by teaching them high standard practice in neuropsychopharmacology and involving them in the development of local good practice in teaching and training. 42 representatives of the ECNP Advisory Board of National Societies – young clinicians (psychiatrists) were invited to Oxford to acquire up-to-date knowledge in order to make practice of psychopharmacology more uniform across Europe. Panel of speakers was composed of well-known clinical researchers and clinicians from all-over the world. The aim of the School was to provide high quality learning experience for young qualified clinicians and to inspire them to be the leaders of psychopharmacology practice in their own countries. The first part of that aim was undoubtedly achieved in Oxford. The knowledge and skills acquired during the meeting motivated the vast majority of participants to intensive work and promote EBM in their local clinical setting. After 2009 School success ECNP plans to organize further edition of that exciting, useful and inspiring meeting in the following years.

---

**Słowa kluczowe:** psychofarmakologia, kształcenie, evidence based medicine

**Key words:** psychopharmacology, education, evidence based medicine

---

W terminie 5-10.07.2009 odbyła się Pierwsza Szkoła Neuropsychofarmakologii zorganizowana pod patronatem European College of Neuropsychopharmacology (ECNP). Miejszem tygodniowego spotkania był St. Catherine's College w Oxfordzie (Wielka Brytania), który zapewnił jego uczestnikom komfortowe warunki do pracy w ramach szkoły wraz z unikalną akademicką atmosferą uniwersytecką. Inspiracją do powołania szkoły była inicjatywa ECNP, mająca na celu poprawę standardów szkolenia w zakresie psychofarmakologii dla klinicystów oraz potrzeba ustanowienia standardów szkolenia w tej dziedzinie (European College of Neuropsychopharmacology 2009). Z tego powodu w ramach szkoły poruszono również tematykę standardów oraz procedur szkolenia podyplomowego psychiatrów w dziedzinie psychofarmakologii.

Do udziału w tym wydarzeniu byli rekrutowani psychiatrzy-badacze z większości krajów europejskich, mających swoją reprezentację w ECNP. Ostatecznie do udziału w szkoleniu zostało zakwalifikowanych 42 przedstawicieli z 16 krajów, w tym sześcioro z naszego kraju. Oprócz autorów pracy, w zajęciach szkoły uczestniczyli następujący klinicyści-badacze z Polski: dr Agnieszka Remlinger i dr Paweł Wójciak z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, dr Paulina Rok-Bujko z Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oraz dr Artur Wiśniewski z Kliniki Psychiatrii Wieku Rozwojowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Polska delegacja należała do najliczniejszych. Uczestnicy szkoły zostali wyselekcjonowani na podstawie aplikacji i towarzyszących im rekomendacji przez Organizatorów i narodowe towarzystwa w dziedzinie psychofarmakologii należące do ECNP.

Po przyjeździe na miejsce do Oxfordu uczestnicy zostali zakwaterowani na terenie St. Catherine's College (St. Catherine's College, 2009) w jednoosobowych pokojach studenckich, które zostały urządzone w minimalistycznym, modernistycznym stylu. Wyposażenie pokoi obejmowało wszystkie udogodnienia, które są niezbędne do codziennego funkcjonowania studenta, łącznie ze stałym dostępem do komputerowej sieci akademickiej udostępniającej bogate zbiory biblioteczne m.in. najstarszej biblioteki Wielkiej Brytanii (Bodleian Library) (Oxford University Library Services, 2009) oraz Internetu. Zajęcia odbywały się na terenie St. Catherine's College w kompletnie wyposażonym centrum konferencyjnym (Mary Sunley Building) (St Catherine's College, 2009). Uczestnicy szkolenia mieli również możliwość bliższego zapoznania się z atmosferą życia brytyjskiego college'u m.in. w trakcie posiłków, które

spożywali wspólnie zarówno wykładowcy, jak również studenci, co stanowi wiekową tradycję funkcjonowania college'u.

Zajęcia w ramach szkoły były podzielone na część przedpołudniową, wypełnioną głównie wykładami, które opisano w dalszej części sprawozdania oraz część popołudniową, mającą charakter warsztatowy. W trakcie zajęć warsztatowych uczestnicy szkolenia mieli możliwość prezentacji trudnych przypadków klinicznych z własnej praktyki oraz ich konsultacji z międzynarodowym gronem rozpoznawalnych na świecie ekspertów, którzy licznie wzięli udział w zajęciach. Niezmiernie ciekawym i wartościowym doświadczeniem dla wielu uczestników była możliwość poznania sposobu zorganizowania szkolenia podyplomowego w dziedzinie psychiatrii w krajach, z których pochodzili uczestnicy szkoły. Przegląd struktury programów szkolenia ujawnił wiele podobieństw, ale również znaczne różnice pomiędzy krajami, jak np. czas szkolenia (2 lata w Rosji, 7 lat w Grecji), konieczność uzyskania certyfikatu z zakresu psychoterapii przed zakończeniem szkolenia specjalizacyjnego z psychiatrii (Niemcy, Austria), różne ścieżki podspecjalizacyjne i in. Prezentacje uczestników wykazały, iż istotne różnice występują także pomiędzy krajami należącymi od wielu lat do Unii Europejskiej.

## PIERWSZE CHWILE

Na niedzielnym spotkaniu inauguracyjnym jako pierwszy głos zabrał profesor Joseph Zohar (prezydent elekt ECNP), nakreślając cele Pierwszej Szkoły Neuropsychofarmakologii oraz dziękując za gościnę Uniwersytetowi w Oxfordzie. W dalszej części profesor Guy Goodwin, kierujący kliniką psychiatrii Uniwersytetu w Oxfordzie, zainaugurował część wykładową szkoły prezentacją na temat przyszłości rozwoju psychofarmakologii. Przeprowadził wnikliwą analizę możliwości i ograniczeń rozwoju szkolenia eksperckiego w dziedzinie neuropsychofarmakologii oraz przedstawił model takiego szkolenia przygotowanego przez Brytyjskie Towarzystwo Psychofarmakologiczne i akredytowanego przez rodzimą organizację zrzeszającą psychiatrów (British Association of Psychopharmacology, 2009). Po wykładzie miała miejsce ciekawa dyskusja na temat zagadnień dotyczących rejestracji nowych cząsteczek, finansowania organizacji psychiatrycznych, etyki prowadzenia badań klinicznych oraz zakresu współpracy środowiska akademickiego z przemysłem farmaceutycznym.

## ZABURZENIA LĘKOWE – TEORIA I PRAKTYKA

Kolejny dzień spotkania poświęcony był problematyce badań podstawowych i klinicznych w zaburzeniach lękowych. Profesor Michel Bourin (Francja) poprowadził seminarium na temat możliwych interwencji psychofarmakologicznych w terapii zaburzeń lękowych, prezentując zarówno modele zwierzęce, jak też i problemy translacji uzyskanych wyników na badania u ludzi. Opisał mechanizmy biologiczne leżące u podłoża zaburzeń lękowych, zarówno wykorzystywane obecnie w farmakoterapii oraz będące obecnie przedmiotem intensywnego zainteresowania wielu grup badawczych na świecie. Profesor Bourin omówił m.in. mechanizmy działania leków zwiększających transmisję przez receptory GABA (np. tiagabina) oraz analogów GABA (gabapentyna oraz pregabalina), a także antagonistów receptora 5HT1 i 5HT2, antagonistów receptorów melatoninowych, NK-1, antagonistów receptorów metabotropowych glutamatergicznych oraz cholecystokininowych, a także agonistów receptorów neuropeptydu Y i adenylinowych A1 i A2A. Seminarium to skupiało się na ciągłości procesu badawczego od powstania cząsteczki do jej implementacji w warunkach klinicznych. W dalszej kolejności profesor Joseph Zohar (Izrael) omówił proces powstawania wytycznych Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2009), zwracając szczególną uwagę na kryteria oceniające jakość dostępnych danych pochodzących z badań naukowych. Był to ciekawy wykład opisujący zasady tworzenia wytycznych na bazie Evidence Based Psychopharmacology. Profesor J. Zohar bliżej przedstawił wytyczne dotyczące zaburzeń lękowych, w tym specyfikę farmakoterapii zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

Następnie wystąpiła doktor Emily Holmes (Wielka Brytania), która skupiła się w swoim panelu na aspektach badań neuropsychologicznych w zaburzeniu stresowym pourazowym (PTSD), wraz z ich znaczeniem dla farmako- oraz psychoterapii. Dr Holmes przedstawiła stan aktualnej wiedzy na temat terapii behawioralno-poznawczej zogniskowanej na wydarzeniu traumatycznym, omówiła mechanizm powstawania PTSD zgodnie z modelem poznawczym, neurobiologiczne podłoże powstawania PTSD, zalecenia Narodowego Instytutu Doskonałości Klinicznej (NICE) oraz wyniki własnych badań. Przedstawione zostały badania, z których wynika, iż podstawowym procesem odpowiedzialnym za powstanie głównych objawów PTSD (flashbacks) jest konsolidacja pamięci, głównie wzrokowej. Własne badania dr Holmes i wsp. (2009) dostarczyły danych, iż skuteczną interwencją we wczes-

nym okresie po zadziałaniu czynnika traumatycznego może być zaangażowanie wzrokowego aparatu poznawczego w wykonanie zadania wzrokowo-przestrzennego (gra przestrzenna Tetris). Taka interwencja istotnie zmniejszała częstość występowania reminiscencji wydarzenia urazowego (flashback), w odróżnieniu od interwencji angażującej pamięć werbalną (łamigłówka słowna), która istotnie zwiększała częstość występowania i nasilenie objawów. Podobne wnioski płyną z badania przeprowadzonego przez holenderskich badaczy, opisującego skuteczność propranololu we wczesnym okresie pourazowym (do 6 godzin) (Kindt i wsp., 2009). Mechanizm tego działania ma polegać na przerywaniu pętli rekonsolidacji pamięci. Wyniki badań wskazują na konieczność intensywnych badań, a być może nawet rewizji dotychczas stosowanych technik w prewencji PTSD, co znalazło wyraz w podsumowaniu opublikowanej niedawno metaanalizy badań RCT przeprowadzonej przez badaczy z Cochrane Collaboration (Roberts i wsp., 2009). Badacze ci podsumowują, iż aktualnie nie można zalecić na podstawie badań RCT żadnej ze stosowanych, powtarzanych wielokrotnie interwencji psychologicznych jako rutynowego postępowania u wszystkich osób narażonych na traumatyczne wydarzenia. Wyniki wskazują nawet, iż wielokrotne sesje mogą nasilać częstość występowania PTSD. Pomimo dużej trudności przeprowadzania badań RCT nad PTSD, dr Holmes oraz autorzy wspomnianej metaanalizy zalecili intensyfikację wysiłków badawczych celem wypracowania zaleceń klinicznych opartych na potwierdzonych danych (EBM).

## ZABURZENIA PSYCHOTYCZNE, SCHIZOFRENIA, SZTUKA NAUCZANIA PSYCHOFARMAKOLOGII

Wtorek poświęcony był problematyce zaburzeń psychotycznych oraz wyzwaniom związanym z nauczaniem psychofarmakologii. Profesor Wolfgang Fleischhacker (Austria) przedstawił przegląd wyników badań dotyczących farmakoterapii schizofrenii wraz z omówieniem ich znaczenia dla praktyki klinicznej. Podkreślił między innymi znaczenie wczesnej interwencji w zakresie prewencji wtórnej lub modyfikacji przebiegu rozwijającej się psychozy oraz odległego rokowania. Omówił neurotoksyczny wpływ nieleczzonej psychozy oraz nawrotów schizofrenii. Wiele miejsca W. Fleischhacker poświęcił interwencjom możliwym do zastosowania w okresie prodromalnym, jak terapia behawioralno-poznawcza, stosowanie niskich dawek leków przeciwpsychotycznych oraz kwasów tłuszczowych omega-3. Podsumował

wyniki pragmatycznego badania EUFEST, zwracając uwagę na nieścisłość i brak oparcia w wynikach badań dla stosowania nazwy atypowy neuroleptyk. W prezentacji profesor omówił także znaczenie monitorowania objawów niepożądanych terapii LPIIG, ze szczególnym uwzględnieniem modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zaproponował również, aby prowadzący lekarz psychiatra stał się koordynatorem działań innych specjalistów w zakresie monitorowania i leczenia metabolicznych objawów niepożądanych związanych z terapią LPIIG. Jednym z ciekawszych badań omówionych przez W. Fleischhacker'a była praca badaczy holenderskich Van Harena i wsp. z Uniwersytetu w Utrechcie (2007). Porównali oni za pomocą metod morfometrii rezonansu magnetycznego w okresie 5-letnim zmiany gęstości istoty szarej u 96 chorych na schizofrenię i 113 zdrowych osób dobranych pod względem zmiennych demograficznych. Badacze ci zaobserwowali istotnie większą utratę gęstości istoty szarej w obrębie lewej kory przedczołowej (pole 9/10 wg Brodmanna), lewego górnego zakrętu skroniowego (pole 42), prawego jądra ogoniastego oraz prawej części wyspy u osób chorych w porównaniu ze zdrowymi. Nasilenie utraty istoty szarej w lewej korze przedczołowej korelowało dodatnio z liczbą hospitalizacji oraz negatywnie ze skumulowaną dawką kłozapiny i olanzapiny otrzymaną przez pacjentów w okresie pomiędzy badaniami obrazowymi. Podobnego związku nie zaobserwowano u pacjentów leczonych LPIIG. Profesor Fleischhacker podsumował, że wyniki te wskazują na występowanie neurotoksycznego działania nawrotów schizofrenii oraz sugerują możliwość zmniejszenia tego wpływu poprzez zastosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji. Na koniec omówione zostały strategie terapeutyczne, które mogą zaowocować wprowadzeniem do kliniki w najbliższych latach: np. cząsteczki modulujące przekąźnictwo serotonergiczne, glutamatergiczne, cholinergiczne, gabaergiczne oraz system endokannabinoidów.

Kolejnym prelegentem był profesor Ira Glick (USA), który omówił strategię nauczania psychofarmakologii na przykładzie autorskiego projektu zaakceptowanego i wprowadzanego obecnie w USA. Aktualna piąta rewizja tego projektu jest dostępna na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Psychofarmakologii Klinicznej (Glick, 2009). Profesor w swoim wykładzie wskazał na potrzebę kształcenia ustawicznego oraz regularnej ewaluacji prowadzonej edukacji. Omówił trudności w nauczaniu psychofarmakologii, wśród których wymienił niedobór środków przeznaczanych na cele edukacyjne, zbyt małą liczbę doświadczonych nauczycieli w dziedzinie psychofarmakologii, stały i szybki postęp w dziedzinie psychiatrii, który sprawia,

iż wiedza nabyta w trakcie przygotowań do egzaminu ulega dewaluacji i staje się nieaktualna.

Doktor Filip Spaniel (Czechy) przedstawił prowadzony przez siebie program nakierowany na redukcję częstości nawrotów w schizofrenii. Podstawą do opracowania projektu były wyniki badań katamnesticznych wskazujące na wysoki, bo sięgający wg niektórych badań nawet 80%, odsetek nawrotów po pierwszym epizodzie schizofrenii (Tiihonen i wsp., 2006) oraz dane informujące o występowaniu neurotoksycznego efektu nawrotów psychozy, o czym mogą świadczyć badania Van Harena (2007) oraz Cahna (2009). Ta ostatnia praca, opublikowana w lutym 2009 roku, wykazała występowanie istotnego związku pomiędzy czasem trwania epizodu psychozy a utratą gęstości istoty szarej, poszerzeniem komory trzeciej i komór bocznych. Kolejnego argumentu na toksyczne działanie psychozy dostarczyła metaanaliza przeprowadzona przez Marshalla i wsp. (2005), w której wykazano istotnie gorsze rokowanie u osób po przebytych pierwszym epizodzie schizofrenii z długim poprzedzającym okresem nieleczonej psychozy (DUP) w porównaniu z pacjentami o krótkim DUP. Powyższe obserwacje znalazły także potwierdzenie w wynikach badań obrazowych opublikowanych w maju br., w których obserwowano istotną ujemną korelację pomiędzy DUP a gęstością istoty szarej lewego płata skroniowego: wzrost DUP był związany z istotnie większą utratą gęstości kory (Bangalore i wsp., 2009). Pewnego dnia, jak powiedział dr F. Spaniel, stojąc pod prysznicem przyszła mu do głowy myśl, aby wykorzystać popularność telefonii komórkowej do zmniejszenia częstości nawrotów w przebiegu schizofrenii. W Czechach liczba telefonów komórkowych przewyższyła liczbę mieszkańców i większość pacjentów chorych na schizofrenię lub ich rodzin dysponuje takim urządzeniem. Po przeprowadzeniu analizy czynnikowej dr Spaniel opracował kwestionariusz złożony z 10 pytań dotyczących objawów zwiastunowych najsilniej związanych z ryzykiem nawrotu. Pacjenci lub ich rodziny otrzymali powyższy kwestionariusz i po wyrażeniu zgody zostali poproszeni o przesyłanie raz w tygodniu wiadomości SMS na podany numer. SMS-y od pacjentów lub ich rodzin trafiały do zintegrowanego systemu komputerowego, który na bieżąco oceniał zmiany nasilenia w zakresie objawów i umożliwiał dostęp lekarza prowadzącego do danych aktualnych i historycznych. W przypadku przekroczenia określonego nasilenia objawów wskazującego na zwiększone ryzyko nawrotu system automatycznie przesyłał lekarzowi prowadzącemu informację drogą elektroniczną (e-mail) o możliwym pogorszeniu stanu klinicznego pacjenta i konieczności objęcia pacjenta aktywną opieką psychiatryczną. Lekarz po otrzymaniu wiadomości kontaktował się z pacjen-

tem lub rodziną i na wczesnym etapie objawów zwiastunowych podejmował odpowiednie decyzje zgodnie z opracowanym algorytmem, mające na celu poprawę stanu psychicznego pacjenta i zredukowanie ryzyka nawrotu. Wyniki badania oceniającego skuteczność systemu ITAREPS zostały opublikowane w renomowanym czasopiśmie w 2008 roku (Spaniel i wsp., 2008a). Zastosowano model badawczy porównujący liczbę hospitalizacji w tym samym okresie czasu przed i po włączeniu pacjenta do opieki za pomocą systemu ITAREPS (mirror-design follow-up). Po trzech latach od wdrożenia systemu liczba hospitalizacji oraz liczba dni hospitalizacji uległy zmniejszeniu o 72% (Spaniel i wsp., 2008a; Spaniel i wsp., 2008b). Najwyższą, bo sięgającą 100%, skuteczność systemu badacze zaobserwowali w rodzinach, gdzie dwoje opiekunów aktywnie brało udział w opiece. Korzystne wyniki powyższego badania zachęciły twórców projektu do przeprowadzenia badania randomizowanego-kontrolowanego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Takie badanie jest aktualnie przeprowadzane. Oprócz czeskich instytucji naukowych w realizację projektu zaangażowała się firma Eli Lilly. Zainteresowany Czytelnik może bliżej zapoznać się z systemem ITAREPS, odwiedzając strony internetowe projektu [www.itareps.com](http://www.itareps.com). Prezentacja dr F. Spaniela spotkała się z żywym zainteresowaniem uczestników szkoły i wzbudziła gorącą dyskusję m.in. na temat ryzyka ograniczania wolności pacjenta poprzez konieczność przesyłania wiadomości oraz dalszych możliwości zastosowania tego projektu. Profesor G. Goodwin przyznał, iż badacze z Oxfordu niezależnie opracowali podobny projekt w przypadku pacjentów z chorobą dwubiegunową. Wyraził też opinię, iż podobne systemy znajdują w niedalekiej przyszłości zastosowanie w praktyce klinicznej i staną się jej nieodłącznym elementem.

## **METODOLOGIA METAANALITYCZNA W PSYCHIATRII**

Kolejny dzień szkoły był poświęcony problemom metodologii badań klinicznych oraz zasadom przygotowania metaanaliz badań randomizowanych-kontrolowanych (RCT). Panel zainaugurował profesor John Davis (USA), który w ciekawej prezentacji zatytułowanej „*Od psychoanalizy do psychofarmakologii*” przedstawił drogę, jaką przebyła psychiatria od lat 50. XX wieku do czasów obecnych. Opisał historię pierwszych badań eksperymentalnych, które doprowadziły później do istotnych odkryć w dziedzinie psychofarmakologii. Przedstawił też historię powstawania pierwszych w psychiatrii systematycznych przeglądów oraz metaanaliz, które przygotowywał

zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine. Profesor J. Davis podzielił się również wiedzą dotyczącą analiz zależności skuteczności leku przeciwpsychotycznego w zależności od stosowanej dawki. Analiza przedstawionych danych wskazywała, że z punktu widzenia farmakokinetycznego dawka 2 mg aripiprazolu jest niemalże tak samo skuteczna jak dawki 10-30 mg. Dane te wydają się potwierdzać wyniki ostatnich badań neuroobrazowych z wykorzystaniem pozytyronowej tomografii emisyjnej. Kegeles i wsp. obserwowali u chorych na schizofrenię 72% wysycenie receptorów D2 przy dawce 2 mg/d oraz 97% przy dawce 40 mg/d, przy czym występowała zależność skuteczności w zakresie poprawy objawów pozytywnych od stopnia wiązania leku z receptorami, czego nie wykazano dla objawów negatywnych (Kegeles i wsp., 2008).

W dalszej kolejności zabral głos doktor Amir Kalali (USA), będący aktualnie wiceprezesem do spraw naukowych i medycznych w firmie doradczej Quintiles Consulting uczestniczącej w projektowaniu psychofarmakologicznych badań klinicznych o zasięgu światowym, z której usług korzysta wiele globalnych koncernów farmaceutycznych m.in. Pfizer Inc. oraz Eli Lilly & Co. Dr A. Kalali brał udział m.in. w zaprojektowaniu znanego większości psychiatrów badania CATIE. Dysponuje on bogatą wiedzą i doświadczeniem w dziedzinie projektowania badań klinicznych głównie II i III fazy, które decydują o dopuszczeniu leku do rejestracji przez międzynarodowe agencje nadzoru farmaceutycznego. Z danych tygodnika Forbes wynika, iż praca dr A. Kalali jest wysoko ceniona: jego dochody za 2008 rok zostały obliczone na ponad 230 tys. dolarów USA (Forbes Weekly, 2009). Omówił on proces projektowania i prowadzenia wielośrodkowych badań klinicznych wraz z trudnościami napotykanymi przy ich interpretacji. W swojej prezentacji wiele miejsca poświęcił metodom planowania badań prowadzącym do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania sygnału i minimalizacji szumu w badaniu. Opisał też w skrócie zasady prowadzenia badań zgodnie z kryteriami tzw. dobrej praktyki klinicznej (GCP). Wiele zainteresowania uczestników szkoły wzbudziło spostrzeżenie dr A. Kalali, że badania zaplanowane w ten sam sposób dają często pozytywne wyniki, gdy są przeprowadzane w Europie i negatywne, kiedy wykonuje się je w klinikach USA. Różnice te wiązał prelegent z jakością danych klinicznych pochodzących z różnych kontynentów.

Kolejnymi wykładcami byli dr Stefan Leucht (Niemcy) oraz dr Andrea Cipriani (Włochy) – autorzy opublikowanych ostatnio metaanaliz dotyczących skuteczności LPP (S. Leucht) (Leucht i wsp., 2009a, Leucht i wsp., 2009b) oraz nowych leków przeciwdepresyjnych (A. Cipriani) (Cipriani i wsp., 2009).

Dr Stefan Leucht omówił argumenty przemawiające za przygotowaniem przeglądów systematycznych oraz metaanaliz. Argumentował, iż każdego roku w około 10 tysiącach czasopism jest publikowanych ponad 2 miliony artykułów, klinicysta powinien zatem czytać codziennie około 19 artykułów ze swojej dziedziny aby być na bieżąco z postępem nauki, a w przypadku leków przeciwpsychotycznych opublikowano dotychczas ponad 300 randomizowanych badań kliniczno-kontrolnych. Konkludował, iż jest to praca niemożliwa do wykonania dla lekarza praktyka. Jego zdaniem rozwiązaniem mogą być przeglądy systematyczne i metaanalizy RCT. Dr Leucht przedstawił także w zarysie proces powstawania metaanaliz oraz sposób wnioskowania w tego typu badaniach. Zaprezentował również metaanalizę własnego autorstwa, opublikowaną w styczniu br. w Lancecie, opartą na analizie 150 RCT, w których wzięło udział ponad 21,5 tys. uczestników. Praca ta koncentruje się na porównaniu skuteczności LPIIG w porównaniu z LPIG. Wyniki tej metaanalizy są niezmiernie ciekawe, bo wskazują, iż tylko 4 LPPIIG okazały się bardziej skuteczne w porównaniu z LPIG w leczeniu schizofrenii (ocena na podstawie wyniku ogólnego PANSS). Zainteresowanych Czytelników odsyłamy do oryginalnej publikacji. Na koniec dr Leucht porównał wyniki własnej metaanalizy z innymi wcześniej przeprowadzonymi badaniami tego typu oraz wynikami badań pragmatycznych (CATTIE, EUFEST, CUtLASS). Porównanie to wykazało generalnie spójność uzyskanych wyników.

W dalszej kolejności dr Andrea Cipriani (Włochy) omówił proces powstawania swoich prac metaanalitycznych, oceniających skuteczność i tolerancję 12 leków przeciwdepresyjnych nowej generacji (Cipriani i wsp., 2009). Ciekawym elementem prezentacji dr. A. Cipriani były wskazówki, jak dotrzeć do nieopublikowanych badań klinicznych przeprowadzonych przez firmy farmaceutyczne. Metaanaliza dr Cipriani i wsp. została wykonana zgodnie z nowym modelem tych badań, umożliwiającym porównywanie bezpośrednio i pośrednio skuteczności i tolerancji leków (*mixed-treatment comparisons meta-analysis* lub *network meta-analysis*). Dzięki tej metodzie możliwe jest porównywanie skuteczności leków, które nie były oceniane jednocześnie w jednym badaniu, wykorzystuje się w tym celu porównania pośrednie obu leków ze wspólnym komparatorem. Z metaanalizy wynika, iż w grupie czterech najskuteczniejszych i najlepiej tolerowanych leków przeciwdepresyjnych występowały dwa leki: escitalopram i sertralina. Mir tazapina i wenlafaksyna znalazły się również w gronie czterech najskuteczniejszych, lecz ich tolerancja była zdecydowanie gorsza. Dr Cipriani podsumował wy-

niki przedstawionej pracy następująco: wśród leków przeciwdepresyjnych nowej generacji istnieje hierarchia oparta na potwierdzonych danych (EBM).

Kolejnym mówcą tego dnia był prof. John Geddes (Wielka Brytania), który przedstawił wyniki badania BALANCE (Geddes i wsp., 2002), łączącego w sobie zalety badań randomizowanych-kontrolowanych cechujących się wysoką trafnością wewnętrzną (zdolnością kontrolowania zmiennych zakłócających) i badań pragmatycznych obdarzonych wysoką trafnością zewnętrzną, czyli zdolnością uogólniania na populację generalną będącą podmiotem zainteresowania klinicystów. Impuls do prezentacji tego badania stanowiła obserwacja, że kilka ostatnio przeprowadzonych badań pragmatycznych, wykonanych nakładem znacznych środków finansowych (np. STAR\*D, CUtLASS, STEP-BD) nie wykazało przewagi interwencji, wcześniej ocenionych jako skuteczne w badaniach RCT. Zdaniem prof. J. Geddesa, kluczem do sukcesu badania BALANCE był jego projekt. BALANCE oceniało skuteczność terapii łączonej litem i walproinianem w porównaniu z każdą z tych interwencji z osobna w zakresie prewencji nawrotu epizodu choroby afektywnej dwubiegunowej. Jednym z ważnych elementów, który zdaniem J. Geddesa doprowadził do sukcesu badania BALANCE, była aktywna faza wstępna (active run-in), obejmująca 8-tygodniową interwencję, podczas której pacjenci przyjmowali lit i walproinian. Dopiero po tym okresie pacjenci, którzy nie zakończyli badania przedwcześnie i współpracowali w terapii, byli randomizowani do ramion badania trwającego 2 lata. Zdaniem wielu uczestników szkoły była to bardzo pouczająca prezentacja.

## ZABURZENIA DEPRESYJNE NAWRACAJĄCE

Czwartkowe seminaria poświęcone były problematyce depresji. Profesor Philip Cowen (Wielka Brytania) przedstawił strategię badań podstawowych w depresji wraz z dyskusją na temat nowych kierunków w farmakoterapii. Omówione zostały potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za opóźniony efekt kliniczny, wśród których wymienił zmiany neuroadaptacyjne (regulację w dół i desensytyzację receptorów), wpływ na system wtórnych przekaźników sygnału wewnątrz komórki, ekspresję genów, produkcję neurotrofin i w końcu pobudzenie procesów neurogenety, plastyczności synaptycznej i tworzenia nowych połączeń, szczególnie w obrębie hipokampów. Opisał zmianę, jaka dokonała się w rozumieniu etiologii i patogenezы zaburzeń depresyjnych – od hipotez dysfunkcji neurotransmisji do procesu strukturalnych zmian w mózgu związanych z niedoborem neuro-

trofin, szczególnie w okolicach odpowiedzialnych za pamięć i przetwarzanie emocji. Profesor Cowen opisał również wyniki badań nad pamięcią i przetwarzaniem emocji u osób z zaburzeniami depresyjnymi oraz wpływ leków przeciwdepresyjnych na te procesy. Okazało się, iż w depresji występuje zaburzenie procesów przetwarzania emocji – pacjenci istotnie lepiej zapamiętują słowa opisujące emocje negatywne oraz istotnie lepiej rozpoznają emocje negatywne niż pozytywne. Co więcej, terapia lekami przeciwdepresyjnymi (np. citalopramem) powodowała istotną poprawę zapamiętywania emocji pozytywnych i zmniejszenie zapamiętywania i rozpoznawania emocji negatywnych w porównaniu z placebo. Opisane zmiany w zakresie przetwarzania emocji były obserwowane wcześniej podczas terapii, na wiele dni przed uzyskaniem pozytywnego wpływu leku na nastrój.

Profesor Hamish McAllister-Williams (Wielka Brytania) skupił się na farmakoterapii depresji opartej na faktach, wskazując rozbieżności istniejące między praktyką a wynikami badań klinicznych. Przedstawił aktualne zalecenia leczenia zaburzeń depresyjnych nawracających przygotowane przez Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologii (BAP) i opisał sposób ich powstawania ze zwróceniem szczególnej uwagi na jakość dowodów, na których te zalecenia się opierają. Zainteresowany Czytelnik może zapoznać się bliżej z tymi wytycznymi na stronach internetowych BAP: [www.bap.org.uk](http://www.bap.org.uk). Profesor McAllister-Williams zdecydowanie zachęcał do opracowywania na wczesnym etapie planów terapeutycznych przewidujących kolejne kroki w leczeniu pacjenta, w przypadku gdyby wcześniej stosowane strategie zawiodły. Zdaniem Profesora jest to skuteczna strategia, dzięki której można uniknąć poczucia bezradności w przypadku lekoopornych depresji czy tzw. trudnych przypadków. Jego zdaniem w opiece nad trudnymi pacjentami wytwarza się często rodzaj błędnego koła, gdy poczucie bezradności lekarza jest odbierane przez pacjenta i interpretowane po linii jego pesymistycznego myślenia, że nie jest dość ważny albo wartościowy aby zasługiwać na pomoc, co w konsekwencji prowadzi do dalszego pogorszenia stanu psychicznego i nasilenia bezradności (złości?, pesymizmu?, znudzenia?) lekarza. H. McAllister-Williams zachęcał też do regularnego monitorowania stanu psychicznego pacjenta za pomocą zobiektywizowanych narzędzi, celem oceny skuteczności interwencji terapeutycznych, co pozwoli także na ocenę obecności ewentualnych objawów rezydualnych – jednego z najważniejszych predyktorów nawrotu. Zacytował słowa Johna Rusha – jednego z autorów badania STAR\*D, który komentując jego wyniki w 2007 roku powiedział: „...nasi pacjen-

ci zasługują aby dać im każdą możliwą szansę na uzyskanie remisji. »Mniejsze nadciśnienie« nie jest celem leczenia nadciśnienia tętniczego”.

Kolejnym wykładowcą był dr Philippe Nuss (Francja), który omówił kwestie kreatywności w zaburzeniach psychicznych.

## CHOROBA AFEKTYWNA DWUBIEGUNOWA

Profesor Guy Goodwin (Wielka Brytania) omówił zagadnienia wynikające z niedoskonałości współczesnych klasyfikacji diagnostycznych oraz ich implikacji dla praktyki klinicznej. Podkreślił, że w około 60% epizodów maniakalnych występuje przynajmniej jeden objaw psychotyczny, w tym mogą się pojawiać także pierwszorzędowe objawy schizofrenii wg Kurta Schneidera. Zwrócił też uwagę, iż współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych w ChAD jest bardzo częste i obejmuje m.in. zaburzenia lękowe, zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych oraz zaburzenia z osi II, jak osobowość chwiejną emocjonalnie, typu borderline. Profesor Goodwin przedstawił również wytyczne leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej przygotowane przez Brytyjskie Towarzystwo Psychofarmakologii ([www.bap.org.uk](http://www.bap.org.uk)). W swoim seminarium omówił najnowsze badania dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych w terapii ChAD I i II, kombinacji różnych stabilizatorów nastroju oraz stosowania leków przeciwdepresyjnych (LPD) w terapii ostrych epizodów, zapobieganiu nawrotom zaburzeń nastroju. Profesor zwrócił uwagę na ostrożne stosowanie LPD w terapii epizodów depresyjnych, szczególnie w przebiegu ChAD typu I. Przedstawił dane wskazujące na konieczność rezygnowania z długotrwałego stosowania LPD w leczeniu przewlekłym pacjentów z ChAD, ponieważ takie postępowanie zwiększa ryzyko indukcji szybkiej zmiany faz. Na koniec prof. G. Goodwin przedstawił katamnezy wybranych pacjentów z ChAD ze swojej praktyki i na ich przykładzie omówił kluczowe elementy postępowania krótko- i długoterminowego.

Szkoła miała również unikatową, nieformalną atmosferę spotkania badaczy. Organizatorzy zadbałi o program kulturalny, a samo miejsce spotkania, jakim był St. Catherine's College wraz z otoczeniem, było źródłem nieustającej inspiracji. Dyskusje i wnioski często przenosiły się na forum wspólnych posiłków oraz spotkań wieczornych.

Jednym z głównych celów krótkoterminowych, jakie postawili sobie Organizatorzy szkoły ECNP, było dostarczenie uczestnikom wysokiej jakości wiedzy z zakresu psychofarmakologii w oparciu o aktualne

wyniki badań klinicznych. Trzeba przyznać, że cel ten, zdaniem większości uczestników, został zrealizowany wyjątkowo dobrze. Celem długoterminowym, jaki stawiają sobie Organizatorzy, jest ujednoczenie standardów psychofarmakologii w krajach europejskich poprzez inspirację uczestników do praktykowania psychiatrii i psychofarmakologii opartej na zasadach EBM. Poza aspektem merytorycznym spotkanie zainspirowało uczestników do wymiany doświadczeń w zakresie prowadzonych w poszczególnych ośrodkach badań i sposobu praktykowania i nauczania psychiatrii. W związku z sukcesem pierwszej szkoły psychofarmakologii, European College of Neuropsychopharmacology planuje w przyszłości jej kolejne edycje.

Podsumowując, można stwierdzić, że opisana inicjatywa ECNP została oceniona przez większość jej uczestników jako bardzo ciekawa, potrzebna i emocjonująca, a zarazem inspirująca do dalszych poszukiwań badawczych i praktykowania psychofarmakologii opartej na potwierdzonych danych. Było to ważne wydarzenie w karierze zawodowej jej uczestników, za co należą się wyrazy wdzięczności wszystkim Organizatorom i osobom, dzięki którym możliwe było uczestnictwo w Pierwszej Szkole Neuropsychofarmakologii ECNP w Oxfordzie.

## PIŚMIENNICTWO

- Bangalore SS, Goradia DD, Nutche J, Diwadkar VA, Prasad KM, Keshavan MS. Untreated illness duration correlates with gray matter loss in first-episode psychoses. *Neuroreport* 2009; 20(7): 729-34.
- British Association of Psychopharmacology. Clinical Certificate, last viewed <<http://www.bap.org.uk/certificates/clinical/background.html>>.
- 
- Cahn W, Rais M, Stigter FP, van Haren NE, Caspers E, Hulshoff Pol HE i wsp. Psychosis and brain volume changes during the first five years of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(2): 147-51.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R i wsp. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9665): 746-58.
- European College of Neuropsychopharmacology. ECNP School of Neuropsychopharmacology, last viewed 21 July 2009, <<http://www.ecnp.eu/emc.asp?pageId=1540>>.
- 
- Forbes Weekly. Business – People, last viewed 21 July 2009, <<http://people.forbes.com/profile/amir-h-kalali/24879>>.
- 
- Geddes JR, Rendell JM, Goodwin GM. BALANCE: a large simple trial of maintenance treatment for bipolar disorder. *World Psychiatry* 2002; 1(1): 48-51.
- Glick I Model Psychopharmacology Curriculum, last viewed 21 July 2009, <[http://www.ascpp.org/docs/Table\\_of\\_Contents.pdf](http://www.ascpp.org/docs/Table_of_Contents.pdf)>.
- 
- Holmes EA, James EL, Coode-Bate T, Deeprose C. Can playing the computer game „Tetris” reduce the build-up of flashbacks for trauma? A proposal from cognitive science. *PLoS One* 2009; 4(1): e4153.
- Kegeles LS, Slifstein M, Frankle WG, Xu X, Hackett E, Bae SA i wsp. Dose-occupancy study of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors by aripiprazole in schizophrenia with PET and [18F]fallypride. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(13): 3111-25.
- Kindt M, Soeter M, Vervliet B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nat Neurosci* 2009; 12 (3): 256-8.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009a; 373(9657): 31-41.
- Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F i wsp. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009b; 166(2): 152-63.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(9): 975-83.
- Oxford University Library Services. Bodleian Library, last viewed 20 July 2009, <<http://www.ouls.ox.ac.uk/bodley>>.
- 
- Roberts NP, Kitchiner NJ, Kenardy J, Bisson J. Multiple session early psychological interventions for the prevention of post-traumatic stress disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD006869.
- Spaniel F, Vohlidka P, Hrdlicka J, Kozeny J, Novak T, Motlova L i wsp. ITAREPS: information technology aided relapse prevention programme in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008a; 98(1-3): 312-7.
- Spaniel F, Vohlidka P, Kozeny J, Novak T, Hrdlicka J, Motlova L, i wsp. The Information Technology Aided Relapse Prevention Programme in Schizophrenia: an extension of a mirror-design follow-up. *Int J Clin Pract* 2008b; 62(12): 1943-6.
- St Catherine's College. Mary Sunley Building, last viewed 20 July 2009, <[http://www.catzconferences.co.uk/working/mary\\_sunley\\_building/](http://www.catzconferences.co.uk/working/mary_sunley_building/)>.
- 
- St. Catherine's College. St. Catherine's College Oxford Home Page, last viewed 21 July 2009, <<http://www.stcatz.ox.ac.uk/>>.
- 
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J i wsp. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006; 333(7561): 224.
- van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, i wsp. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(10): 2057-66.
- World Federation of Societies of Biological Psychiatry. WFSBP Treatment Guidelines and Consensus Papers, last viewed 21 July 2009, <<http://www.wfsbp.org/treatment-guidelines.html>>.

*Adres korespondencyjny:*

*Tomasz Pawelczyk*

*Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych*

*Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

*ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź*

*e-mail: tomasz.pawelczyk@umed.lodz.pl*