

Nejčastější příčina úmrtí psychiatrických pacientů: nebojme se ji léčit

prof. MUDr. Eva Králíková, CSc.^{1,2}, MUDr. Lenka Štěpánková, Ph.D.¹, MUDr. Erika Kalinová³,
MUDr. Zuzana Provazníková³, MUDr. Bc. Kristina Sadílková³

¹Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN v Praze

²Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN v Praze

³Psychiatrická nemocnice Bohnice

Nemoci způsobené kouřením jsou nejčastější příčinou úmrtí psychiatrických pacientů. Účinná léčba závislosti na tabáku existuje: je to intervence zaměřená na změnu kuřáckých stereotypů a hledání nekuřáckých řešení v kombinaci s farmakoterapií. Léky první linie jsou náhradní terapie nikotinem, bupropion a v současnosti nejúčinnější vareniklin. Právě širší aplikaci vareniklinu u kuřáků s psychiatrickou diagnózou dosud bránily obavy z neuropsychiatrických vedlejších účinků. Ty však byly nyní definitivně vyvráceny rozsáhlou studií EAGLES, která zahrnovala více než 8 000 kuřáků, z toho přes 4 000 psychiatricky nemocných. Evropská léková asociace na jejím základě rozhodla o odstranění tohoto varování z příbalového letáku. Navíc se opakovaně potvrdil přínos abstinence od kouření pro prognózu a léčbu psychiatrických onemocnění. Neposkytování na důkazech založené léčby závislosti na tabáku psychiatrickým pacientům tak lze dnes již těžko omlouvat.

Klíčová slova: kouření, závislost na tabáku, psychiatrický pacient, léčba, vareniklin, bupropion, neuropsychiatrické nežádoucí účinky.

The most common cause of death of psychiatric patients: We should not be afraid to treat it

Smoking related diseases are the leading cause of death among psychiatric patients. Effective treatment for tobacco dependence exists: it involves both interventions aimed at changing smoking stereotypes and search for nonsmoking solutions in combination with pharmacotherapy. First-line drugs are nicotine replacement therapy, bupropion and varenicline, currently the most effective one. Among psychiatric patients, so far the fear of neuropsychiatric side effects prevented broader application of varenicline. However, they have now been definitively refuted EAGLES large study that involved more than 8,000 smokers, of whom over 4,000 with psychiatric diagnosis. The European Medicines Association on that basis decided to eliminate this warning from the package insert. Moreover, benefits of abstinence from smoking for prognosis and treatment of psychiatric disorders are repeatedly proven. Failure to provide evidence-based tobacco dependence treatment to psychiatric patients can now hardly be excused.

Key words: smoking, tobacco dependence, psychiatric patient, treatment, varenicline, bupropione, neuropsychiatric adverse effects.

Zkratky

BPD – bez psychiatrické diagnózy

DRs – risk differences

EMA – European Medicines Agency

NNÚ – neuropsychiatrické nežádoucí účinky

NTN – náhradní terapie nikotinem

OR – odds ratio

OZP – Oborová zdravotní pojišťovna

PNB – Psychiatrická nemocnice Bohnice

RDs – risk differences

SPD – s psychiatrickou diagnózou

VZP – Všeobecná zdravotní pojišťovna

Úvod

Závislost na tabáku je nejčastější psychiatrickou komorbiditou. Prevalence kouření je dvakrát až třikrát vyšší než v populaci, kolem 60 až 80 % v porovnání se současnými 25 % populace nad 15 let v ČR (1). Naopak, psychiatrická onemocnění jsou nejčastější komorbiditou kuřáků, v USA míří do jejich kapes více než polovina prodaných cigaret (2). Nemělo by nás tedy překvapovat, že nemoci způsobené kouřením jsou nejčastější příčinou úmrtí psychiatrických pacientů, kteří tak ztrácejí více než 20 let života (3).

Stejně jako mezi kuřáky v populaci, také mezi psychiatricky nemocnými kuřáky by většina raději nekouřila. Není to však jednoduché, neasistovaný pokus má úspěšnost jen kolem 4%. Existuje však účinná léčba, která úspěšnost významně zvyšuje (4, 5). Je dostupná a jednoduchá, přitom účinná (až desetinásobek úspěšnosti oproti pokusu bez pomoci) a ekonomicky výhodná (4). Navíc je vhodná i pro pacienty s psychickými poruchami z hlediska psychického i fyzického zdraví. Je tedy etické jim ji nenabízet?

Kouření a psychiatrická komorbidita

Psychiatrickí pacienti nejsou jen častěji kuřáci, ale kouří většinou intenzivněji než ostatní: víc cigaret denně, větší objem potažení, delší inhalace. Navíc se zdá, že situace se zhoršuje. V roce 1990 byla v americké populaci psychiatrická komorbidita u 41 % kuřáků (6), po 26 letech je to už přes 50%. Tato poslední rozsáhlá studie sledovala 25 412 osob v rámci National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions, NESARC a hodnotila je podle schématu Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule – DSM-IV Version (AUDADIS-IV) ohledně drogových závislostí, užívání alkoholu, deprese, poruch pozornosti, bipolární poruchy a antisociálních poruch osobnosti (2).

V ČR jsou vnitřní prostory nemocnic nekuřácké, bohužel s výjimkou uzavřených psychiatrických oddělení a oddělení pro léčbu závislostí, což je jistě v neprospěch pacientů i personálu. Například psychiatrie Mayo Clinic (Rochester, MN, USA) je zcela nekuřácká již od roku 1992 (8). Efekt byl jednoznačně pozitivní, jak pro pacienty, tak pro personál, jak ukazují i desítky jiných publikací. Ovšem, je třeba dodat, že pacientům na nekuřáckých odděleních se poskytují zdarma nikotinové náplasti k potlačení abstinčních příznaků po celou dobu hospitalizace a hrazeny jsou v USA v průběhu hospitalizace všemi typy zdravotního pojištění, v ambulantním režimu pak většinou po dobu několika měsíců.

Poskytování a hrazení léčby závislosti na tabáku je ostatně samozřejmostí v naprosté většině nemocnic v rozvinutých zemích pro všechny pacienty-kuřáky, nejen na psychiatrii. Snaha o nekuřácké prostředí nemocnic a zlepšení dostupnosti léčby závislosti na tabáku vedla v roce 2005 k založení Evropské sítě nekuřáckých nemocnic, která nabízí organizační podporu při implementaci vhodných postupů (blíže např. www.ensh.eu či www.slzt.cz).

Nemoc F17

Kouření, myšleno zde kouření tabáku a zejména kouření cigaret, je u většiny kuřáků

nemocí: F17 – Poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním tabáku v 10. verzi Mezinárodní klasifikace nemocí WHO (MKN-10). Diagnostickým kritériem pro syndrom závislosti, F17.2, je výskyt alespoň tří znaků: tabák je užíván ve větším množství a déle než bylo plánováno, tolerance dávky (zvyšující se potřeba) a abstinční příznaky při vysazení (9). To se u nás týká zhruba 80 % kuřáků, u nichž můžeme diagnostikovat F17.2, tedy syndrom závislosti. To je z celkových cca 2 100 000 kuřáků téměř 1 700 000 se syndromem závislosti, po zubním kazu zřejmě druhou nejčastější diagnózou.

Farmakologické interakce cigaret

Cigarety mají bohaté farmakologické interakce. Kouření obecně snižuje účinnost řady léků (především změny aktivity CYP450, ovlivnění clearance), kromě například warfarinu jsou to mnohá psychofarmaka, například halperidol, flufenazin, klozapin, olanzapin, amitriptylin, amoxapin, clomipramin, dosulepin, doxepin, imipramin, lofepramin, nortriptylin, protriptylin, trimipramin, triazolam, alprazolam, oxazepam, lorazepam (10). Další důvod, proč by psychiatrickí pacienti měli přestat kouřit: potřeba menších dávek znamená nejen méně nežádoucích účinků, ale měla by zajímat i ekonomy zdravotních pojišťoven.

Léčba závislosti na tabáku

Účinná léčba závislosti na tabáku (diagnóza F17) zahrnuje psychobehaviorální intervenci (změna denních stereotypů, nekuřácká řešení obvyklých kuřáckých situací) v kombinaci s farmakoterapií k potlačení abstinčních příznaků. Léky první linie jsou náhradní terapie nikotinem (NTN) a bupropion, oba zdvojnásobují úspěšnost, a v současnosti neúčinnější vareniklin, který úspěšnost ztrojnásobuje, vždy v závislosti na míře intervence – na našem pracovišti je roční abstinence pacientů s vareniklinem kolem 45 % (5).

Obecně jsou všechny tyto léky využívány jen minimálně, což je velká škoda. Důvodem

je jistě jednak jejich cena – nejsou běžně hrazeny, nyní na ně přispívají jen dvě zdravotní pojišťovny, OZP a VZP. Podstatnější důvod je ale nedostatek času a motivace nás zdravotníků k poskytování této léčby. Nmalou bariérou jsou pak obavy z jejich nežádoucích účinků, a to zejména v případě vareniklinu a bupropionu, v obou případech zejména obavy z neuropsychiatrických příznaků.

Vareniklin a bupropion

Vareniklin je parciální agonista acetylcholin-nikotinových receptorů alfa4beta2, které jsou typické pro silně závislé kuřáky. Je jejich agonistou (vyplavení dopaminu v nucleus accumbens) i antagonistou (snížená odměna po potažení z cigarety). Byl registrován v roce 2006 v USA (Chantix) a od roku 2007 je na trhu i v ČR (Champix), vázaný na recept, bez preskripčního omezení. Na rozdíl od cigaret nemá žádné lékové interakce, je vylučován ve zhruba 92%, nemetabolizován močí, tedy je třeba pouze opatrnosti při renální insuficienci.

Bupropion je inhibitor reuptaku dopaminu a adrenalinu, užíváný běžně jako antidepresivum (Wellbutrin, Elontril), v indikaci léčby závislosti na tabáku jako Zyban – ten však v současnosti na našem trhu není dostupný.

Vareniklin, bupropion a neuropsychiatrické nežádoucí účinky, studie EAGLES

Již první rok po registraci vareniklinu se začaly objevovat ojedinělé zprávy, že by jeho užívání mohlo souviset se zvýšeným rizikem sebevraždy a dalšího násilného jednání, souhrnně označovaného jako neuropsychiatrické nežádoucí účinky. Většinou šlo o kazuistiky. Práce s většími soubory sice neuropsychiatrické komplikace neprokázaly, ale FDA (Food and Drug Administration) v USA požadovala postmarketingovou studii, která by to vyloučila. Pfizer a GlaxoSmithKline ji tedy zorganizovaly a v dubnu 2016 byla publikována v Lancet s akronymem EAGLES (Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine

patch in smokers with and without psychiatric disorders) (11).

Probíhala v letech 2011–2015 ve 140 centrech ze 16 zemí a byla zaměřena na podrobné posuzování psychického stavu včetně neuropsychiatrických příznaků podle různých škál, jedna návštěva tak zabrala i několik hodin. Původně se mělo studii zúčastnit i několik center z ČR, ale zabránily tomu obavy našich psychiatrů, že by se jak odložením cigaret, tak použitými léky mohli psychiatrickí pacienti poškodit! Věřím, že si tito lékaři uvědomují svou zodpovědnost za takový názor a přístup ke svým pacientům změnili.

Ve studii bylo 8 144 účastníků: 4 116 s psychiatrickou diagnózou (SPD), 4 074 hodnoceno, a 4 028 bez psychiatrické diagnózy (BPD), 3 984 hodnoceno. Byli to dospělí kuřáci nejméně 10 cigaret denně se vstupní hodnotou CO ve výdechu 10 ppm a více. Byli randomizováni k léčbě nikotinem (náplast 21 mg), bupropionem (2 × 150 mg) a vareniklinem (2 × 1 mg) nebo placebem 12 týdnů a sledování po dobu 24 týdnů. Diagnózy ve skupině SPD zahrnovaly poruchy nálad včetně velké deprese a bipolární afektivní poruchy, úzkostné stavy včetně panické poruchy, psychotické stavy – schizofrenii a schizoafektivní poruchy, nebo hraniční poruchy osobnosti.

Ve skupině BPD mělo střední až vážné neuropsychiatrické nežádoucí účinky (NNÚ) 13/990 (1,3%) léčených vareniklinem, 22/989 (2,2%) léčených bupropionem, 25/1006 (2,5%) léčených nikotinem a 24/999 (2,4%) v placebové skupině. Poměr těchto NNÚ (risk differences, RDs) vareniklin-placebo a bupropion-placebo byl 1,28 (95% CI -2,40 až -0,15) a -0,08 (-1,37 až 1,21), v porovnání s nikotinovou náplastí byly RDs -1,07 (-2,21 až 0,08) a 0,13 (-1,19 až 1,45).

Ve skupině pacientů SPD mělo tyto NNÚ 67/1026 (6,5%) léčených vareniklinem, 68/1017 (6,7%) léčených bupropionem, 53/1016 (5,2%) s nikotinem a 50/1015 (4,9%) s placebem. Poměr uvedených NNÚ, RDs, vareniklin-placebo a bupropion-placebo byl 1,59 (95% CI -0,42 až 3,59) a 1,78 (-0,24 až 3,81), v porovnání s nikotinovou náplastí byly RDs 1,22 (-0,81 až 3,25) a 1,42 (-0,63 až 3,46). I když byly NNÚ ve skupině SPD mírně vyšší, nebyl to rozdíl významný a v porovnání s kouřením je riziko zjevně minimální. Stále však platí obecná doporučení při odvykání kouření, a to zejména pro psychiatrické pacienty:

sledovat změny nálad (bez ohledu na užívanou medikaci závislosti na tabáku) a v případě nejistoty se poradit se svým lékařem.

Střední až vážné NNÚ zahrnovaly úzkost, depresi, abnormální pocity, hostilitu, agitovanost, agresivitu, pocit zklamání, halucinace, násilné myšlenky, mánie, paniku, pranoi, psychózu, sebevražedné jednání, sebevražedné myšlenky a dokonanou sebevraždu (došlo k jedné v placebové skupině).

Celkově byly nejčastějšími nežádoucími účinky ve všech skupinách nauzea v případě vareniklinu, 25 % (511/2016), nespavost v případě bupropionu, 12 % (245/2006), abnormální sny v případě nikotinové náplasti, 12 % (251/2022) a cefalea v případě placebo, 10 % (199/2014).

Podle očekávání byly nejvyšší hodnoty abstinence u pacientů léčených vareniklinem: odds ratio (OR) vzhledem k placebo 3,61 (95% CI 3,07 - 4,24), pro nikotinovou náplast bylo OR 1,68, (1,46–1,93) a pro bupropion 1,75 (1,52–2,01). Typická byla i dvojnásobná úspěšnost nikotinu a bupropionu vzhledem k placebo, totiž OR 2,07 (1,75–2,45) a 2,15 (1,82–2,54). Půlroční abstinence byla vyšší u skupiny BPD (25,5%) než SPD (18,3%) v případě vareniklinu, 19,3% a 13,7% v případě bupropionu, 20,4% a 13% pro nikotinovou náplast a 11,4% a 8,3% pro placebo.

Výsledky reflektuje i Evropská léková agentura (EMA, dříve EMEA) (12), která po publikaci studie EAGLES nařídila odstranění varování před NNÚ z příbalových letáků vareniklinu.

Psychiatrická nemocnice Bohnice a kouření

Naděje dává přístup Psychiatrické nemocnice Bohnice (PNB): Ve spolupráci s Centrem pro závislé na tabáku VFN zde byla roce 2016 zřízena ambulance pro metabolická onemocnění a léčbu závislosti na tabáku (AMETA). Základním zaměřením ambulance je prevence a dobrovolná léčba metabolických a kardiovaskulárních onemocnění. Dále ambulance poskytuje léčbu těm, kdo se sami rozhodli zbavit své závislosti na tabáku. Primárně je určena pro hospitalizované pacienty, které doporučuje ošetřující psychiatr z oddělení, ale je otevřena i zaměstnancům z řad PNB. Personál ambulance úzce spolupracuje s klinickou farmaceutkou ohledně vhodné úpravy terapie na základě aktuálního zdravotního stavu po zanechání kouření.

Práce s hospitalizovanými vážně duševně nemocnými pacienty má svá specifika, mezi která patří horší compliance v léčbě, nutnost častějších návštěv v ambulanci a vyhrazení delšího časového úseku na první návštěvu (intervenci), obtížná finanční dostupnost léků závislosti na tabáku, často soudně omezené nakládání s finančními prostředky (problém jednorázového vydání většího obnosu peněz, nesouhlas opatrovníka, cigaretu si pacient často opatří od jiného pacienta na oddělení). Léčbu často pacienti sami ukončují po propuštění z nemocnice, nedostaví se na další kontrolu v ambulanci.

V plánu je proškolení středního zdravotnického personálu v poskytování krátkých intervencí, zlepšení informovanosti personálu i pacientů, zajištění dostatečné nabídky edukačních materiálů, ve spolupráci s IT oddělením pak zlepšení možností záznamů anamnestických dat pro získání relevantních statistik.

Pacienti centra pro závislé na tabáku VFN v Praze

V souboru zhruba 5 000 pacientů, kteří od roku 2005 prošli Centrem pro závislé na tabáku III. interní kliniky VFN a 1. LF UK, je kolem čtvrtiny pacientů s diagnózou psychické poruchy. Podle hodnocení celkové roční úspěšnosti měli úspěšnost nižší, ale u ambulantních a již zaléčených pacientů po adjustaci na míru závislosti, věk a další aspekty byla úspěšnost srovnatelná; psychiatricky nemocní ale potřebovali v průměru intenzivnější léčbu (více návštěv) a delší dobu medikace. U pacientů s příznaky středně těžké až těžké depresivní poruchy při zahájení léčby závislosti na tabáku byla úspěšnost odvykání statisticky významně nižší, což podporuje důležitost intenzivní léčby psychických obtíží. Skóre deprese se přitom u abstinujících významně snížilo ve všech skupinách, zejména u vážnějších forem, hodnoceno podle Beckovy sebeposuzovací stupnice deprese, BDI-II (13).

Toto centrum také od roku 2009 spolupracuje při léčbě pacientů závislých na alkoholu a jiných drogách a současně na tabáku s Oddělením léčby závislosti VFN (dnešní Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN) a zkušenost je překvapivě dobrá, souběžnou léčbu duálních závislostí hodnotíme my i pacienti v naprosté většině pozitivně.

Tyto nálezy jsou zcela ve shodě se závěrem rozsáhlé metaanalýzy (14), že zanechání kouření je spojeno se snížením míry úzkosti, deprese a stresu a vede ke zvýšení přítomnosti pozitivní emotivity a kvality života ve srovnání s těmi, kdo nadále kouří.

LITERATURA

1. Sovinová H, Csémy L. Užívání tabáku v České republice 2015, SZÚ 2016 http://www.szu.cz/uploads/documents/czcp/zavislosti/Uzivani_tabaku_2015.pdf.
2. Talati A, Keyes KM, Hasin DS. Changing relationships between smoking and psychiatric disorders across twentieth century birth cohorts: clinical and research implications. *Molecular Psychiatry* (2016) 21, 464–471; <http://www.nature.com/mp/journal/v21/n4/abs/mp2015224a.html>.
3. Williams JM, Stroup TS, Brunette MF, Raney LE. Tobacco use and mental illness: a wake-up call for psychiatrists. *Psychiatr Serv*. 2014; 65(12): 1406–1408.
4. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952/>
5. Kralikova E, Kmetova A, Stepankova L, Zvolaska K, Davis R, West R. Fifty-two week continuous abstinence rates of smokers

Závěr

Doufejme, že psychiatrickí pacienti nebudou dále znevýhodňováni neopodstatněnými obavami svých lékařů, že se jich jejich lékaři i sestry budou ptát na kouření, bude pro ně dostupná léčba jejich závislosti na tabáku a odpadnou

obavy z preskripce účinných léků, které mohou pacientům významně prodloužit život. To, z čeho bychom skutečně měli mít obavy, je především tabákový kouř.

Podpořeno projektem PRVOUK P25/LF1/2

6. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*. 2000; 284(20): 2606–2610.
7. Štěpánková L, Králíková E, Zvolská K, Kmetová A, Anders M, Bortlíček Z, Blaha M, Štícha M. Depresivní porucha a úspěšnost léčby závislosti na tabáku, *Česk a slov Psychiatr* 2013; 109(2): 55–63.
8. Patten CA, Bruce BK, Hurt RD, Offord KP, Richardson JW, Clemensen LR, Persons SM. Effects of a smoke-free policy on an inpatient psychiatric unit, *Tob Control*, 1995; 4: 372–379.
9. Králíková E, Češka R, Pánková A, Štěpánková L, Zvolská K, Felbrová V, Kulovaná S, Zvolský M. [Tobacco dependence treatment guidelines]. *Vnitř Lek*. 2015; 61(5 Suppl 1): 1S4–1S15.
10. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 36(6): 425–438.

11. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Apr 22. pii: S0140-6736(16)30272-0.
12. EMA – EPAR Summary for the Public, Champix, varenicline http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000699/WC500025252.pdf.
13. Stepankova L, Kralikova E, Zvolaska K, Pankova A, Ovesna P, Blaha M, BroseL. Depression and smoking cessation: Evidence from a smoking cessation clinic with 1-year follow-up, *Ann Behav Med*, v tisku.
14. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g1151. doi: 10.1136/bmj.g1151.