

Zaznělo na 67. česko-slovenské psychofarmakologické konferenci v lednu 2025 v Mariánských Lázních

Farmakoterapie schizofrenie při komorbidním abúzu. Využití kariprazinu v klinické praxi

Zpracováno na základě přednášek MUDr. Martina Hýži, Ph.D. a MUDr. Mgr. Barbory Kohútové, Ph.D.

Farmakoterapii při komorbidním abúzu bylo věnováno sympozium společnosti Richter Gedeon na 67. česko-slovenské psychofarmakologické konferenci, které proběhlo 17. ledna 2025 v Mariánských Lázních.

Současný výskyt schizofrenie a poruchy užívání návykových látek, označovaný jako duální porucha, zvyšuje riziko relapsů, hospitalizací, násilných činů, sebevraždy a má sociální dopady. Tito pacienti se dostávají do bludného kruhu obou poruch, které sdílejí stejné dopaminové dráhy v mozku. Mezolimbická dráha souvisí s systémem odměn a mezokortikální dráha je spojena se schopností kontrolovat užívání návykových látek na volní úrovni. Specifické postavení zde má konopí, jehož užívání je v porovnání s ostatními návykovými látkami spojeno s nejvyšším rizikem progresu SIPD (psychotické poruchy navozené užíváním návykové látky) do schizofrenie.

Klasická antipsychotika s antagonistickými účinky na D2 receptory nejsou pro pacienty s duální poruchou vhodná, protože zhoršují dysfunkci mezolimbické dráhy. Příznivý efekt vykazují podle klinických studií antipsychotika 2. generace. Poslední publikované konsenzusy doporučují parciální agonisty a antipsychotika s anticavingovými účinky bez sedativního působení. Šestiměsíční observační studie u 58 pacientů s duální poruchou a užívajících kariprazin prokázala významný pokles skóre pozitivních příznaků, negativních příznaků, kognitivních příznaků, hostility i deprese/anxiety a současně snížení užívání konopí, alkoholu, kokainu. Přínosem kariprazinu je vedle parciálního agonismu také vysoká afinita k D3 receptorům a z hlediska časté non-adherence pacientů s duální poruchou k farmakoterapii i dlouhý biologický poločas.

Sympozium se také věnovalo praktické stránce využití kariprazinu v léčbě schizofrenie. U celoživotního psychiatrického onemocnění, jakým je schizofrenie, se dnes namísto pojmu úzdrava (označující remisi symptomů) zavádí termín „zotavení“, který zahrnuje i psychosociální stránku zdraví pacienta. Vývoj onemocnění je při tomto přístupu možné hodnotit podle tří pilířů zotavení – míry psychopatologie, sociálního a pracovní fungování a kvality života.

V léčbě schizofrenie se často využívá kombinace antipsychotik. Důvodem je nedostatečná terapeutická odpověď, reziduální symptomy, horší snášenlivost léčby, zvýšení tělesné hmotnosti a poruchy glukózového metabolismu anebo nedostatečné psychosociální fungování. Také kariprazin je předepisován v kombinaci s dalšími antipsychotiky z důvodu potenciace efektu dané rozdílným receptorovým profilem. Nejvhodnější je kombinace s klozapinem, olanzapinem či kvetiapiinem. Čtyři prezentované kazuistiky byly věnovány efektu medikace kariprazinem na pozitivní i negativní symptomy, došlo ke snížení abúzu návykových látek, zmírnění sedace a poklesu tělesné hmotnosti.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2025;26(1):55-62

Článek přijat redakcí: 6. 3. 2025

MUDr. Zuzana Zafarová

zafarova@seznam.cz

Farmakoterapie schizofrenie při komorbidním abúzu

MUDr. Martin Hýža, Ph.D.

Oddělení psychiatrické, FN Ostrava, Katedra klinických neurověd, LF OU

Duální diagnóza

Pacienti se schizofrenií mají 4–5násobně vyšší prevalenci závislosti užívání návykových látek (SUD) než obecná populace. Podle dat z USA se nejčastěji jedná o nikotin (60–90 %), alkohol (21–86 %), konopí (17–83 %) a kokain (15–50 %) (1), v ČR zaujímá 4. místo metamfetamin. Pacienti se schizofrenií také často užívají heroin a jiné opioidy (1). Podle systematického přehledu literatury z roku 2021 má SUD 75 % pacientů s těžkým duševním onemocněním a 42 % pacientů se schizofrenií. Kouří zhruba 60 % pacientů se schizofrenií, což je trojnásobek oproti běžné populaci. Současně platí, že 60 % dospělých, kteří užívají návykové látky, trpí závažným duševním onemocněním a u 47 % pacientů užívajících konopí se rozvine schizofrenie (2, 3).

Společný výskyt schizofrenie a SUD je označován jako duální porucha, protože se jedná o vzájemně se podmiňující oboustranný vztah. Do problému vstupuje také antipsychotická medikace.

Teorie vztahu SUD a schizofrenie zahrnuje čtyři modely (1, 4), jejichž identifikace u jednotlivých pacientů může pomoci při hledání terapeutického řešení. První model spočívá v rozvoji schizofrenie u jedince s genetickými predispozicemi, kde návykové látky jsou spouštěčem, druhým modelem je rozvoj abúzu na základě užívání návykových látek u pacientů se schizofrenií s cílem zmírnění symptomů onemocnění nebo nežádoucích účinků léčby (i když některé návykové látky symptomy schizofrenie i nežádoucí účinky spíše zhoršují), třetím modelem s nejslabšími důkazy je společná patofyziologie obou poruch, která může zahrnovat kognitivní deficit, sociální disabilitu, nižší vzdělání, zaměstnání a životní podmínky, naopak čtvrtý model je velmi dobře podložen daty a popisuje vzájemně se posilující vztah, deficit v systému odměny a dysfunkční mezo- limbickou dráhu (1, 4). Obrázek 1 znázorňuje bludný kruh schizofrenie a SUD (5).

Schizofrenie a závislost sdílí stejné dopaminové dráhy v mozku. Mezo limbická dráha souvisí

se systémem odměn a mezkortikální dráha je spojena se schopností kontrolovat užívání návykových látek na volní úrovni (Obr. 2).

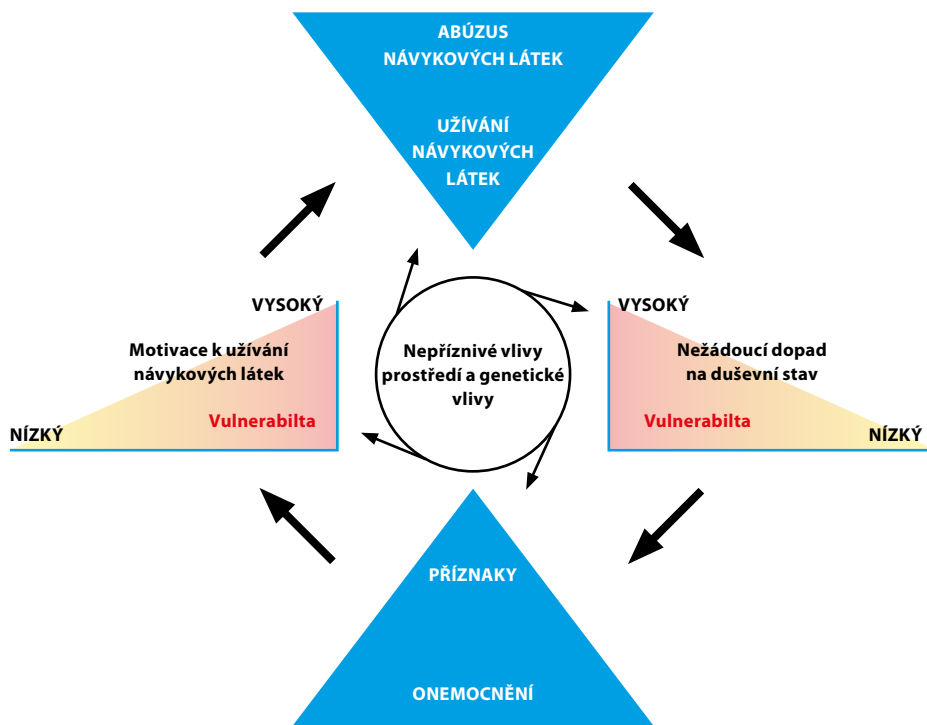
Jednotlivé návykové látky zneužívané pacienti se schizofrenií mají různé mechanismy působení.

Konopí zhoršuje psychotické příznaky, navozuje přechodné psychotické epizody, zvyšuje počet relapsů a zhoršuje fungování, alkohol zhoršuje negativní i pozitivní příznaky schizofrenie, stimulancia precipitují a potencují pozitivní příznaky, zhoršují dysforii, depresi a anhedonii, ale zmírňují negativní příznaky a opioidy působí sedativně a zmírňují pozitivní příznaky (4). Je zřejmé, že návykové látky obecně projevy schizofrenie nezmiňují. Jako důvody jejich užívání uvádějí pacienti se schizofrenií snahu vymanit se

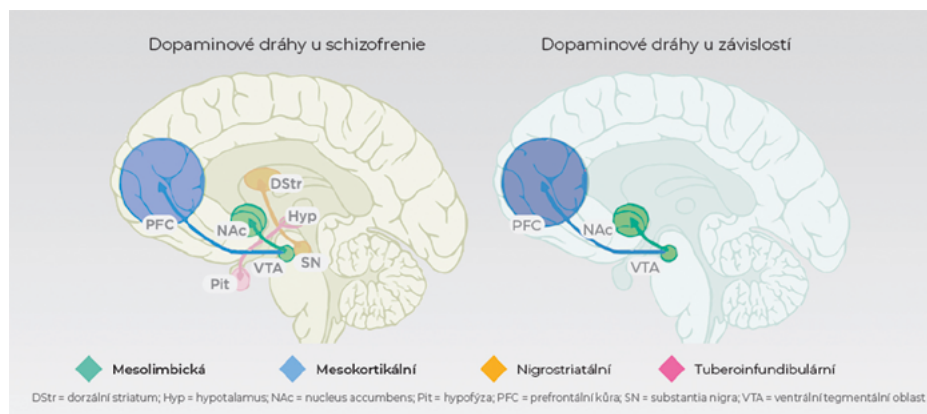
ze stereotypu a nudy, začlenit se do společnosti, užít si dobrý pocit. Návykové látky si vybírají podle jejich dostupnosti a kulturního prostředí nikoliv podle účinků.

Abúzus jakékoliv návykové látky zhoršuje prognózu pacientů se schizofrenií, zvyšuje četnost relapsů a počtu hospitalizací, potencuje riziko násilných činů, zanedbávání se, sebepoškozování a sebevraždnosti a má sociální dopady (ztráta vztahů, nezaměstnanost, bezdomovectví, zneužívání) (7, 8). U jedinců se schizofrenií a SUD je často popisováno paradoxně lepší premorbidní přizpůsobení a psychosociální fungování. Jedno z možných vysvětlení je, že tento fenomén lze přičíst mírnějšímu průběhu schizofrenie, který umožňuje pacientovi návykovou látku získat (9).

Obr. 1. Bludný kruh schizofrenie a SUD (5)



Obr. 2. Schizofrenie a závislost sdílí stejné dopaminové dráhy v mozku



Specifické postavení konopí

Řada pacientů se schizofrenií kouří konopí. Psychotická porucha navozená užíváním návykové látky (SIPD) nejčastěji progreduje do schizofrenie právě v případě užívání konopí. Platí to pro jakýkoliv věk začátku jeho užívání, přičemž (stejně jako u ostatních návykových látek) čím dříve v průběhu života začne jedinec konopí užívat, tím je riziko progresu do schizofrenie vyšší (Obr. 3) (10). V porovnání s ostatními návykovými látkami je nejvyšší riziko progresu SIPD při užívání konopí specifické pro schizofrenii. Riziko progresu do bipolární poruchy je srovnatelné s ostatními návykovými látkami (11).

Užívání konopí zvyšuje také riziko relapsu psychózy (12). S nejvyšším rizikem relapsu psychózy je spojeno kontinuální časté užívání konopí a riziko stoupá s dobou užívání (13). Je třeba mít na paměti, že se stoupajícím počtem relapsů stoupá riziko farmakorezistence se všemi jejími

klinickými důsledky (Obr. 4) (14). Zvýšené riziko relapsu psychózy při užívání konopí bylo prokázáno i u pacientů s vysokou adherencí k antipsychotické medikaci (12).

Význam D3 receptoru

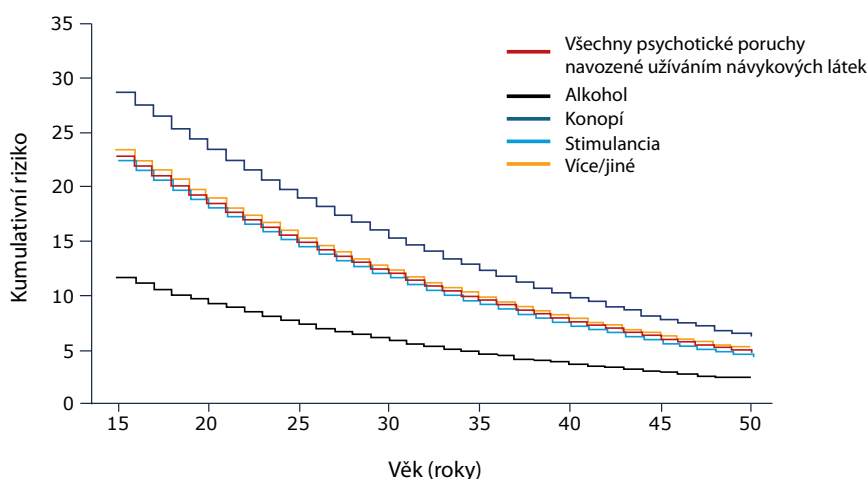
D3 je autoreceptor s inhibičním efektem na impulzivní tok a uvolňování dopaminu. Spolu s D2 receptorem se vyskytuje i presynapticky. D3 receptor je oproti D2 receptoru výrazně senzitivnější na nízké koncentrace dopaminu (Obr. 5 A). Vazba na presynaptický receptor D2 nebo D3 blokuje další vylučování dopaminu (Obr. 5 B) (15).

D3 receptory jsou vysoce zastoupené v mezolimbické oblasti (kde se nachází centrum motivace a odměny). Jsou zapojeny do systému odměny spojené s drogou. Uspadňují přenos dopaminu vyvolaný návykovými látkami a opakované podávání návykových látek vede k upregulaci D3 receptorů, na rozdíl od downregulace D2 recep-

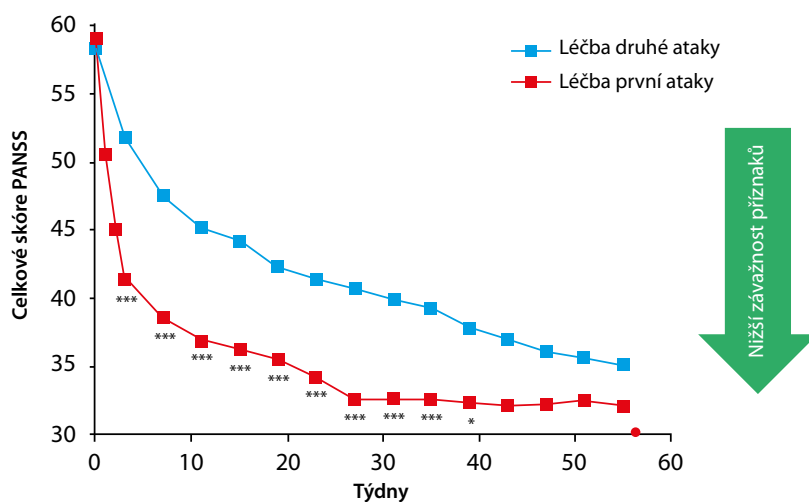
torů. Nárůst exprese D3 receptorů byl popsán u zvířat chronicky exponovaných stimulanty (3), ale i u uživatelů stimulantů (16). Myši s geneticky změněným (knock-outovaným) D3 receptorem vyhledávaly významně častěji a významně vyšší dávky heroínu (17).

Blokáda D3 receptorů snižuje motivaci a baženi po užití návykových látek (18, 19). Parciální agonisté D3 mají proto potenciál v léčbě duální poruchy. Výhodou kariprazinu je vysoká afinita k D3 receptorům a parciální agonismus. Nenavozuje úplnou blokádu D3 receptorů, ale tlumí jen v oblastech, kde je přenos dopaminu příliš vysoký, tj. v mezolimbické dráze, nikoliv např. v mezikortikální dráze, kde příznivě působí na negativní a kognitivní symptomy. Potenciál D3 parciálních agonistů je dán také tím, že u jedinců s SUD jsou D2 receptory downregulovány. D3 receptory jsou lokalizovány převážně v limbických oblastech, zatímco v dorzálním striatu je jich méně a hrozí tedy menší riziko extrapyramidových příznaků (15). Blokáda D3 také zvyšuje uvolňování acetylcholinu v prefrontálním kortexu, což může vést ke zlepšení kognitivních funkcí (20).

Obr. 3. Riziko progresu SIPD do schizofrenie dle věku a užívané návykové látky (10)



Obr. 4. Se stoupajícím počtem relapsů psychózy stoupá riziko farmakorezistence (14)

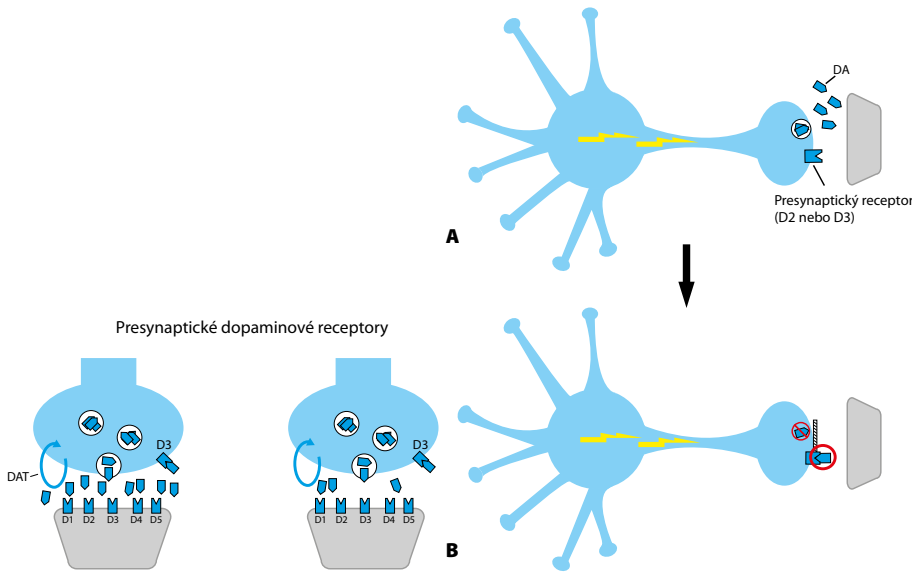


Možnosti léčby pacientů s duální diagnózou

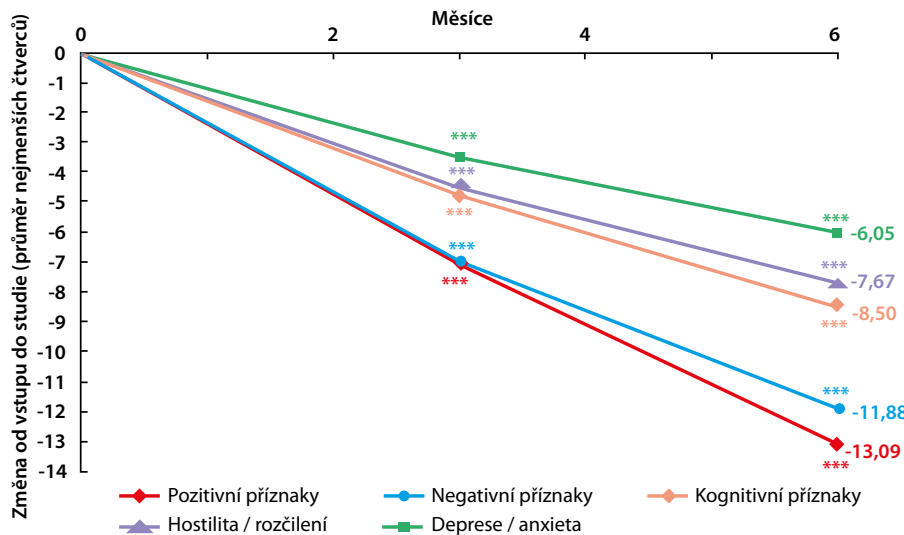
U pacientů s duální diagnózou jsou první terapeutickou úvahou antipsychotika. Antipsychotika jsou indikována pro léčbu schizofrenie a jejich úloha spočívá ve zmírnění psychotických příznaků. SUD i schizofrenie jsou spojeny se změnami v dopaminergní transmissi, a jelikož antipsychotika často ovlivňují dopaminergní transmissi, mohou mít vliv i na závažnost SUD. Klasická antipsychotika s antagonistickými účinky na D2 receptory nejsou pro pacienty s duální poruchou vhodná, protože zhoršují dysfunkci mezolimbické dráhy. Příznivý efekt vykazují podle klinických studií antipsychotika 2. generace (21).

Různá doporučení pro léčbu duální poruchy (včetně doporučení Psychiatrické společnosti ČLS JEP) uvádí v rámci farmakoterapie dlouhodobě působící antipsychotika, klozapin, atypická antipsychotika. K dispozici jsou i novější práce. Konsensus publikovaný v roce 2022, který vychází z analýzy 41 publikací, kde se analyzované studie týkají mnoha návykových látek, viz tabulka 1 v citované práci, uvádí, že jako nejvhodnější léčba se jeví parciální agonisté (22). Konsensus panelu 11 psychiatrů z Německa, Řecka, Itálie, Norska, Portugalska, Španělska, Švédska a Švýcarska pub-

Obr. 5. A) D3 receptor je senzitivnější k nízké koncentraci dopaminu než D2 receptor; B) vazba na presynaptický receptor D2 nebo D3 blokuje další vylučování dopaminu (15)



Obr. 6. Zlepšení závažnosti symptomů schizofrenie a snížení užívání kanabису hodnoceno na škále PANSS (25)



Tab. 1. Změna podílu se zneužíváním jednotlivých návykových látek (25)

	Na začátku léčby (n = 58)	Na konci léčby (n = 58)
Tabák	30 (51,7 %)	32 (55,2 %)
Alkohol	16 (27,6 %)	6 (10,3 %)
Kofein	3 (5,2 %)	1 (1,7 %)
Konopí	48 (82,8 %)	28 (48,3 %)
Halucinogeny	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)
Heroin	2 (3,4 %)	3 (5,2 %)
Sedativa	3 (5,2 %)	2 (3,4 %)
Kokain	9 (15,5 %)	1 (1,7 %)

likovaný v roce 2024 doporučuje podávat u duální poruchy antipsychotika s anticravingovým účinkem bez sedativního působení (23).

Parciální agonisté zahrnují aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin. Tyto látky se liší v řadě parametrů z hlediska mechanismu účinku i klinického působení.

U pacientů s duální poruchou je třeba působit na primární negativní příznaky. Pacienti musí být schopni absolvovat program pro léčbu závislosti. Pacient s převažujícími primárními negativními příznaky toho není schopen. Podle doporučení Psychiatrické společnosti ČLS JEP je u pacientů s převažujícími negativními příznaky první volbou

kariprazin, ve 2. linii nízká dávka amisulpridu, dále olanzapin (24). Šestiměsíční observační studie španělských a maďarských autorů zahrnující 58 pacientů s duální poruchou sledovala psychopatologii i abúzus návykových látek po převedení na kariprazin. Zjištěn byl významný pokles skóre pozitivních i negativních symptomů, kognitivních symptomů, hostility, deprese/anxiety a současně snížení užívání konopí, alkoholu a kokainu (Obr. 6) (25).

O zařazení kariprazinu do léčby je možné uvažovat již při propuštění pacienta z hospitalizace pro akutní epizodu. Pro jeho použití i u nespolupracujících nemocných hovoří dlouhý biologický poločas metabolitu kariprazinu (až 4 týdny po vysazení dosahuje dostatečné plazmatické hladiny). Vhodný je u pacientů s negativními příznaky, s metabolickým syndromem a s afektivními příznaky. Rychlá titrace kariprazinu (se zvyšováním dávky po 1 dni) je namíste v akutní fázi, pomalá titrace je preferovaná z důvodu eliminace nežádoucích účinků, zejm. akatizie. V akutní léčbě je možné kariprazin kombinovat s antipsychotiky s jiným receptorovým působením. Nástup účinku léčby lze očekávat v řádu týdnů ohledně pozitivních příznaků a v řádu měsíců ohledně příznaků negativních.

Závěr

Kariprazin má unikátní receptorový profil s vysokou afinitou k D3 receptorům, dlouhý biologický poločas, dobrou snášenlivost a účinnost na primární negativní příznaky.

Využití kariprazinu v klinické praxi – kazuistická sdělení

MUDr. Mgr. Barbora Kohútová, Ph.D.
Zdraví BMK, s. r. o., Brandýs nad Labem
SANIMA BMK, s. r. o., Poliklinika Prosek
Národní ústav duševního zdraví, Klecany,
Klinika psychiatrie a lékařské psychologie,
3. LF UK, Praha

Pojem zotavení v léčbě schizofrenie

Schizofrenie je chronické doživotní onemocnění. Léčba schizofrenie je dlouhodobý proces, který lze označit za „celoživotní cestu“. Namísto pojmu úzdrava, která v klasickém pojetí znamená remisi symptomů (pozitivních i negativních příznaků, úzkosti, afektivních příznaků a kognitivní dysfunkce), se dnes zavádí do praxe

INZERCE

termín „zotavení“, který zahrnuje i psychosociální stránku zdraví pacienta. Takový přístup vyžaduje tvorbu individuálního terapeutického plánu zotavení pacienta s důrazem na jeho potřeby, přání, spokojenost, samostatnost a kompetence, a to i přes znevýhodnění jeho onemocněním.

Model velmi dobře využitelný v klinické praxi definuje tři pilíře zotavení:

- míru psychopatologie, tj. zmírnění symptomů, dosažení remise, které může hodnotit objektivně lékař např. pomocí škály PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale),
- sociální a pracovní fungování, které může objektivně posoudit lékař/psycholog s využitím škály GAF (Global Assessment of Functioning),
- kvalitu života, kterou musí subjektivně hodnotit pacient, např. pomocí škály QoLS (The Quality of Life Scale).

Pomocí těchto pilířů lze v praxi posoudit vývoj onemocnění.

Časně zotavení u schizofrenie (do 24 měsíců) ve všech třech pilířích dosahuje podle nedávné práce 29 % pacientů. Obrázek 7 ukazuje, že někteří pacienti dosahují zlepšení jen v jednom či dvou z těchto pilířů. U některých nemocných může dojít ke zmírnění objektivně hodnotitelných symptomů, ale přesto není dosaženo funkční remise a dobré kvality života, anebo naopak, u některých pacientů dojde k funkčnímu zotavení, aniž by se zmírnily objektivní příznaky (26).

Kariprazin v praxi

V léčbě schizofrenie se v klinické praxi často využívají kombinace antipsychotik. Důvodem je nedostatečná terapeutická odpověď, reziduální symptomy, horší snášenlivost léčby, nežádoucí účinky, zvýšení tělesné hmotnosti a poruchy glukózového metabolismu anebo nedostatečné psychosociální fungování.

Také kariprazin je předepisován v kombinaci s dalšími antipsychotiky. Při racionální kombinaci se využívá potenciace efektu léčby dosažitelná díky rozdílným receptorovým profilům. Při přidání kariprazinu do kombinace je vhodný překryv plných dávek a následně pozvolné snížení dávky původního antipsychotika, případně převod na monoterapii. Kariprazin je velmi vhodné kombinovat s klozapinem, olanzapinem, kvetiapiinem (skupina MARTA), kdy by měl překryv plné dávky obou antipsychotik trvat tři týdny. Středně vhod-

né kombinace zahrnují risperidon či haloperidol, méně vhodná je kombinace s aripiprazolem či brexpiprazolem. Při těchto kombinacích je doporučen překryv plných dávek obou antipsychotik jeden týden.

Kariprazin má v ČR v současné době jedinou indikaci schválenou EMA v roce 2017, kterou je léčba schizofrenie u dospělých pacientů. Účinnost kariprazinu na pozitivní a negativní příznaky schizofrenie, absence sedace a snížení bažení (cravigu) po návykové látce (23, 25) může být další možností u pacientů s duální diagnózou, která je velmi častým problémem u osob se schizofrenií.

Kazuistiky

Kazuistika 1 – mladý muž s derealizací, abúzem alkoholu a drog

Prvním pacientem je 29letý svobodný muž, který se léčí pro psychiatrické onemocnění od roku 2021. Je tělesně zdravý, somatickou medicínou neužívá, magnetická rezonance mozku provedená v září 2021 byla v normě. Žije s rodiči v domě, nemá partnerský vztah. V rodinné anamnéze byla zjištěna schizofrenie u bratra babičky a jeho syna.

Pacient vystudoval SPŠ dopravní, maturoval v roce 2015. V roce 2018 studoval v USA, kde experimentoval s halucinogeny a užíval konopí.

V roce 2021, první návštěva psychiatra, stěžoval si, že slyší hlasy a má halucinace, nevěděl, jak s tím pracovat. Měl předepsán risperidon 4 mg/den, který vedl pouze k mírnému zlepšení, přetrvávaly auditivní halucinace. Po převedení na olanzapin 15 mg/den sluchové halucinace ustoupily, pro útlum a depresivitu byla dávka snížena na 10 mg/den a byl přidán escitalopram, který byl postupně titrován na dávku 20 mg/den. Pro zhoršení pozitivních symptomů byla v prosinci 2021 medikace nastavena na olanzapin 15 mg/den + escitalopram 20 mg/den. Funkční postižení bylo závažné, onemocnění bylo klasifikováno jako dlouhodobé, s deficitem kognitivních funkcí a negativní symptomatikou.

Pacient opakovaně dochází do denního stacionáře, popisuje pocity derealizace. Bylo zaznamenáno škodlivé užívání alkoholu se zvýšením jaterních testů a v červenci 2023 byl ke stávající medikaci přidán kariprazin v dávce 1,5 mg. Postupně bylo dosaženo dobrého efektu – došlo ke snížení frekvence i intenzity „derealizací“ a k projasnění původně bezvýrazné

nálady. V listopadu 2023 pacient nastoupil do chráněného zaměstnání na poloviční úvazek jako obchodní zástupce reklamní firmy, výrazně se snížila i konzumace alkoholu.

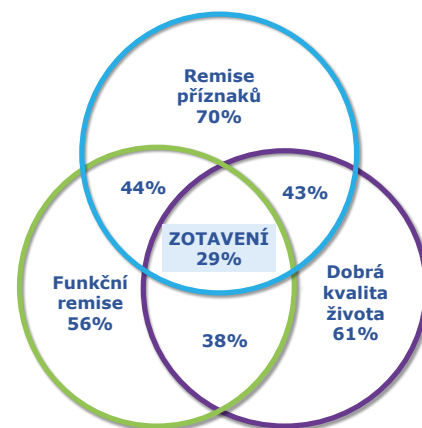
Na kontrole v říjnu 2023 byl ale zjištěn váhový přírůstek 20 kg za poslední 3 roky (178 cm, 105 kg) při medikaci escitalopram 20 mg + olanzapin 15 mg + kariprazin 1,5 mg. Přítomna byla intermitentně epizodicky nejistota, až prchavě difúzní paranoidita, bez poruch vnímání či formované bludné produkce. Bylo rozhodnuto navýšit dávku kariprazinu a snížit dávku olanzapinu. V lednu 2024 zahrnovala medikace escitalopram 20 mg + olanzapin 10 mg + kariprazin 3 mg.

V květnu 2024 byl zjištěn pokles tělesné hmotnosti o 9 kg. Pacient byl celkově jistější, přetrvávala intermitentní epizodická nejistota, ovšem mírnější frekvence i intenzity, odezněla epizodická difúzní paranoidita. Medikace byla dále upravena na escitalopram 20 mg + kariprazin 4,5 mg (navýšení) + olanzapin 2,5 mg (snížení). Následný pokus o vysazení olanzapinu byl spojen s nespavostí, pacient se vrátil k dávce 5 mg.

Negativní symptomy se subjektivně i objektivně při léčbě kariprazinem zmírnily. Nasazen byl pregabalin.

Tato terapie vedla k dobrému efektu, v prosinci 2024 byl pacient stabilní, poprvé bez epizod úzkosti a derealizace, což vnímal jako velkou úlevu. Medikace zahrnovala escitalopram 20 mg + olanzapin 5 mg + pregabalin 300 mg + kariprazin 4,5 mg. Váhový úbytek přetrvával. Z návykových látek pacient uváděl pouze kouření 10 cigaret týdně. V posledních 4 měsících roku 2024 popsal úplnou abstinenci alkoholu, došlo

Obr. 7. Časně zotavení u schizofrenie (do 24 měsíců) ve 3 pilířích zotavení (26)



i k poklesu jaterních testů. THC užil naposledy jednorázově v prosinci 2021.

Kazuistika 2 – mladý muž s imperativními sluchovými halucinacemi a abúzem marihuany

Druhým pacientem je 24letý svobodný muž léčený na psychiatrii od roku 2019 pro duální diagnózu paranoidní schizofrenie a závislosti na kanabinoidech.

Na podzim 2019 byl poprvé hospitalizován na psychiatrii, protože byl zcela zahlcen hlasy, které ho nabádaly k ublížení na zdraví svým blízkým, nedodržel denní režim, pouze hrál počítačové hry, užíval marihuanu a bojoval s hlasy. Úlevu mu přinášel klonazepam, který ale nadužíval. Stav se podařilo částečně stabilizovat.

V červenci 2020 byl převzat do ambulantní péče na medikaci olanzapin 15 mg/den tbl. p. o. + amisulpirid 500 mg/den tbl. p. o. + sertralin 50 mg/den tbl. p. o. + klonazepam 1 mg jednorázově při hlasech, nejvýše 3x denně. Pacient popisoval každodenní hlas (i víckrát denně) nabádající ho, aby ublížil rodině. Objektivně byl lucidní, kompletně orientovaný, klidný, psychomotorické tempo bylo zpomalené, myšlení chudší, emotivita oploštělá.

Od září 2021 bylo zahájeno snižování medikace, v březnu 2022 pacient užíval olanzapin 5 mg + amisulpirid 400 mg + sertralin 50 mg. Klonazepam užíval 3–4x denně. Při výšce 185 cm ale vážil 110 kg, přetrvávaly pozitivní i negativní symptomy. Bylo zahájeno převedení amisulpiridu na kariprazin. Ponechán byl olanzapin 5 mg na noc + sertralin 50 mg a klonazepam 1 mg. Kariprazin byl titrován do dávky 4,5 mg/den, amisulpirid byl ponechán v dávce 400 mg/den, přičemž překryv plných dávek byl 1 týden. Poté byla dávka amisulpiridu snížena 2. týden na 200 mg/den, 3. týden na 100 mg/den, následně byl amisulpirid zcela vysazen. V červnu 2022 byl vysazen i olanzapin a pacient nadále užíval kombinaci kariprazin 4,5 mg + sertralin 50 mg.

Klinický stav pacienta se zlepšil, patrná byla větší radost ze života, našel si zaměstnání, zlepšilo se psychomotorické tempo i emotivita, přetrvávaly epizodicky auditivní imperativní halucinace bez vlivu na chování, ovšem se sníženou frekvencí, klonazepam užíval nejvýše 1x denně. V době kontroly v září 2022 užíval dále kariprazin 4,5 mg + sertralin 50 mg.

V říjnu 2023 klesla tělesná hmotnost pacienta na 93 kg, zcela přestal kouřit marihuanu. Vymizely extrapyramidové symptomy. Přetrvávaly auditivní imperativní halucinace stejné frekvence, ale významně mírnější intenzity, stále bez vlivu na chování. V té době užíval kariprazin 6 mg + olanzapin 2,5 mg na noc + sertralin 50 mg. Klonazepam již neužíval.

Při kontrole v prosinci 2024 byla váha stabilní (96 kg). Pacient stále pracoval 3 dny v týdnu, byl schopen dodržovat denní režim, návykové látky neužíval, pouze kouřil 10 cigaret denně. Pokračuje v medikaci kariprazin 4,5 mg/d + sertralin 50 mg + olanzapin 5 mg na noc. Klonazepam již vůbec neužívá.

Kazuistika 3 – muž s paranoidní schizofrenií, gamblingem, silným kouřením a užíváním marihuany

Podobný je případ 31letého muže bez zaměstnání, žijícího s rodiči, který byl poprvé na psychiatrii hospitalizován v 15 letech pro psychotickou ataku a následně dlouhodobě léčen olanzapinem. V anamnéze měl kouření marihuany (ve věku 15–16 let).

Naposledy byl hospitalizován v listopadu 2022 pro zhoršující se paranoiditu a cenestopatické halucinace (praskání v hlavě) v předchozích 2–3 měsících. Během hospitalizace byla léčba převedena na paliperidon LAI (150 mg a 100 mg) + risperidon 2 mg tbl. p. o.

Pro přetrvávající cenestopatické halucinace byl risperidon převeden na olanzapin 10 mg tbl. p. o., ponechán byl paliperidon LAI (100 mg každé 4 týdny).

Na kontrole v dubnu 2023 uváděl pacient znovu se objevující praskání v hlavě. Navýšení olanzapinu vedlo vždy jen k přechodnému zlepšení. V klinickém obraze dominovaly negativní symptomy a kognitivní deficit. Pacient potřeboval stálý dohled.

Doporučena byla hospitalizace k upřesnění diagnostiky a nastavení farmakoterapie, která proběhla v květnu až červnu 2023. Po převedení na klopazepin 125 mg na noc a přidání kariprazinu 1,5 mg ráno se stav pacienta zlepšil. Vymizely cenestopatické halucinace, v klinickém obraze dominovala negativní symptomatika, plošší emotivita a kognitivní deficit.

Na kontrole v červnu 2024 zahrnovala medikace klopazepin 150 mg + kariprazin 3 mg. Bylo patrné zlepšení klinického stavu, pacient byl bez

výraznější úzkosti, již mohl zůstat bez dohledu. Došlo také ke snížení tělesné hmotnosti, při výšce 170 cm měl pacient 75 kg namísto 86 kg v roce 2022.

Ke zvážení je nyní výhledově navýšení dávky kariprazinu a snížení klopazepinu. Pokud se týká abúzu, pacient kouří 10–12 cigaret denně, což znamená výrazné snížení oproti předchozímu stavu, THC užil naposledy v roce 2021, z alkoholu pije občas pivo, problémy s gamblingem měl naposledy v roce 2021.

Kazuistika 4 – žena se schizofrenií, medikací navozeným útlumem a nárůstem tělesné hmotnosti

Dvaatřicetiletá žena, psychiatricky léčená od roku 2018. Svobodná, bez partnerského vztahu, žije ve vlastním bytě, ale s péčí o byt jí pomáhá matka. V roce 2018 měla plně vyjádřenou intrapsychickou halucinaci a pocity ovlivňování, které se po stabilizaci stavu objevovaly již jen epizodicky. Od roku 2021 pracuje v centru duševního zdraví jako peer konzultant.

V průběhu roku 2022 došlo opakovaně k zaskolísání stavu. Ambulantně byla postupně navyšována dávka kvetiapiinu, vždy s efektem, ale až na dávku 900 mg/den, v kombinaci s lamotriginem (pro afektivní symptomatiku v minulosti). V lednu 2023 byla medikace převedena na klopazepin 200 mg/den + lamotrigin 350 mg/den.

V dubnu 2023 byl zjištěn pokračující nárůst tělesné hmotnosti, váha byla již 99 kg při výšce 168 cm. Navržena byla kontrola tělesné hmotnosti. V říjnu v roce 2023 byla snížena dávka klopazepinu na 150 mg/den. Tělesná hmotnost opět stoupla na 100,7 kg. Nasazen byl kariprazin 1,5 mg s doporučením snížit dávku klopazepinu na 125 mg po 4 týdnech.

V březnu pacientka uváděla zmírnění útlumu, pozitivní symptomatika byla stále v remisi, nálada v normě, pacientka velmi dobře spolupracovala. Váhu se podařilo snížit na 94 kg (pokles o 7 kg za 4 měsíce). V medikaci byl ponechán lamotrigin 350 mg, navýšen byl kariprazin na 3 mg a snížen klopazepin.

Na kontrole v prosinci 2024 byla pacientka lucidní, orientovaná, klidná, normoformická, v remisi pozitivní psychotické symptomatiky, spolupracující. Náladu měla v normě. Váha se stabilizovala na 90–91 kg. Medikace nyní zahrnuje lamotrigin 350 mg + klopazepin 125 mg + kariprazin 3 mg.

Závěr

Kariprazin má příznivý vliv na celkové příznaky schizofrenie prokázány jak v klinických studiích, tak pozorovaný v reálné praxi. Významně zlepšuje

psychosociální fungování pacienta, a umožňuje tak návrat k běžnému fungování. Recentní studie poukazují i na příznivý účinek kariprazinu na zmírnění četnosti užívání návykových látek. Vhodně zvolená

kombinace antipsychotik může vést k potenciaci efektu léčby a zmírnění nežádoucích účinků (např. metabolických). Kariprazin je nově k dispozici i v rozpustné formě ve všech lékových silách.

LITERATURA

1. Khokhar JY, Dwiell LL, Henricks AM, et al. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophr Res.* 2018 Apr;194:78-85.
2. Alsuhaibani R, Smith DC, Lowrie R, et al. Scope, quality and inclusivity of international clinical guidelines on mental health and substance abuse in relation to dual diagnosis, social and community outcomes: a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2021 Apr 23;21(1):209.
3. Hernández-Huerta D, Morillo-González J. Dopamine D3 partial agonists in the treatment of psychosis and substance use disorder comorbidity: a pharmacological alternative to consider? *CNS Spectr.* 2021 Oct;26(5):444-445.
4. Ward HB, et al. Substance use disorders in schizophrenia: Prevalence, etiology, biomarkers, and treatment. *Pers. Med.* July–August 2023;39-40:100106.
5. Nathan R, Lewis E. Assessment of coexisting psychosis and substance misuse: complexities, challenges and causality. *BJPsych Advances.* Jan 2021;(1)27:38-48.
6. Souza DC, DiForti M, Ganesh S, et al. Consensus paper of the WFSBP task force on cannabis, cannabinoids and psychosis. *World J Biol Psychiatry.* 2022 Dec;23(10):719-742.
7. Alsuhaibani R, Smith DC, Lowrie R, et al. Scope, quality and inclusivity of international clinical guidelines on mental health and substance abuse in relation to dual diagnosis, social and community outcomes: a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2021 Apr 23;21(1):209.
8. Starzer MSK, Hansen HG, Hjorthøj C, et al. Predictors of Mortality Following a Schizophrenia Spectrum Diagnosis: Evidence From the 20-Year Follow-up of the OPUS Randomized Controlled Trial. *Schizophr Bull.* 2023 Sep 7;49(5):1256-1268.
9. Thoma P, Daum I. Comorbid substance use disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013 Sep; 67(6):367-383.
10. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Prediction of Onset of Substance-Induced Psychotic Disorder and Its Progression to Schizophrenia in a Swedish National Sample. *Am J Psychiatry.* 2019 Sep 1;176(9):711-719.
11. Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *Am J Psychiatry.* 2018 Apr 1;175(4):343-350.
12. Levi L, Bar-Haim M, Winter-van Rossum I, et al. Cannabis Use and Symptomatic Relapse in First Episode Schizophrenia: Trigger or Consequence? Data From the OPTIMISE Study. *Schizophr Bull.* 2023 Jul 4; 49(4):903-913.
13. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, et al. Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. *Lancet Psychiatry.* 2016 Oct;3(10):947-953.
14. Agid, et al. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39:S373–S374
15. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021.
16. Boileau I, Payer D, Houle S, et al. Higher binding of the dopamine D3 receptor-preferring ligand [11C]-(+)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin in methamphetamine polydrug users: a positron emission tomography study. *J Neurosci.* 2012 Jan 25;32(4):1353-1359.
17. Zhan J, Jordan CJ, Bi GH, et al. Genetic deletion of the dopamine D3 receptor increases vulnerability to heroin in mice. *Neuropharmacology.* 2018 Oct;141:11-20.
18. Martinotti G, Chiappini S, Mosca A, et al. Atypical Antipsychotic Drugs in Dual Disorders: Current Evidence for Clinical Practice. *Curr Pharm Des.* 2022;28(27):2241-2259.
19. Galaj E, Newman AH, Xi ZX. Dopamine D3 receptor-based medication development for the treatment of opioid use disorder: Rationale, progress, and challenges. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Jul;114:38-52.
20. Grunze H. The role of the D3 dopamine receptor and its partial agonist cariprazine in patients with schizophrenia and substance use disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2023 Sep-Dec;24(18):1985-1992.
21. Machielsen M, Beduin AS, Dekker N, et al; Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. Differences in craving for cannabis between schizophrenia patients using risperidone, olanzapine or clozapine. *J Psychopharmacol.* 2012 Jan;26(1):189-195.
22. Martinotti G, Chiappini S, Mosca A, et al. Atypical Antipsychotic Drugs in Dual Disorders: Current Evidence for Clinical Practice. *Curr Pharm Des.* 2022;28(27):2241-2259.
23. Martinez-Raga J, Bajouco M, Kenzin D, et al. Dual disorder: does expert clinical experience support the rationale for cariprazine use? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024 Mar; 28(5):2095-2106.
24. Masopust J, Mohr P, Kopeček M. Antipsychotika v léčbě predominantních negativních příznaků schizofrenie: aktualizace doporučených postupů. *Psychiatrie.* 2020; 24(1):40–45.
25. Szymanski N, Vega P, Roncero C, et al. Cariprazine as a maintenance treatment in dual schizophrenia: a 6-month observational study in patients with schizophrenia and cannabis use disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2024 Sep 25.
26. Phahladira L, Luckhoff HK, Asmal L, et al. Early recovery in the first 24 months of treatment in first-episode schizophrenia-spectrum disorders. *NPJ Schizophr.* 2020 Jan 8;6(1):2.