

FACTORII DECIZIEI TERAPEUTICE - DE LA EXPERIENȚĂ CLINICĂ LA STUDIILE FARMACOLOGICE

D. Vasile *, M. D. Gheorghe**, O. Vasiliu***, S. Paraschiv****

REZUMAT

Există o controversă importantă, cu numeroase implicații atât de ordin practic, cât și teoretic, privind modul în care trebuie interpretate rezultatele cercetărilor clinice în activitatea practică. Atitudinea medicilor față de acest fenomen al lumii științifice moderne variază de la blamarea studiilor ca fiind "artefacte", până la valorizarea cercetărilor farmacoclinice ca fiind singurul sprijin al medicinei bazată pe dovezi. În prezentul articol sunt aduse argumente pentru demistificarea rezultatelor statistice, ceea ce are importanță în final fiind experiența clinică, modelată de dovezile științifice furnizate de studii.

Cuvinte cheie: experiență clinică, studii farmacologice.

ABSTRACT

The factors of therapeutic decision - from clinical experience to pharmacological research

There is an important debate regarding the importance of the clinical studies, both in an theoretical and practical level. Should we idealize this phenomenon of the modern scientific world or should we analyze it and select what can be usefull for clinical practice? In this paper, we brought arguments for a critical perspective over the clinical studies results. Our option is for a clinical experience approach to the patient, experience that cannot ignore, but carefully use, the scientific data from clinical research.

Key words: clinical experience, pharmacological research.

În cadrul comparației pe care am realizat-o între *experiența clinică* și *studiile psihofarmacologice* s-au ridicat două importante întrebări referitoare la nivelul de validitate a rezultatelor cercetărilor clinice, pornind de la structura lotului de pacienți și de la metodologia folosită în cadrul studiilor:

● grupul de cercetare pentru studii clinice este reprezentativ pentru o tulburare psihică majoră?

● metoda de lucru în cadrul studiilor clinice este identică cu cea din practica curentă?

În ceea ce privește prima întrebare, se poate afirma că eșantionarea în cadrul loturilor clinice nu reflectă corespunzător structura populației, dată fiind rigurozitatea criteriilor de includere și excludere a pacienților.

Criteriile de includere sunt restrictive și limitează posibilitatea de a aplica rezultatele obținute la populația din care s-a selectat eșantionul respectiv:

1. este necesară obținerea consimțământului scris pentru includerea în studiu;

2. vârsta pacientului să fie cuprinsă între 18 ani și 65 ani;

3. test negativ de sarcină;

4. să fie înlăturate criteriile DSM IV TR, uneori cu limite inferioare la evaluările psihologice, de ex. PANSS sau anumiți itemi ai acestuia.

Pentru obținerea consimțământului pacientului este necesar ca acesta din urmă să fie capabil să înțeleagă ceea ce implică un studiu clinic, lucru dificil pentru multe categorii de pacienți psihiatrici (de exemplu, cei cu tulburări de invalidare cognitivă, depresivii cu pseudodeteriorare cognitivă). De asemenea, pacientul trebuie să fie dornic să colaboreze, fapt greu de presupus în cazul pacienților cu tulburare delirantă, schizofrenie de tip paranoid sau cu orice

patologie codificabilă pe axa I, ce asociază pe axa II o tulburare de personalitate de tip paranoid. Nu în ultimul rând, pacientul care își dă consimțământul trebuie să fie capabil să-și asume o gamă variată de responsabilități, ceea ce este dificil de realizat pentru pacienți cum ar fi cei ce asociază o tulburare de personalitate de cluster B, o tulburare bipolară cu ciclare rapidă etc.

Pentru a fi inclus într-un studiu farmacoclinic, pacientul trebuie să prezinte o vârstă cuprinsă între anumite valori stricte, valori care nu coincid cu limita incidenței aceluia tip de patologie în populația generală, stabilită pe criterii epidemiologice. Studiile clinice selectează de obicei pacienți care au vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani, neglijând celelalte persoane, cu vârste mai mici, respectiv mai mari, decât limitele intervalului amintit. Acest fapt împietăză asupra posibilității de a extrapola rezultatele obținute în cadrul studiilor clinice, la nivelul populației de pacienți cu un anumit tip de tulburare psihică. De fapt, există o dublă dificultate în a aplica rezultatele unui astfel de studiu: pe de o parte, caracteristicile lotului de cercetare nu coincid cu cele ale populației din care a fost selectat, iar pe de altă parte, nu există o suprapunere între aceste caracteristici și cele ale pacienturii care se adresează unui cabinet de psihiatrie din spital.

Prezența unui test de sarcină negativ este necesar pentru includerea într-un studiu, în condițiile în care substanțele psihotrope, în marea lor majoritate, au efecte negative sau încă neprecizate asupra sarcinii. Trebuie menționat și faptul că aceste substanțe se excretă în laptele matern, putând influența și evoluția copilului în perioada postnatală.

Pacientul ce va fi inclus în studiu trebuie să înlătorească criteriile diagnostice ale DSM IV TR, lucru greu de realizat

* Vasile Daniel, medic primar psihiatru, doctor în științe medicale, Clinica de Psihiatrie, Spitalul Clinic de Urgență Militar Central București

** Mihai Dumitriu Gheorghe, medic primar psihiatru, doctor în științe medicale, șef Clinica de Psihiatrie, Spitalul Clinic de Urgență Militar Central București

*** Vasiliu Octavian, medic rezident psihiatru, Clinica de Psihiatrie, Spitalul Clinic de Urgență Militar Central București

**** Paraschiv Silviu, medic rezident psihiatru, Centre de Sainte Mentale Angevin sur Loire

atât datorită intricării patologiei (de exemplu, simptome depresive și anxioase în cadrul unui episod depresiv major), cât și a criteriilor de durată sau afectare socioprofesională (de exemplu, schizofrenia reziduală). Un alt aspect este dificultatea pe care o resimte uneori clinicianul de a include un pacient într-un anumit cadru diagnostic, fiind necesară recurgerea la categoriile de tulburări „nespecificate”, „nediferențiate”, „mixte”. Aceasta intră însă în contradicție cu criteriile de includere într-un studiu, unde se cere o mare precizie diagnostică.

Evaluările psihologice reprezintă o altă problemă metodologică în realizarea design-ului studiilor clinice. Aprecierea ca remisiune a depresiei pe baza scorului HAMD, cuantificarea pe MMSE a deficitului cognitiv minim, stabilirea unor limite inferioare la scorurile PANSS sau la subscale ale acestuia pentru includerea în studiile clinice reprezintă limite serioase pentru validarea rezultatelor acestor cercetări.

În privința criteriilor de excludere, am putea menționa:

1. pacientul nu trebuie să întrunească criterii pentru mai multe diagnostice pe axa I (de exemplu, pentru studiile cu antipsihotice, în afară de schizofrenie să nu existe o altă tulburare psihică majoră) și să nu prezinte retard mintal -axa II (se exclude schizofrenia grefată);
2. pacienții să nu fie dependenți de substanțe psihoactive (teste toxicologice negative);
3. persoanele să nu prezinte risc iminent de suicid sau un grad de pericolozitate ridicat pentru ceilalți;
4. persoanele incluse în studii nu trebuie să prezinte afecțiuni organice importante (hepatice, renale, pulmonare, coronariene, SIDA, cancer);
5. pacienții cu valori crescute ale glicemiei sau diabet zaharat clinic manifest sunt excluși din multe studii;
6. EKG - traseu normal și QTc<440 msec;
7. interacțiunile medicamentoase - unele substanțe sunt prohibite, altele pot fi folosite cu restricții - fapt ce constituie un alt factor limitant important al acestor studii.

În practica clinică este dificil de întâlnit un pacient „pur”, care să prezinte doar o tulburare psihică, fără o altă patologie asociată, fie de axa I, fie de axa II. Un exemplu în acest sens este tulburarea legată de consumul de substanță care poate să se asocieze cu orice altă patologie psihică majoră sau cu o tulburare de personalitate.

Riscul de suicid sau heteroagresiune este implicit într-o largă gamă de tulburări psihice astfel că, în schizofrenie sau în tulburarea depresivă majoră, mai ales, a exclude pacienții cu risc autolitic înseamnă a înlătura o mare parte a celor ce se adresează unui spital de psihiatrie, a cazurilor urgente, unde este necesară stabilirea rapidă a unei conduite terapeutice. Aceasta înseamnă că medicul confruntat cu o urgență trebuie să se bazeze pe experiența sa clinică și nu pe rezultatele studiilor clinice.

Prezența comorbidităților somatice reprezintă o realitate clinică frecvent întâlnită, în sensul că unele categorii de pacienți, cum ar fi cei cu tulburări legate de consumul de substanță, se internează în spital, de multe ori, pentru afecțiuni somatice dobândite (de exemplu, hepatita virală C la utilizatorii de heroină injectabilă). Multe astfel de afecțiuni, consecințe ale tulburării psihice, conduc la necesitatea unor tratamente complexe, în care medicația somatică și cea psihotropă se asociază. Din păcate, într-un studiu clinic, aceste asocieri clinice și farmacologice sunt evitate, ceea ce conduce la restrângerea ariei de aplicabilitate a rezultatelor obținute.

Unele substanțe psihotrope, chiar de nouă generație, produc modificări la nivelul glicemiei, conducerii cardiace,

în metabolismul lipidic etc. Necesitatea unui teren biologic nealterat, evidențiat prin valori normale ale investigațiilor paraclinice și ale probelor de laborator, vine însă în contradicție cu realitatea clinică a pacientului dintr-o clinică de psihiatrie.

În privința aspectelor metodologice, se poate lesne constata că există diferențe majore între metodele folosite în cadrul studiilor clinice și cele din practica curentă. Am ales următoarele domenii în care aceste diferențe sunt evidente:

1. regimul dozelor;
2. durata unei consultații, intervalul dintre acestea și durata totală a studiului;
3. modalitățile de evaluare a trăsăturilor particulare ale cazului;
4. metode de investigare a eficienței terapeutice și a efectelor secundare.

Criteriul „interval fix între doze” este invalidant pentru practica clinică deoarece evoluția unui pacient nu poate fi precis anticipată, astfel încât să se încadreze într-un algoritm prestabilit. Corelarea dozelor cu evoluția clinică reprezintă o necesitate pentru orice practician confruntat cu dinamica simptomatologiei psihopatologice. Ajustarea dozelor și a intervalelor dintre administrări în vederea atingerii nivelului optim terapeutic este dificil de realizat atunci când trebuie respectate reguli stricte de dozare impuse de protocolul unui studiu clinic. Creșterea și reducerea dozelor se realizează în funcție de dimensiuni greu de anticipat: responsivitate sau rezistență farmacologică, apariția efectelor secundare, complianța la tratament etc., existând situații în care devine necesar switch-ul terapeutic.

Criteriul „interval fix între vizite” reprezintă un alt aspect negativ al design-ului studiilor clinice. În cadrul cercetărilor, pacientul trebuie evaluat la un interval regulat, de ex. o săptămână, pe când în practica clinică pacientul trebuie consultat în funcție de intensitatea simptomatologiei. Acest aspect vine în continuarea celui menționat anterior privind dozele fixe de substanță administrată. Dacă în cadrul studiilor pe primul plan se situează necesitatea respectării algoritmului terapeutic, în practica curentă un astfel de algoritm poate reprezenta mai mult un handicap decât un ajutor, pe primul plan aflându-se adecvarea tratamentului la nevoile pacientului.

Criteriul „durata totală a studiului” intră și el în conflict cu realitatea clinică deoarece evoluția unui pacient poate fi fluctuantă, cu perioade de remisiune, recidive și recăderi, astfel încât a fixa o durată limită a terapiei este artificial. Deși există studii ce includ perioadă de follow-up, acesta prezintă aceleași lacune ca perioada de studiu propriu-zisă (doze puțin flexibile, intervale fixe între vizite).

În cadrul evaluării tabloului clinic este necesară obținerea de informații privind „particularitatea cazului”, ceea ce orientează diagnosticul, terapia și oferă indicii asupra prognosticului. Studiile clinice au tendința de a minimaliza aceste aspecte specifice ale cazului, optând pentru o apreciere globală sau structurată pe anumiți itemi care nu surprind neapărat particularitățile interacțiunii individ - tulburare psihică - substanță psihoactivă.

La capitolul monitorizare a eficienței terapeutice și efectelor secundare, se constată deseori un design extrem de complicat, cu numeroase teste psihologice, investigații clinice și paraclinice, care implică prezența unui pacient capabil să reziste la ore întregi de solicitare psihică. Astfel, un studiu ce evaluează calitatea vieții, severitatea autopercepută a simptomatologiei, modificările în funcționarea socială și profesională ș.a. presupune administrarea unei

baterii de teste la completarea cărora pacientul nu este întotdeauna dispus să coopereze. Aceste testări implică un grad de redundanță, sunt consumatoare de timp pentru medic și greu de realizat pentru pacient. Pe lângă aceste examinări mai apare și problema testelor de laborator, a investigațiilor paraclinice și a consulturilor interdisciplinare pentru evaluarea status-ului somatic al pacientului. Aceste aspecte sunt consumatoare de timp pentru echipă, alterează complianța terapeutică a pacientului și pot fi, atunci când frecvența testelor este ridicată, redundante.

În concluzie, reprezentativitatea grupului pe care se realizează un studiu psihofarmacologic se ridică doar la 60-70%, ținând cont de problemele metodologice și de eșantionare amintite mai sus. Rezultatele studiilor permit însă creșterea volumului informațional de care dispune medicul

privind efectele terapeutice și adverse ale diferitelor substanțe psihotrope. Studiile clinice sunt realizate de medici practicieni, iar aceștia pot, prin prisma propriei experiențe profesionale, să analizeze implicațiile rezultatelor. Ceea ce contează, în final, este experiența clinică ghidată de rezultatele studiilor clinice, cu limitările inerente acestora din urmă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Gheorghe M.D.:** „Actualități în psihiatria biologică”, *Intact, București, 1999.*
2. **Andreasen N.C., Black W.B.:** „Introductory Textbook of Psychiatry”, *3rd ed., APP, Washington, 2001.*
3. **Goldberg R. J.:** „Ghid clinic de psihiatrie”, *ed. II, ALL, București, 2001.*