

Badania z randomizacją w psychiatrii

Randomized controlled trials in psychiatry

Rafał Jaeschke^{1,4}, Marcin Siwek^{2,4,5}, Jan Brożek³, Paweł Brudkiewicz^{4,5}

¹ Oddział Kliniczny Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Ordynator: dr n. med. M. Pilecki

² Katedra Psychiatrii UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. J. K. Gierowski

³ Departments of Clinical Epidemiology & Biostatistics and Medicine, McMaster University
Health Science Center, Hamilton, Kanada

Kierownik: prof. Holger Schünemann MD MSc PhD

⁴ „Medycyna Praktyczna – Psychiatria” (dwumiesięcznik), Kraków

Redaktor naczelny: lek. med. P. Brudkiewicz

⁵ Centrum Dobrej Terapii MindArt Kraków

Summary

In the past twenty years, evidence based medicine (EBM) has become a dominant paradigm of the contemporary medical practice. Since the emergence of the significant article by Geddes and Harrison in 1997, this doctrine has become part of psychiatry too. According to the rules of EBM, the most valuable clinical data comes from randomized-controlled trials (RCT). Nevertheless there are numerous researchers who point out at some limitations making RCT less valid in psychiatry than in other medical disciplines. The authors of this paper reviewed the available literature on the place of RCT in psychiatry and subsequently presented current opinions about the reliability of those trials, as well as highlighted the possible solutions of potential controversies. We suggest that in spite of the limitations mentioned above, RCT remains the most valuable research strategy in psychiatry. Most of the obstacles do not differ significantly from the problems seen in other medical fields. There are also known methods of improving methodology of RCT (such as recruiting larger groups of patients or performing expertise-based RCT).

Słowa kluczowe: badania z randomizacją, EBM, psychiatria

Key words: randomized controlled trials, EBM, psychiatry

Wprowadzenie

Ostatnie dwie dekady upłynęły pod znakiem idei „medycyny opartej na danych naukowych” (*evidence-based medicine* – EBM) uznawanej przez większość dyscyplin medycznych. D. Sackett – jeden z twórców tego paradygmatu – definiuje EBM jako „świadome, jasno sprecyzowane i roztropne korzystanie z najlepszych dostępnych danych

naukowych w procesie podejmowania decyzji klinicznych dotyczących konkretnego pacjenta” [1]. Praktyka medyczna zgodna z filozofią EBM obejmuje cztery składowe: 1) trafne rozpoznanie sytuacji klinicznej (ustalenie wstępnego rozpoznania i określenie dostępnych możliwości postępowania); 2) analizę korzyści i ryzyka związanego z różnymi opcjami diagnostycznymi i terapeutycznymi na podstawie aktualnych i wiarygodnych danych naukowych; 3) system wartości chorego i jego preferencje; 4) indywidualne umiejętności i doświadczenie lekarza. Elementy te tworzą obraz współczesnej sztuki lekarskiej [2].

Jednymi z pierwszych badaczy, którzy podjęli próbę zdefiniowania reguł EBM w odniesieniu do psychiatrii, byli J. R. Geddes i P. J. Harrisom [3]. Ich praca, opublikowana na łamach „British Journal of Psychiatry” w 1997 roku, zasługuje na uwagę, gdyż zawarto w niej pierwszy opis hierarchii wiarygodności danych pochodzących z badań naukowych prowadzonych na polu psychiatrii. Pozostając w zgodzie z uniwersalnymi zasadami EBM, za najbardziej godne zaufania autorzy ci uznali dane pochodzące z metaanaliz badań z randomizacją (*randomized-controlled trials* – RCT), a w dalszej kolejności – dane pochodzące z pojedynczych RCT, z badań z grupą kontrolną bez randomizacji, z innych badań pseudoeksperymentalnych, z nieeksperymentalnych badań opisowych (takich jak badania porównawcze, badania korelacji lub opisy przypadków) oraz uzgodnione opinie ekspertów (jako najmniej wiarygodne).

Wraz z postępem wiedzy nie wszystkie twierdzenia Geddesa i Harrisona zachowały swą aktualność. W ciągu minionych 15 lat poglądy dotyczące hierarchii wiarygodności danych naukowych w medycynie uległy pewnym modyfikacjom. „Sama w sobie” metaanaliza RCT nie jest już uważana za najbardziej wartościowy typ publikacji. Lokuje się ona na szczycie piramidy wiarygodności danych z badań naukowych tylko wtedy, gdy: 1) odpowiada na racjonalnie i precyzyjnie sformułowane pytanie kliniczne; 2) autorzy dołożyli wszelkich starań, aby zakwalifikować do przeglądu wszystkie badania pierwotne spełniające przyjęte kryteria; 3) oceniono jakość badań pierwotnych i opisano, ile badań i w jakim stopniu spełniło kryteria wiarygodności; 4) proces selekcji i oceny badań pierwotnych był powtarzalny [za: 2]. Jak widać, wiarygodność metaanalizy w dużej mierze zależy od wiarygodności włączonych do niej RCT – i obecnie uważa się, że to one zajmują najwyższe miejsce w hierarchii jakości danych. Mimo tego zastrzeżenia nie można odmówić pracy Geddesa i Harrisona przełomowego charakteru, gdyż stała się ona sygnałem do rozpoczęcia stosowania metody EBM w psychiatrii. Włączenie tego paradygmatu (wraz z wynikającym z niego sposobem oceny wiarygodności danych naukowych) w obręb sztuki psychiatrycznej stało się jednak źródłem kontrowersji. Pojawiły się publikacje, których autorzy twierdzili, że specyfika tej dyscypliny medycznej uniemożliwia wysnuwanie wartościowych wniosków na podstawie wyników RCT.

Autorzy tego artykułu zaprezentowali – opierając się na dostępnym piśmiennictwie – przegląd opinii dotyczących miejsca RCT w psychiatrii.

RCT w psychiatrii – kontrowersje i propozycje rozwiązań

Jednym z ważniejszych powodów ewentualnego rozmijania się RCT z codzienną psychiatryczną praktyką kliniczną może być to, że duża wiarygodność wewnętrzna (*internal validity*) RCT nie zawsze idzie w parze z dużą wiarygodnością zewnętrzną

(*external validity*). Wiarygodność wewnętrzna jest odzwierciedleniem poprawności metody przeprowadzenia badania; oznacza stopień, w jakim jego wyniki są wolne od błędu systematycznego (*bias*). Z kolei przez wiarygodność zewnętrzną zwyczajowo rozumie się stopień, w jakim wyniki badania można odnieść do codziennej praktyki klinicznej (na ile w rzeczywistości klinicznej można się spodziewać podobnych efektów leczenia do tych, które zaobserwowano w badaniach) [2, 4].

R. T. Mulder i wsp. [4] zwracają uwagę na pięć źródeł zagrożeń dla wiarygodności wewnętrznej RCT w psychiatrii (choć swoistość tych problemów wydaje się dyskusyjna). Są nimi: 1) niezadowalająca wielkość próby; 2) niejednorodność pacjentów kwalifikowanych do badania; 3) tendencja do włączania do RCT z użyciem placebo osób o stosunkowo niewielkim nasileniu objawów psychopatologicznych; 4) dyskusyjny sposób definiowania punktów końcowych badania, metod ich pomiaru oraz czasu trwania projektu badawczego; 5) ograniczone możliwości porównywania skuteczności różnych paradygmatów psychoterapeutycznych w ramach RCT.

RCT dotyczące problemów psychiatrycznych często prowadzone są w stosunkowo niewielkich grupach. Dla przykładu: o ile do ważnego projektu psychiatrycznego NIMH Treatment of Depression Collaboration Research Program włączono 250 chorych [5], o tyle w kardiologicznym programie First International Study of Infarct Survivor Collaboration Group uczestniczyło 16027 osób [6]. Istnieje przekonanie, że badania oparte na małych próbach uczestników pozwalają wykryć jedynie umiarkowane lub duże różnice między badanymi grupami [4]. Pogląd ten wymaga wysunięcia dwóch zastrzeżeń. Po pierwsze: wielkość próby nie wpływa na wiarygodność wewnętrzną (czyli ryzyko wystąpienia błędu systematycznego), a jedynie na precyzję oszacowania efektu (tj. na ryzyko wystąpienia błędu przypadkowego) [7]. Po drugie: nie wydaje się, aby niewielka liczebność próby była bolączką jedynie psychiatrycznych RCT. Badania, w których uczestniczy bardzo wiele osób, są domeną niemal wyłącznie kardiologii i – w mniejszym stopniu – pulmonologii. Takie dziedziny interny, jak alergologia lub nefrologia, również borykają się z problemem niewielkich prób chorych, uczestniczących w badaniach o ograniczonej wiarygodności [8]. M. E. Thase i wsp. [9] podają, że niejednoznaczność wyników co najmniej 1/3 RCT dotyczących skuteczności leków przeciwdepresyjnych (LPD) jest efektem zbyt małej liczebności próby. To stwierdzenie może być mylące, gdyż i w tym przypadku niezadowalająca jakość danych jest wynikiem błędu przypadkowego, a nie systematycznego. R. T. Mulder i wsp. [4] zwracają również uwagę na fakt, że im mniejsza liczebność próby, tym większe ryzyko wystąpienia błędów I lub II rodzaju. Wiele projektów badań psychiatrycznych nie uwzględnia konieczności ograniczenia ryzyka wystąpienia tych błędów. Błąd I rodzaju (*type I error – α*) polega na uznaniu, że zaobserwowana różnica jest prawdziwa, podczas gdy w istocie jej wystąpienie jest dziełem przypadku. Z kolei błędem II rodzaju (*type II error – β*) jest stwierdzenie, że otrzymana różnica jest przypadkowa, podczas gdy faktycznie ona istnieje. Zazwyczaj uważa się, że dopuszczalne ryzyko α wynosi $\leq 5\%$, a β : 10–20%. Z tak określonej maksymalnej wartości β wypływa wniosek, że wysokiej jakości RCT powinno cechować się mocą badania (czyli prawdopodobieństwem wykrycia założonej różnicy między grupami) równą 80–90% [2]. Wiele badań psychiatrycznych nie spełnia tego kryterium (choć i ten problem nie jest swoisty dla

psychiatrii), czego dowodzi przegląd systematyczny autorstwa M. Hotopfa i wsp. [10], w którym uwzględniono 122 RCT porównujące skuteczność trójpierścieniowych LPD i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI). W przypadku niemal połowy tych badań moc wykrywania różnicy pomiędzy 60% a 100% remisji wynosiła $< 80\%$. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia α (oraz powodującym przeszacowanie wielkości efektu) w psychiatrycznych RCT jest fakt pomijania wpływu lekarza lub terapeuty na wyniki badania. D. M. Kim i wsp. [11] stwierdzili, że w badaniach nad skutecznością psychoterapii stosowanie różnych paradygmatów odpowiada za 1% zmienności wyników, podczas gdy 8% tej zmienności wynika z wpływu terapeuty. Z kolei przeprowadzona przez K. M. McKaya i wsp. [12] analiza skuteczności LPD wykazała, że rodzaj zastosowanego leku był źródłem 3,4% ($p > 0,05$) zmienności wyników, natomiast 9,1% ($p < 0,05$) zmienności zależało od lekarza. Zdaniem B. E. Wampolda [13] uzależnienie wyniku interwencji od tego, kto ją przeprowadza, jest głównym teoretycznym argumentem przeciwko stosowaniu metody RCT w psychiatrii. Jeśli bowiem poszczególni lekarze nie są jednakowo rzetelni w ocenie stanu psychicznego lub skuteczni w stosowanej przez siebie metodzie terapeutycznej, oznacza to, że zbiór wyników osiąganych przez jednego lekarza będzie bardziej jednorodny niż zbiór wyników osiąganych przez różnych lekarzy.

Wydaje się, że możliwym rozwiązaniem tego problemu byłoby przeprowadzanie w psychiatrii badań typu *expertise-based RCT*. Wprawdzie pierwotnie opisywano tę metodę jako użyteczną w badaniach z dziedziny chirurgii [14], jednak zwrócono również uwagę na możliwość zastosowania jej w analizach dotyczących skuteczności psychoterapii [15]. W przypadku tej metody badań chorzy nie są przydzielani do określonego paradygmatu terapeutycznego, ale do terapeutów biegłych w danej metodzie (np. w terapii psychodynamicznej lub poznawczo-behawioralnej). Zatem każdy z terapeutów uczestniczących w badaniu stosuje tylko jedną metodę – tę, w której osiągnął wysoki stopień kwalifikacji.

Można wymienić trzy główne argumenty uzasadniające stosowanie tej metody w klinicznych badaniach psychiatrycznych. Pierwszy to ten, że wyniki *expertise-based RCT* są mniej podatne na zakłócenie przez błąd systematyczny wynikający z różnic w kompetencjach lekarzy uczestniczących w badaniu (*differential expertise bias*). Drugi jest następstwem obserwacji – poczynionej wśród chirurgów – że lekarze biorący udział w konwencjonalnych RCT mają tendencję do mniej krytycznego oceniania wyników interwencji, w których są bardziej doświadczeni. To z kolei może prowadzić do wystąpienia błędu systematycznego z diagnozowania (*detection bias* – systematycznej różnicy pomiędzy grupami w sposobie oceny punktów końcowych [2]). Zaażonywanie sytuacji, w której dany lekarz stosuje tylko jedną interwencję, znacznie zmniejsza to ryzyko. Ponadto – trzeci argument – *expertise-based RCT* są obciążone mniejszym ryzykiem stosowania innych interwencji niż wynikające z randomizacji (*procedural crossover*; zdarza się to wówczas, gdy lekarz biegły w korzystaniu z danej metody terapeutycznej postanawia ją zastosować – dla własnej wygody bądź z lęku przed korzystaniem z modalności, w której nie czuje się kompetentny – wbrew wynikowi randomizacji) [14]. Można pokusić się o stwierdzenie, że przedstawiona

metoda badań klinicznych zawiera w sobie rozwiązanie problemu zgłaszanego przez B. E. Wampolda [14]. Jeśli bowiem wynik *expertise-based RCT* świadczy o przewadze interwencji A nad interwencją B, oznacza to, że lekarz interpretujący te wyniki będzie osiągał lepsze efekty, stosując tę pierwszą procedurę wówczas, gdy będzie miał podobne doświadczenie, jak lekarze uczestniczący w badaniu. W takiej sytuacji zbiór wyników osiągniętych przez klinicystów odpowiednio „podobnych do siebie” pod względem doświadczenia staje się znacznie mniej heterogeny.

Ograniczeniem wiarygodności RCT w psychiatrii, na które zwracają uwagę niektórzy badacze, jest niejednorodność pacjentów włączanych do badania [4, 16]. Problem ten wynika z syndromologicznego charakteru obowiązującej systematyki zaburzeń psychicznych, ujętej w kryteria diagnostyczne według ICD-10 i DSM-IV-TR. Twórcy tych klasyfikacji założyli, że jedynym kryterium rozpoznawczym danego zaburzenia jest występowanie odpowiedniego zespołu objawów, podczas gdy ich etiopatogeneza jest kwestią poboczną (następstwem takiego podejścia jest zjawisko częstego współwystępowania zaburzeń). Zatem zaburzenia przypisywane do jednego rozpoznania mogą być efektem różnych procesów etiopatogenetycznych, co już na etapie rekrutacji do badania jest źródłem heterogenności jego uczestników. Ponadto jednorodność badanej grupy może zmieniać się wraz z postępami badania. Analiza badań dotyczących psychoterapii wskazuje, że heterogenność grupy zwiększa się w następstwie stosowanych interwencji terapeutycznych [17]. Może to być związane z indywidualizacją podejścia do pacjenta i dopasowywaniem metod terapeutycznych do konkretnej osoby, co ilustruje praca A. E. Bergina [18]. Autor ten stwierdził, że w grupie osób poddawanych psychoterapii obserwuje się znacznie większą niejednorodność wyników leczenia w porównaniu z grupą kontrolną, nawet jeśli między obiema grupami nie było różnicy istotnej statystycznie. W przypadku badań lekowych zwiększanie się heterogenności może wynikać z faktu, że nawet pacjenci otrzymujący aktywne leczenie nie są wolni od efektu placebo, którego wielkość może być indywidualnie zmienna. W tym miejscu trzeba jednak zaznaczyć, że problem ten dotyczy raczej wiarygodności zewnętrznej (możliwości odniesienia wyników) – nie jest to zatem argument przeciw RCT *per se*. Podobny zarzut można sformułować przeciwko każdemu rodzajowi badania obejmującego grupę o znacznej heterogenności.

Następny wysuwany argument przeciw posługiwaniu się metodą RCT w psychiatrii dotyczy stosowania placebo w grupie kontrolnej [4]. Wprawdzie wiarygodna ocena profilu skuteczności i ryzyka stosowania leku jest możliwa jedynie w ramach badań z użyciem placebo, jednak zwraca się uwagę na ryzyko kwalifikowania do takich badań (ze względów etycznych) głównie osób z łagodniejszymi, nieprzewlekłymi i mniej upośledzającymi zaburzeniami. U takich pacjentów wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej na zastosowanie placebo może być szczególnie duży. Również i w tym przypadku mamy do czynienia z argumentem przeciw badaniom o wątpliwej wiarygodności zewnętrznej (a więc nie tylko RCT). Kwestia ekstrapolowania wyników badań obejmujących chorych w lepszym stanie klinicznym na pacjentów w cięższym stanie (lub odwrotnie) nie jest jednak problemem swoistym dla psychiatrii. Analizę potencjalnych korzyści – wyrażonych jako bezwzględne zmniejszenie ryzyka (*absolute risk reduction*) lub NNT (*number needed to treat* – liczba chorych, których

trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu) – z zastosowania danej interwencji u konkretnego chorego (spełniającego kryteria włączenia do badania lub do jednej z jego warstw) musi poprzedzać określenie ryzyka (prawdopodobieństwa wystąpienia niekorzystnego stanu klinicznego [2]) w grupie kontrolnej (*baseline risk*). Procedura ta umożliwia stwierdzenie, o jak poważnie chorej populacji traktuje dane badanie. Niestety, autorzy większości badań klinicznych oraz ich metaanaliz nie podają wartości ryzyka w grupie kontrolnej. Podkreślmy jednak, że jest to bolączka wszystkich działów medycyny [7].

Kolejne zastrzeżenia spotykane w literaturze dotyczą sposobu definiowania punktów końcowych badania, metod ich pomiaru oraz czasu przeznaczanego na projekt badawczy [4]. Kluczowe punkty końcowe (skutki zdrowotne ważne dla pacjentów, takie jak zgon lub jakość życia, a w przypadku zaburzeń psychicznych – remisja [2]) nieczęsto są przedmiotem badań psychiatrycznych lub też – ze względu na przyjmowane definicje poprawy – rzadko są uchwytne w ramach takich badań. Problem ten ukazuje publikacja J. Tedlowa i wsp. [19], w której autorzy wykazali, że ocena skuteczności LPD w terapii dużej depresji zależy niemal wyłącznie od przyjętej definicji punktu końcowego. Jeśli zdefiniować odpowiedź na leczenie (*response*) jako wynik w 17-punktowej skali depresji Hamiltona (HDRS-17) stwierdzany na końcu badania, wówczas okaże się, że duże nasilenie depresji na początku badania jest silnym predyktorem niezadowolających efektów leczenia ($p < 0,0001$). Jeśli pod tym pojęciem rozumie się zmianę punktacji w skali HDRS-17 w czasie trwania badania, wówczas wyjściowe nasilenie objawów zaburzenia nie będzie miało wpływu na wyniki ($p = 0,26$). Z kolei potraktowanie procentowej zmiany punktacji w skali HDRS-17 jako wykładnika odpowiedzi terapeutycznej prowadzi do wniosku, że duże nasilenie depresji na początku badania jest umiarkowanie silnym predyktorem wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej ($p = 0,02$). Analiza przeprowadzona przez R. T. Muldera i wsp. [20] wykazała, że najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej w przypadku zaburzeń depresyjnych jest zmniejszenie liczby punktów w skali Montgomery-Asberg (MADRS) lub HDRS o $\geq 60\%$.

Fakt częstego określania subiektywnych punktów końcowych (takich jak oceniane przez chorego nasilenie objawów lub jakość życia [2]) w badaniach psychiatrycznych czyni ich wyniki szczególnie podatnymi na wystąpienie błędu systematycznego w postaci „efektu badacza” (*observer bias*) [21]. Jest to tym istotniejsze, że w psychiatrii często wykorzystuje się skale samooceny przeznaczone do wypełnienia przez pacjenta (takie jak skala wzrokowo-analogowa lub inwentarz depresji Becka), które są obciążone wyjątkowo dużym ryzykiem wystąpienia „efektu badacza”. Wymienione przeszkody wskazują na potrzebę tworzenia nowych, doskonalszych narzędzi diagnostycznych.

Krótki czas trwania większości psychiatrycznych RCT (wynoszący zazwyczaj 6–12 tygodni) pozwala jedynie ocenić krótkoterminowe efekty leczenia (wystąpienie odpowiedzi klinicznej lub remisji). Tego rodzaju badania nie przynoszą wartościowych informacji dotyczących wyleczenia (*recovery*), czyli długo utrzymującej się remisji, jak też nie mówią wiele na temat zależności pomiędzy remisją uzyskaną na początku terapii a końcowym wyleczeniem. Ilustracją problemów wynikających z ograniczeń

czasowych badań są wyniki, obejmującej 117 RCT, metaanalizy autorstwa A. Ciprianiego i wsp. [22], w której porównywano skuteczność i tolerancję 12 LPD nowej generacji w terapii dużej depresji. W komentarzu do tego badania A. M. Koenig i M. E. Tease [23] skonstatowali, że stosunkowo niska pozycja fluoksetyny na tle innych badanych leków prawdopodobnie wynikała z faktu, iż osiągnięcie stabilnego stężenia fluoksetyny wymaga jej stosowania w ciągu 4–6 tygodni i dlatego krótkotrwałe badania będą faworyzowały LPD szybciej ukazujące swe właściwości lecznicze. Istotne korzyści kliniczne z tak długiego czasu półtrwania – jak niemal zupełny brak objawów odstawiennych po zakończeniu terapii fluoksetyną oraz mniejsze ryzyko utraty skuteczności w przypadku nieregularnego stosowania leku i opuszczania dawek przez pacjenta – pozostaną nieuchwytnie przy przyjęciu takiej metody badawczej. M. Gupta [16] podaje, że znaczne ograniczenia czasowe stosowania RCT dotyczących psychoterapii wynikają z obawy, że długotrwałe badania mogłyby być obciążone znacznym odsetkiem *drop-outów* oraz czynnikami zakłócającymi, wynikającymi z korzystania przez pacjentów z innych interwencji (jak np. poradnictwo duszpasterskie). Dlatego też w ramach takich badań analizuje się krótkoterminowe, ustrukturyzowane metody terapeutyczne, mimo ich niewielkiego rozpowszechnienia w praktyce klinicznej (p. niżej). Jednak i tutaj psychiatria nie jest wyjątkową dziedziną medycyny, gdyż problem pojawiania się kolejnych czynników zakłócających w miarę postępów długotrwałego leczenia jest przeszkodą w badaniach dotyczących większości chorób przewlekłych [8].

Ostatni z wymienionych na początku problemów dotyczy możliwości porównywania skuteczności różnych paradygmatów psychoterapeutycznych w ramach RCT. Ponieważ poszczególne rodzaje psychoterapii nie są oddzielnymi metodami leczenia, zatem fakt ten narusza zasadę podziału uczestników RCT na grupę badaną i grupę kontrolną. Nie sposób prowadzić badań nad psychoterapią z wykorzystaniem metody podwójnie ślepej próby, przez co dodatkowego znaczenia nabierają czynniki związane z terapeutą [4]. Jak przedstawiono wyżej, rozwiązaniem tego problemu może być przeprowadzanie badań typu *expertise-based RCT*.

Niektórzy autorzy zwracają uwagę, że pewne modalności terapii (psychoterapia lub farmakoterapia) lepiej nadają się do badania w ramach RCT niż inne [4, 13]. Od rodzaju zaburzenia i zastosowanego leczenia z kolei zależy przyjęta definicja powodzenia terapii [19]. W RCT dotyczących psychoterapii często wykorzystuje się sformalizowane protokoły (*manual-based protocols*); ponadto terapeuci uczestniczący w takich badaniach są wysoko kwalifikowani, poddawani regularnej superwizji i dodatkowym szkoleniom, czym różnią się od większości swych kolegów. Z kolei chorzy uczestniczący w badaniach lekowych mogą wykazywać większą gotowość do współpracy w leczeniu (ze względu na regularny nadzór i ograniczony czas trwania RCT) niż pacjenci spotykani w codziennej praktyce lekarskiej.

Wysuwany jest również argument, że większość osób biorących udział w psychiatrycznych RCT jest rekrutowana w specjalistycznych ośrodkach, co może utrudniać ekstrapolowanie uzyskanych w ten sposób wyników na praktykę lekarza pierwszego kontaktu (ma to szczególne znaczenie np. w USA, gdzie znaczna część chorych na depresję jest leczona przez lekarzy rodzinnych [23]). Stosowanie szczegółowych kryteriów wykluczenia (obejmujących m.in. chorych ze współwystępującymi zabu-

zrzeniami psychicznymi), w celu uzyskania jak najbardziej homogenicznej grupy badanej, spełniającej kryteria rozpoznania konkretnego zaburzenia wg klasyfikacji ICD-10 lub DSM-IV-TR, dodatkowo pogłębia ten problem [4, 21].

Interesującej odpowiedzi na ten ostatni argument udzielili F. Seemüller i wsp. [24]. Autorzy ci przestudiowali faktyczne różnice kliniczne i demograficzne pomiędzy chorymi na depresję, którzy mogliby zostać zakwalifikowani do RCT, oraz takich, którzy spełniają kryteria wykluczenia stosowane w takich badaniach. Wyniki wcześniej przeprowadzonych analiz sugerowały, że jedynie 9–14% pacjentów ambulatoriów psychiatrycznych nie spełnia żadnego z restrykcyjnych kryteriów wykluczenia stosowanych w RCT dotyczących skuteczności LPD [25, 26]. Podnoszono również argument, że osoby kwalifikujące się do uczestnictwa w takich badaniach cechują się największym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi klinicznej na daną interwencję [27]. Paradoksalnie więc duża wiarygodność wewnętrzna badania miałyby zmniejszać jego wiarygodność zewnętrzną.

Praca Seemüllera i wsp. [24] jest owocem analizy danych zebranych wśród 1014 chorych spełniających kryteria rozpoznania dużej depresji według DSM-IV. Autorzy przydzielali pacjentów do jednej z dwóch grup: osób niespełniających żadnego z kryteriów wyłączenia z udziału w RCT dotyczących stosowania LPD (*efficacy sample*) oraz spełniających ≥ 1 z tych kryteriów (*nonefficacy sample*). Warunki wyłączenia pacjenta z badania były następujące: 1) epizod maniakalny w wywiadzie; 2) obecność objawów psychotycznych; 3) nasilone tendencje samobójcze; 4) nadużywanie alkoholu lub narkotyków; 5) zaburzenia depresyjne o niewielkim nasileniu; 6) współwystępujące zaburzenie dystymiczne; 7) wystąpienie indeksowego epizodu depresji < 4 tygodnie wcześniej lub > 2 lata wcześniej; 8) współwystępujące zaburzenie osobowości typu *borderline*; 9) współwystępowanie innych zaburzeń wymienionych w klasyfikacji ICD-10 (innych niż zaburzenie osobowości typu *borderline* czy nadużywanie alkoholu albo narkotyków).

Badacze stwierdzili, że ≥ 1 kryterium wykluczenia spełniało 68,8% chorych, zatem 31,2% mogłoby zakwalifikować się do RCT. Obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem prawdopodobieństwa uzyskania remisji ($p = 0,68$), odpowiedzi terapeutycznej ($p = 0,06$), ani czasu hospitalizacji ($p = 0,49$). Jedyne znamienne różnice dotyczyły wieku (pacjenci kwalifikujący się do RCT byli starsi: 46,3 roku vs 44,5 roku; $p = 0,03$), częstszych hospitalizacji w ośrodkach uniwersyteckich członków grupy *efficacy sample* ($p = 0,02$) oraz osiągania przez nich wyższych wyników w Skali Ogólnej Oceny Funkcjonowania (*Global Assessment of Functioning* – GAF; $p = 0,03$). Zaobserwowano również nieistotny statystycznie trend wskazujący na to, że pierwszy epizod depresji u osób kwalifikujących się do RCT może występować w późniejszym wieku ($p = 0,06$) [24].

Jak wynika z powyższych rozważań, błędem byłoby uznać, że RCT są bezwartościową metodą badawczą w psychiatrii. Liczni autorzy podkreślają, że prawidłowo przeprowadzone RCT dostarczają danych o dużej wiarygodności [1, 4, 17, 21, 27, 28]. Zatem jakich modyfikacji mogłaby wymagać metoda tych badań, aby płynące z nich wnioski bardziej odpowiadały wymogom praktyki klinicznej?

D. Westen i K. Morrison [29] – pozostając w zgodzie z ogólnymi zasadami EBM – sformułowały trzy zalecenia mające zwiększyć wiarygodność zewnętrznej RCT. Po pierwsze: nie należy wykluczać chorych ze współwystępującymi zaburzeniami wówczas, gdy dany wzór współchorobowości występuje często lub gdy wpływa na odpowiedź terapeutyczną czy rokowanie (jak ma to miejsce w przypadku współobecności dużej depresji i zaburzeń osobowości). Po drugie: należy włączać do badań także pacjentów z subklinicznymi postaciami zaburzeń psychicznych (gdyż grupa ta może obejmować nawet 50% chorych spotykanych w praktyce klinicznej [30]). Wreszcie po trzecie: podając wyniki analiz należy uwzględniać liczbę chorych poddanych badaniom przesiewowym, włączonych do RCT oraz tych, którzy ukończyli badanie. Należy również podać przyczyny, dla których część pacjentów nie ukończyła badania. Wszystko to może ułatwić lekarzowi porównanie osób objętych badaniem z jego pacjentami.

Podobną ideę zawarł M. Hotopf w opisie koncepcji „pragmatycznego RCT” (*pragmatic RCT*) [21]. Założenia takiego projektu badania są następujące: 1) ograniczenie kryteriów wykluczenia do minimum (m.in. współwystępowanie zaburzeń oraz obecność myśli samobójczych u osób z depresją nie dyskwalifikuje tych chorych jako uczestników badania); 2) stosowanie szerszych definicji interwencji terapeutycznych; 3) możliwość zastosowania „braku interwencji” w grupie kontrolnej (zamiast placebo; metoda ta lepiej odzwierciedla realne warunki kliniczne, w których lekarz staje wobec alternatywy interwencji lub jej braku); 4) uwzględnienie preferencji chorego (np. niepoddawanie randomizacji osób negatywnie nastawionych do jednej z proponowanych form leczenia) – warto wspomnieć, że założenie to wykorzystano w badaniu STAR*D (*sequenced treatment alternatives to relieve depression*) [31]; przed randomizacją uczestnicy tego badania (4000 osób z nawracającą dużą depresją bez objawów psychiatrycznych) określali, które strategie są dla nich akceptowalne, a następnie byli losowo przypisywani do grup, w których stosowano jedną z tych metod [32]; 5) ponieważ pragmatyczne RCT nie zawsze mogą być przeprowadzane metodą podwójnie ślepej próby (np. w badaniach określających wpływ lekarza na efekty leczenia), zatem szczególnego znaczenia nabiera utajnienie randomizacji (*concealment of allocation*); 6) wykorzystywanie ustrukturyzowanych wywiadów klinicznych (takich jak SCID – Structured Clinical Interview for DSM Disorders) celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia „efektu badacza”; 7) ocena czynnościowych punktów końcowych badania (*functional outcomes*); takie punkty końcowe obejmują: powrót do pracy, ponowną hospitalizację, zmniejszenie częstości wizyt u lekarza rodzinnego, opłacalność (*cost-effectiveness*) danej interwencji, próbę samobójczą, śmierć w wyniku samobójstwa, zachowania agresywne; 8) stosowanie randomizacji klastrowej może ułatwić prowadzenie badań dotyczących określonego poziomu opieki medycznej – metodę tę wykorzystano w badaniu Thompsona i wsp. [33], w którym poszukiwano odpowiedzi na pytanie, czy kształcenie lekarzy rodzinnych w zakresie rozpoznawania i leczenia depresji przekłada się na większą wykrywalność i lepsze efekty terapii tego zaburzenia; autorzy badania losowo przypisywali grupy pacjentów do lekarzy, którzy przeszli odpowiednie szkolenie lub opierali swą praktykę na swojej dotychczasowej wiedzy.

Chmura-Kraemer i Gibbons [27] postulują, aby do projektów psychiatrycznych z RCT włączać analizę elementów uwzględniających wewnętrzne zróżnicowanie badanej próby – tzw. czynników moderujących (*moderators* – Mo) i pośredniczących (*mediators* – Me). Aby wykazać, że dany czynnik moderuje stosowaną interwencję (*target variable* – T) względem głównego punktu końcowego (*outcome variable* – O), muszą zostać spełnione następujące kryteria: 1) Mo poprzedza T, która z kolei poprzedza O, 2) Mo i T są niezależne od siebie, 3) jeżeli badaną populację poddano stratyfikacji na podstawie Mo, wówczas wartość ES jest różna w poszczególnych warstwach. Dwa pierwsze warunki wskazują, że w RCT każda zmienna obecna przed randomizacją (np. płeć, wiek lub genotyp) może pełnić rolę Mo, a staje się nim po spełnieniu trzeciego kryterium. Z kolei czynnik pośredniczący między T a O wyjaśnia, dlaczego lub w jaki sposób T wpływa na O. Określona zmienna może być uznana za Me po spełnieniu warunków: 1) T poprzedza Me, który z kolei poprzedza O; 2) istnieje związek między T a Me; 3) wpływ T na O może być całkowicie lub częściowo wyjaśniony obecnością Me. Klasycznym przykładem Me jest współpraca w leczeniu (*compliance*). Uwzględnienie Me i Mo w projekcie RCT zmniejsza ryzyko otrzymania wyników fałszywie ujemnych.

Omówienie

Mimo swoich niedoskonałości, RCT pozostają najbardziej wiarygodną strategią badań porównawczych dotyczących skuteczności terapii psychiatrycznych. Większość ze spotykanych w piśmiennictwie zastrzeżeń co do przystawalności metody RCT do specyfiki psychiatrii wydaje się nie różnić istotnie od ograniczeń dotyczących innych dyscyplin medycznych. Wiele luk w metodzie RCT zostało już opisanych i zaproponowano odpowiednie modyfikacje, które powinny znacząco zwiększyć adekwatność wyników tych badań w odniesieniu do wymogów praktyki klinicznej.

Исследования с рандомизацией в психиатрии

Содержание

В течение последних двадцати лет „медицина, опирающаяся на научных основах” (evidence based medicine EBM) стала доминирующим парадигматом современной медицинской практики. Вместе с появлением в 1997 году важной работы Геддеса и Гаррисона эта доктрина вошла также и в область психиатрии. По основам EBM правильно запроектированное исследование с рандомизацией (randomized controlled trials) дают наиболее верные клинические данные. Многочисленные авторы, однако, обращают внимание на ряд ограничений указывающих на факт, что возможность определения правильных выводов из РСТ в психиатрии является меньшей, чем в иных медицинских дисциплинах. Авторы настоящей работы провели литературный обзор на тему роли РСТ в психиатрии, представили мнения, относительно достоверности этих исследований, а также возможности разрешения появляющихся сомнений. Авторы указывают, однако, что несмотря на ограничения РСТ остаются наиболее качественной стратегией сравнительных исследований, относящихся к психиатрическому лечению. Большинство этих ограничений существенно не отличаются от проблем встречающихся в большинстве иных медицинских областей. Известны также модификации этого метода позволяющие на увеличение достоверных результатов РТС (как подбор многочисленных групп пациентов, а также более частое проведение исследований типа expertise-based RTC).

Randomisierte Studien in Psychiatrie

Zusammenfassung

In den letzten zwanzig Jahren wurde die „auf Beweismaterial gestützte Heilkunde“ (*evidence-based medicine – EBM*), EbM, zum herrschenden Paradigma der zeitgenössischen Medizin. Mit der Veröffentlichung 1997 der wichtigen Arbeit von Geddes und Harrison, wurde diese Doktrin auch zum Teil der Psychiatrie. Nach den Grundsätzen der EbM liefern die richtig geplanten randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trials*) die meist zuverlässigen klinischen Angaben. Zahlreiche Autoren machen aber auf eine Reihe von Beschränkungen aufmerksam, die verursachen, dass die Möglichkeit, richtige Schlussfolgerungen in der Psychiatrie zu ziehen, geringer ist als bei den anderen Medizinzeigen. Die vorliegende Arbeit ist eine Literaturübersicht zur Rolle der randomisierten kontrollierten Studien in der Psychiatrie. Die Autoren beschrieben auch die Meinungen über Reliabilität dieser Studien und über Möglichkeit der Lösung der unterschiedlichen Kontroversen. Die Autoren deuten, dass trotz der Beschränkungen, die RCT die wertvollste Strategie der komparativen Studien an der psychiatrischen Therapie bleiben. Die meisten Beschränkungen unterscheiden sich nicht von den Problemen der anderen Medizinzeige. Bekannt sind auch Modifizierungen dieser Methodik, die erlauben, die Reliabilität der RCT – Ergebnisse zu steigern (wie zahlreichere Patientengruppen zu gewinnen, häufigere Studien vom *expertise-based RCT* durchzuführen).

Les recherches randomisées en psychiatrie

Resume

Durant les derniers vingt ans « la médecine fondée sur des faits » (Evidence –Based Medicine –EBM) devient le paradigme dominant de la pratique médicale contemporaine. En 1997 cette doctrine entre aussi dans la psychiatrie avec la publication de l'article très important de Geddes et de Harrison. D'après les principes d'EBM les recherches randomisées fournissent des données cliniques très valables. Pourtant plusieurs chercheurs accentuent les limitations de RCT en psychiatrie. Les auteurs de ce travail donnent la revue de la littérature en question ; ils présentent les opinions concernant la fiabilité de ces recherches et les possibles solutions des controverses. Ils constatent aussi que ces recherches randomisées restent les plus valables quant aux recherches comparatives en psychiatrie. Leurs limitations sont presque les mêmes que d'autres limitations dans les autres champs de la médecine. On connaît les modifications de cette méthodologie permettant augmenter sa fiabilité (augmenter le nombre de groupes de patients et la fréquence des recherches du type *expertise-based RCT*).

Piśmiennictwo

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA i in. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. BMJ 1996; 312: 71–72.
2. Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J, red. *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Med. Prakt. 2008.
3. Geddes JR, Harrison PJ. *Closing the gap between research and practice*. Brit. J. Psychiatry 1997; 171: 220–225.
4. Mulder RT, Frampton C, Joyce PR i in. *Randomized controlled trials in psychiatry. Part II: their relationship to clinical practice*. Austr. NZJ Psychiatry 2003; 37: 265–269.
5. Elkin I, Shea M, Watkins J i in. *National institute of mental health treatment of depression collaborative research program*. Am. J. Psychiatry 1989; 46: 971–982.
6. ISIS-1 Collaborative Group, *Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction. First International Study of Infarct Survival*. Lancet 1986; 2: 57–66.

7. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, red. *Users' guide to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. Second edition.* New York: McGraw Hill; 2008.
8. Travers J, Marsh S, Williams M i in. *External validity of randomized controlled trials in asthma: to whom do the results of the trial apply?* Thorax 2007; 62: 219–223.
9. Thase ME, Klein DF, Edicott J i in. *Improving clinical trials: American Society of Clinical Psychopharmacology recommendations.* Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59 (3): 272–278.
10. Hotopf M, Lewis G, Normand C. *Putting trials on trial – the cost and consequence of small trials in depression: a systematic review of methodology.* J. Epidemiol. Comm. Health 1997; 51 (4): 354–358.
11. Kim DM, Wampold BE, Bolt DM, *Therapist effects in psychotherapy: a random effects modeling of the NIMH TDCRP data.* Psychother. Res. 2006; 16: 161–172.
12. McKay KM, Imel ZE, Wampold BE. *Psychiatrist effect in the psychopharmacological treatment of depression.* J. Affect. Disord. 2006; 16: 236–242.
13. Wampold BE. *Clinical trials for the treatment of mental disorders: 2 major flaws that limit interpretability.* W: Hollon SD, Wampold BE, red. *Are randomized controlled trials relevant to clinical practice?* Can. J. Psychiatry 2009; 54 (9): 637–643.
14. Devereaux PJ, Bhandari M, Clarke M i in. *Need for expertise based randomised controlled trials.* BMJ 2005; 330: 88.
15. Hatcher S. *Need for expertise based randomised controlled trials. Surgical interventions share many similarities with psychotherapy research.* BMJ 2005; 330: 792.
16. Gupta M. *Does evidence-based medicine apply to psychiatry?* Theor. Med. Bioeth. 2007; 28: 103–120.
17. Newnham EA, Page AC. *Bridging the gap between best evidence and best practice in mental health.* Clin. Psychol. Rev. 2010; 30: 127–142.
18. Bergin AE, *Some implications of psychotherapy research for therapeutic practice.* J. Abnorm. Psychol. 1966; 71 (4): 235–246.
19. Tedlow J, Fava M, Uebelacker L i in. *Outcome definitions and predictors in depression.* Psychother. Psychosom. 1998; 67: 266–270.
20. Mulder RT, Joyce PR, Frampton C. *Relationships among measures of treatment outcome in depressed patients.* J. Affect. Disord. 2003; 76: 127–135.
21. Hotopf M. *The pragmatic randomized controlled trial.* Adv. Psychiatr. Treat. 2002; 8: 326–333.
22. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G i in. *Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis.* Lancet 2009; 373: 746–758; streszczenie w: Med. Prakt. Psychiatr. 2010; 1: 89–93.
23. Koenig AM, Thase ME. *Leki pierwszego wyboru w terapii depresji – który jest najlepszy?* Med. Prakt. Psychiatr. 2010; 1: 9–18.
24. Seemüller F, Möller H-J, Obermeier M i in. *Do efficacy and effectiveness samples differ in antidepressant treatment outcome? An analysis of eligibility criteria in randomized controlled trials.* J. Clin. Psychiatry 2010; 71 (11): 1425–1433.
25. Zimmermann M, Mattia JI, Posternak MA. *Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice?* Am. J. Psychiatry 2002; 159 (3): 469–473.
26. Zetin M, Hoepner CT. *Relevance of exclusion criteria in antidepressant clinical trials: a replication study.* J. Clin. Psychopharmacol. 2007; 27 (3): 295–301.
27. Chmura-Kraemer H, Gibbons RD. *Why does the randomized clinical trial methodology so often mislead clinical decision making? Focus on moderators and mediators of treatment.* Psychiatr. Ann. 2009; 39 (7): 736–745.

28. Wampold BE. *Clinical trials and positivism: restricted evidence can be misleading*. W: Hollon SD, Wampold BE, red. *Are randomized controlled trials relevant to clinical practice?* Can. J. Psychiatry 2009; 54 (9): 637–643.
29. Westen D, Morrison K. *A multidimensional meta-analysis of treatment for depression, panic, and generalized anxiety disorder: an empirical examination of the status of empirically supported therapies*. J. Consult. Clin. Psychol. 2001; 69: 875–899.
30. Zinbarg RE. *The DSM-IV field trial for mixed anxiety-depression*. Am. J. Psychiatry 1990; 151: 1153–1162.
31. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00021528?order=1>
32. Barkham M, Parry G. *Balancing rigour and relevance in guideline development for depression: the case for comprehensive cohort studies*. Psychol. Psychother. 2008; 81: 399–417.
33. Thompson C, Kinmonth AL, Stevens L i in. *Effects of a clinical-practice guideline and practice based education on detection and outcome of depression in primary care: Hampshire Depression Project randomized controlled trial*. Lancet 2000; 355: 185–191.

Adres: Rafał Jaeschke
Klinika Psychiatrii Dorosłych
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21A

Otrzymano: 31.01.2011
Zrecenzowano: 28.06.2011
Otrzymano po poprawie: 12.10.2011
Przyjęto do druku: 15.11.2011

Biblioteka Psychiatrii Polskiej

w serii ukazały się m.in. następujące pozycje (jeszcze dostępne u wydawcy):

- Doświadczenie choroby schizofrenicznej w świetle dziesięcioletniej katamnezy**
pod red. J. Wciórki (21 zł)
- Epidemiologia zaburzeń psychicznych** pod red. A. Kiejny i J. Rymaszewskiej (36 zł)
- Genetyka molekularna zaburzeń psychicznych** pod red. J. Rybakowskiego i J. Hauser (36 zł)
- Kwestionariusz osobowości nerwicowej KON-2006** J.W. Aleksandrowicz, K. Klasa. J.A. Sobański,
D. Stolarska (39 zł, z programem obliczeniowym na CD 57 zł)
- Leczenie anoreksji i bulimii psychicznej: co, kiedy, komu** pod. red. J. Bomby i B. Józefik (32 zł)
- Leczenie anoreksji i bulimii psychicznej: podejścia, metody, techniki. Tom 2**
pod. red. B. Józefik i M. Pileckiego (42 zł)
- Lęk w zaburzeniach psychicznych** R. Jaeschke, M. Siwek, B. Grabski, D. Dudek (26 zł)
- Mózg i psyche. W stulecie utworzenia Katedry Psychiatrii i Neuropatologii w Uniwersytecie Jagiellońskim. Pokłosie jubileuszowego sympozjum** pod red. J. Bomby i M. Pileckiego (47 zł)
- Najnowsze techniki neuromodulacyjne w terapii zaburzeń depresyjnych**
praca zespołowa pod red. T. Zyssa, A. Zięby i D. Dudek (42 zł)
- Pacjenci z podwójną diagnozą – problemy diagnostyczne i terapeutyczne** pod red. J. Meder (42 zł)
- Powikłania somatyczne jądłowstrętu psychicznego** pod red. J. Rabe-Jabłońskiej (42 zł)
- Problemy zdrowia psychicznego kobiet** pod red. J. Meder (37 zł)
- Psychiatria konsultacyjna, psychiatria Liaison** pod red. S. Ledera i C. Brykczyńskiej (16 zł)
- Psychiatryczne i psychologiczne aspekty praktyki medycznej** pod red. S. Ledera i C. Brykczyńskiej (26 zł)
- Psychoonkologia** pod red. K. de Walden-Galuszko (31 zł)
- Psychoterapia schizofrenii** pod. red. J. Meder i M. Sawickiej (42 zł)
- Psychoterapia, psychiatria społeczna – wybrane zagadnienia** Stefan Leder (32 zł)
- Rehabilitacja przewlekle chorych psychicznie** pod red. J. Meder (32 zł)
- Rodzinne uwarunkowania międzypokoleniowej transmisji alkoholizmu** Joanna Mazur (37)
- Rola czynników zakaźnych w zaburzeniach psychicznych** pod red. F. Rybakowskiego (33 zł)
- Schizofrenia. Psychologia i psychopatologia** Konstantinos Tsirigotis, Wojciech Gruszczyński (37 zł)
- Schizofrenia: różne konteksty, różne terapie** pod red. J. Bomby (21,00 zł)
- Schizofrenia: różne konteksty, różne terapie 2** pod red. J. Bomby i B. de Barbaro (31 zł)
- Schizofrenia: różne konteksty, różne terapie 3** pod red. A. Cechnickiego i J. Bomby (37 zł)
- Schizofrenia: różne konteksty, różne terapie 4**
pod red. J. Bomby, M. Rostworowskiej, Ł. Müldnera-Nieckowskiego (42 zł)
- Skuteczność psychoterapii poznawczej i psychodynamicznej**
Jerzy W. Aleksandrowicz, Jerzy A. Sobański (42 zł)
- Współwystępowanie zaburzeń psychicznych a choroba afektywna dwubiegunowa**
Bartosz Grabski, Dominika Dudek (32 zł)
- Zaburzenia funkcji poznawczych w chorobach psychicznych** pod red. A. Borkowskiej (37 zł)
- Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii. Aspekty neuropsychiatryczne i neuropsychologiczne**
pod red. A. Borkowskiej (37 zł)
- Zaburzenia psychiczne u mężczyzn. Wybrane zagadnienia** pod red. J. Meder i M. Sawickiej (37 zł)
- Zachowania agresywne. Przeciwdziałanie, leczenie** pod red. J. Meder (42 zł)

Dział kolportażu KRW PTP: ul. Lenartowicza 14 31-138 Kraków
email: kolportaz@psychiatriapolska.pl
tel./fax: 12 633 40 67, www.psychiatriapolska.pl, zakładka „Biblioteka”
Wszystkie ceny zawierają podatek VAT 5%