

SCHIZOAFEKTÍVNA PORUCHA – MONOTERAPIA, ALEBO KOMBINOVANÁ LIEČBA?

MUDr. Ľubomíra Izáková, PhD.

Psychiatrická klinika LFUK a FNŠP, Bratislava

Schizoaferktívna porucha je častým a invalidizujúcim ochorením. Napriek tomu, farmakologická liečba tohto ochorenia nebola doteraz dostatočne preskúmaná. Hoci výsledky viacerých štúdií potvrdzujú účinnosť kombinovanej liečby na afektívne alebo negatívne symptómy schizoaferktívnej poruchy, výhodou sa zdá byť použitie atypických antipsychotík v monoterapii. V článku sa prezentuje prehľad terapeutických algoritmov používaných v liečbe schizoaferktívnej poruchy.

Kľúčové slová: schizoaferktívna porucha, monoterapia, kombinovaná liečba, antipsychotiká, antidepresíva.

SCHIZOAFFECTIVE DISORDER – MONOTHERAPY, OR COMBINED THERAPY?

Schizoaffective disorder is a common and disabling mental illness. Unfortunately, the pharmacological treatment of this disorder has not been studied adequately. While several studies demonstrate the effectiveness of combined treatment for affective or negative symptoms in schizoaffective disorder, the use of atypical antipsychotics as monotherapy represents an important advance. The article reviewed therapeutic algorithms used in the treatment of schizoaffective disorder.

Key words: schizoaffective disorder, monotherapy, combined therapy, antipsychotics, antidepressants.

Psychiat. pro Praxi, 2008; 9(2): 65–70

Úvod

Označenie schizoaferktívnej poruchy je v súčasných klasifikáciách vymedzené pre epizodicky prebiehajúce psychózy, v ktorých sa súčasne vyskytujú schizofrénne a afektívne príznaky. Napriek presne definovaným diagnostickým kritériám sa o existencii schizoaferktívnej poruchy dodnes vedú rozsiahle diskusie. Nejasnosti sa však nevyskytujú len v diagnostickej oblasti, ale aj v oblasti terapeutickej.

Autorstvo termínu schizoaferktívna porucha sa pripisuje Kasaninovi (29). V Európe sa pre tento klinický obraz používal termín „zmiešaná psychóza“. Presnejšie diagnostické kritériá pre schizoaferktívnu poruchu poskytla až DSM-III klasifikácia (11). V desiatej revízii Medzinárodnej klasifikácie chorôb (43) má schizoaferktívna porucha samostatné miesto v skupine schizofrénnych porúch, ide o kódové označenie F-25 s tromi hlavnými podtypmi (manický, depresívny, zmiešaný). V americkej klasifikácii chorôb DSM-IV (9) má táto skupina na osi I kódové označenie 295,7, s dvomi podtypmi (bipolárnym a depresívnym). Ročná incidencia schizoaferktívnej poruchy sa uvádza v rozmedzí 0,3–7,5 na 100 000 obyvateľov, resp. 0,25% výskytu schizofrénie (3, 28, 38). Prognóza schizoaferktívnej poruchy je obvykle priaznivejšia ako pri schizofrénii, ale menej priaznivá v porovnaní s afektívnou poruchou (34). Keďže z hľadiska terapeutického ovplyvnenia, a teda aj prognózy ochorenia, predstavuje depresívny typ schizoaferktívnej poruchy najnepriaznivejší variant (14, 39), v predkladanom článku je mu venovaný väčší priestor.

Prehľad farmakoterapeutických postupov v liečbe schizoaferktívnej poruchy

Štúdií osobitne zameraných na farmakoterapiu schizoaferktívnej poruchy je v literatúre len obme-

dzený počet. Navyše mnohé z nich majú významné obmedzenia. Často sú do nich zaraďované len malé počty pacientov, čo súvisí so spomenutou diagnostickou nejednoznačnosťou. Ďalšou príčinou je skutočnosť, že štúdie hodnotiace účinnosť nových antipsychotík, do ktorých sú pacienti so schizoaferktívnou poruchou zaraďovaní spolu s pacientmi so schizofréniou, hodnotia najmä antipsychotický účinok terapie a nie účinok na afektívne symptómy. Pacienti so schizoaferktívnou poruchou na dosiahnutie optimálneho terapeutického efektu vyžadujú psychofarmakologickú liečbu, ktorá adekvátne ovplyvní obidve súčasti poruchy, teda schizofrénický aj afektívny komponent.

K hlavným prostriedkom liečby schizoaferktívnej poruchy patria psychofarmaká, predovšetkým anti-

psychotiká. Klinická prax dokumentuje, že jedným z najčastejších terapeutických postupov, vzhľadom na prítomnosť príznakov zo schizofrénického a afektívneho okruhu, je však kombinovaná farmakoterapia (10, 15, 60).

Akútna fáza liečby schizoaferktívnej poruchy Monoterapia klasickými antipsychotikami

Zlepšenie schizofrénickej aj depresívnej symptomatiky pri monoterapii klasickými antipsychotikami opísali viacerí autori (5, 12, 26). Problémom však zostáva nedostatočné ovplyvnenie depresívnej symptomatiky, resp. depresogénny účinok klasických antipsychotík a nepriaznivý profil NÚ.

Tabuľka 1. Prehľad štúdií kombinovanej liečby akútnej fázy liečby schizoaferktívnej poruchy

Typ medikácie	Typ štúdie	Počet pacientov	Trvanie liečby (d)	Výsledky	Autori
CHLP vs AMI vs CHLP + AMI	otvorená	36 SAP-D	30	nesignifikančný výsledok	Brockington a kol. (6)
AMI, DES vs PLA	zaslepená	58 SAP-D	28	AD < PLA schizofrénické a depresívne príznaky	Kramer a kol. (35)
PRF + AMI vs PRF + PLA	zaslepená	35 SAP-D	120	AD > PLA depresívne príznaky AD < PLA schizofrénické príznaky	Prusoff a kol. (50)
FLP + DES vs FLP + PLA	zaslepená	57 SCH, SAP	42	FLP + DES > FLP + PLA u žien	Hogarty a kol. (23)
FLP + IMI vs FLP + PLA	zaslepená	33 SCH, SAP	42	FLP + IMI > FLP + PLA	Siris a kol. (54)
klasické NL + FLU vs klasické NL	otvorená	9 SCH, SAP	42	klasické NL + FLU > klasické NL	Goff a kol. (17)

SAP schizoaferktívna porucha
SAP-D schizoaferktívna porucha, depresívny typ
SCH schizofrénia
d dni
CHLP chlórpromazín
AMI amitriptylín
DES desipramín
IMI imipramín

FLU fluoxetín
HAL haloperidol
PRF perfenazín
FLP flufenazín
NL antipsychotikum
AD antidepresívum
PLA placebo

Tabuľka 2. Prehľad štúdií akútnej fázy liečby schizoafektívnej poruchy atypickými antipsychotikami

Antipsychotikum	Typ štúdie	Počet pacientov	Trvanie liečby	Výsledky	Autori
Klozapín	retrospektívna	25 SAP-D, MD	2 t	redukcia príznakov	McElroy a kol. (42)
	retrospektívna	81 SAP-D, MD	3 d	redukcia príznakov	Banov a kol. (4)
	dvojito zaslepená	110 SCH, SAP	12 t	KLO = OLA = HAL psychotické príznaky KLO > OLA > HAL agresia	Krakowski a kol. (35)
Risperidón	otvorená	3 SAP-MD	6 t	redukcia príznakov	Hillert a kol. (21)
	otvorená	8 SAP-D, MD	24 t	SAP-D – pozitívny efekt SAP-M – negatívny efekt	Dwight a kol. (13)
	dvojito zaslepená	46 SAP-D	6 t	RIS = HAL + AMI	Müller-Siecheneder a kol. (46)
	retrospektívna	81 SAP-D, MD	2 t	SAP-D – 87% zlepšenie SAP-MD – 56% zlepšenie	Keck a kol. (30)
	dvojito zaslepená	62 SAP-D, MD	6 t	RIS = HAL schizofrenické príznaky RIS > HAL depresívne príznaky	Janicak a kol. (25)
	dvojito zaslepená	377 SCH, SAP	8 t	RIS > OLA schizofrenické a depresívne príznaky	Conley a Mahmoud (8)
	otvorená	52 SAP-D	12 t	RIS > HAL + SER schizofrenické príznaky RIS = HAL + SER depresívne príznaky	Izákova (24)
Olanzapín	dvojito zaslepená	73 SAP-D, MD	6 t	OLA > HAL	Tohen a kol. (56)
	dvojito zaslepená	300 SAP-D, MD	6 t	OLA > HAL	Tollefson a kol. (57)
	dvojito zaslepená	300 SAP	8 t	OLA > HAL	Tran a kol. (58)
Quetiapín	otvorená	20 SAP, BAP	12 t	redukcia príznakov	Sajatovic a kol. (51)
Sertindol	otvorená	402	2 m	redukcia príznakov	Hirschfeld (22)
Ziprazidón				ZIP = HAL	
	dvojito zaslepená	90 SCH, SAP	4 t	ZIP > PLA	Goff a kol. (18)
	dvojito zaslepená	300 SCH, SAP	4–6 t	ZIP > PLA	Guansekara a kol. (20)
	dvojito zaslepená	115 SAP	4–6 t	ZIP = RIS ZIP > RIS nežiaduce účinky	Keck a kol. (31)
	dvojito zaslepená	296 SCH, SAP	8 t	ZIP = OLA schizofrenické a depresívne príznaky	Addington a kol. (1)
Aripiprazol	dvojito zaslepená	269 SCH, SAP	6 t	ARI = HAL ARI > PLA nežiaduce účinky	Simpson a kol. (53)
	dvojito zaslepená	414 SCH, SAP	4 t	ARI = HAL hostilita	Kane a kol. (27)
	dvojito zaslepená	1476 SCH, SAP	4 t	ARI = HAL pozitívne príznaky ARI > PLA negatívne príznaky, nežiaduce účinky	Volavka a kol. (61)
	dvojito zaslepená	404 SCH, SAP	4 t		Potkin a kol. (48)
SAP	schizoafektívna porucha			AMI	amitriptylín
SAP-D	schizoafektívna porucha, depresívny typ			SER	sertralín
SAP-M	schizoafektívna porucha, manický typ			OLA	olanzapín
SAP-MD	schizoafektívna porucha, bipolárny typ			ZIP	ziprazidón
SCH	schizofrénia			ARI	aripiprazol
BAP	bipolárna afektívna porucha			d	dni
KLO	klozapín			t	týždne
RIS	risperidón			m	mesiace
HAL	haloperidol				

Kombinovaná farmakoterapia (antipsychotikum + antidepresívum)

Význam kombinácie antipsychotika s antidepresívom v liečbe schizoafektívnej poruchy overovali viaceré štúdie (tabuľka 1). Podľa prehľadu Levinsona a kol. (37) žiadna z kontrolovaných štúdií neprišla jednoznačné potvrdenie jej výhod. Išlo o porovnanie klasických antidepresív a antipsychotík. Brockington a kol. (6) nezistili štatisticky významný

rozdiel efektu monoterapie chlórpromazínom/amitriptylínom a kombinácie uvedených liečiv. Kramer a kol. (36) v placebom kontrolovanej štúdií zistili významnejšie zlepšenie psychotických symptómov pri liečbe haloperidolom v porovnaní s kombináciou haloperidolu a amitriptylínu, resp. desipramínu.

Význam antidepresív v tejto indikácii potvrdili Prusoff a kol. (50), ktorí v placebom kontrolovanej štúdií zaznamenali významné zlepšenie depresív-

nej symptomatiky u pacientov liečených kombináciou amitriptylínu a perfenazínu. Nepotvrdili vyššiu účinnosť na schizofrenickú symptomatiku. Signifikantné zlepšenie schizofrenickej i afektívnej symptomatiky po kombinovanej liečbe klasickým antipsychotikom a antidepresívom (len u žien) zaznamenali v štúdií Hogarty a kol. (23).

Kombinovaná farmakoterapia má teda svoje miesto aj v súčasných algoritmoch liečby schizoafektívnej poruchy. Siris a kol. (54) hodnotili farmakoterapeutické ovplyvnenie depresívnej symptomatiky u pacientov s postpsychotickou depresiou a schizoafektívnou poruchou, ktorí iba čiastočne odpovedali na monoterapiu klasickým antipsychotikom. Pri použití kombinácie klasického antipsychotika s imipramínom došlo k významnému zlepšeniu afektívnych príznakov. Účinnosť kombinácie antipsychotika s antidepresívami zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI), ako sú fluoxetín a fluvoxamín, sledovali Goff a kol. (17). Pri liečbe pacientov so schizoafektívnou poruchou potvrdili významne vyššiu účinnosť kombinácie antipsychotika s antidepresívom zo skupiny SSRI.

Klinická skúsenosť, že tricyklické antidepresíva môžu zhoršiť priebeh schizoafektívnej poruchy v zmysle prejavu sa NÚ, resp. zvýraznenia schizofrenickej symptomatiky, vedie k veľkej opatrnosti pri ich indikácii. Pozitívny účinok možno očakávať pri liečbe novými serotoninergnými antidepresívami (40). Kontrolované štúdie s použitím antidepresív zo skupiny SSRI a duálnych antidepresív v indikácii schizoafektívnej poruchy nie sú dostupné.

Atypické antipsychotiká v akútnej fáze liečby

Nádejnými v liečbe schizoafektívnej poruchy sa zdajú byť atypické antipsychotiká, ktoré disponujú okrem širšieho spektra terapeutických účinkov aj bezpečnejším profilom NÚ (tabuľka 2).

Klozapín. Odpoveď pacientov na liečbu klozapínom v rôznych diagnostických kategóriách psychotických ochorení sa hodnotila v dvoch retrospektívnych štúdiách, pričom najvýraznejšia redukcia príznakov sa zaznamenala práve u schizoafektívnej poruchy (4, 42). Naber a Hippus (47) u pacientov s depresívnym a bipolárnym typom schizoafektívnej poruchy po podávaní klozapínu zistili pokles CGI u 65 % pacientov. Krakowski a kol. (35) porovnávali antipsychotický a antiagresívny účinok klozapínu, olanzapínu a haloperidolu u 110 pacientov so schizofrénou a schizoafektívnou poruchou. V antipsychotickej indikácii sa všetky tri antipsychotiká javili ako zhodne účinné. Publikované štúdie hodnotiace účinnosť klozapínu v liečbe schizoafektívnej poruchy majú niekoľko metodologických obmedzení (nezaslepené, nekontrolované, retrospektívne štúdie, nízky

počet pacientov, diagnostická nejednoznačnosť). Napriek tomu na základe predbežných výsledkov možno konštatovať, že klopazín disponuje výrazným antipsychotickým a tymoleptickým účinkom.

Risperidón. Hillert a kol. (21) liečili risperidónom pacientov s psychotickou depresiou a pacientov s depresívnym typom schizoafektívnej poruchy. Zaznamenala sa významná redukcia depresívnych aj psychotických príznakov. Faktormi limitujúcimi validitu výsledkov sú nízky počet pacientov a nezasepenosť štúdie. Výrazný antidepresívny účinok risperidónu u pacientov so schizoafektívnu poruchou zistili vo svojej práci Dwight a kol. (13). Upozornili na vyššie riziko exacerbácie, resp. prešmyku do mánie, u pacientov s bipolárnym typom schizoafektívnej poruchy. Müller-Siecheneder a kol. (46) v dvojito zaslepenej kontrolovanej štúdii u pacientov s depresívnym typom schizoafektívnej poruchy nezaznamenali významný rozdiel pri liečbe risperidónom v porovnaní s kombináciou haloperidolu a amitriptylínu. Ďalšie údaje o účinnosti risperidónu sa získali z retrospektívnej štúdie Kecka a kol. (30). Pacienti boli liečení v podmienkach hospitalizácie minimálne po dobu dvoch týždňov. Štúdie sa zúčastnili pacienti so schizoafektívnu poruchou, ktorí nedostatočne odpovedali na liečbu klasickými antipsychotikami. 52 % pacientov s bipolárnym typom a 87 % s depresívnym typom schizoafektívnej poruchy odpovedalo na liečbu risperidónom. Pričom 29 % pacientov s bipolárnym typom schizoafektívnej poruchy užívalo kombináciu risperidónu a antiepileptika, resp. antidepresíva. V tejto skupine sa zaznamenalo významnejšie zlepšenie symptomatiky v porovnaní s pacientmi liečenými risperidónom v monoterapii. Risperidón v monoterapii bol podávaný 22 % pacientom s depresívnym typom schizoafektívnej poruchy a 78 % pacientov užívalo kombináciu risperidónu s antidepresívom, resp. s antiepileptikom. Medzi jednotlivými skupinami pacientov s depresívnym typom schizoafektívnej poruchy sa nezistil významný rozdiel v odpovedi na liečbu. Porovnanie účinnosti a bezpečnosti liečby risperidónom a haloperidolom v liečbe schizoafektívnej poruchy dokumentuje prospektívna, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia Janicaka a kol. (25). Súbor tvorilo 62 pacientov so schizoafektívnu poruchou (29 pacientov s depresívnym typom a 33 s bipolárnym typom poruchy), ktorí boli liečení risperidónom verzus haloperidolom v troch psychiatrických centrách. Výsledky preukázali zhodnú účinnosť oboch liekov na schizofrenický komponent, ale vyššiu účinnosť risperidónu na depresívne príznaky. Signifikantne lepšiu účinnosť risperidónu a porovnateľnú bezpečnosť s olanzapínom v akútnej liečbe u 377 pacientov so schizofréniou a schizoafektívnu poruchou preukázali v dvojito zaslepenej, 8 týždňov trvajúcej štúdii aj

Conley a Mahmoud (8). Risperidón významnejšie ovplyvňoval nielen schizofrenickú, ale aj úzkostnú a depresívnu symptomatiku.

Olanzapín. V troch dvojito zaslepených štúdiách sa potvrdil výraznejší tymoleptický účinok olanzapínu v porovnaní s haloperidolom (56, 57, 58).

Quetiapín. Účinnosť a bezpečnosť quetiapínu u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (n = 10) a schizoafektívnu poruchou (n = 10) potvrdili v 12-týždňovej, prospektívnej otvorenej štúdii Sajatovic a kol. (51). Citrome a kol. (7) opísali antiagresívny účinok quetiapínu u pacientov so schizoafektívnu poruchou. Na príklade troch kazuistík Mishra a kol. (44) upozorňujú na možné riziko manifestácie elevovanej nálady pri podávaní quetiapínu pacientom s bipolárnym typom schizoafektívnej poruchy.

Sertindol. Účinnosť sertindolu v monoterapii alebo v kombinácii s valproátom v indikácii schizoafektívnej poruchy overil v otvorenej štúdii Hirschfeld (22).

Ziprazidón. Porovnateľnú účinnosť haloperidolu a ziprazidónu v akútnej liečbe 90 pacientov so schizofréniou a schizoafektívnu poruchou dokumentujú výsledky dvojito zaslepenej štúdie Goffa a kol. (18). Gunasekara a kol. (20) podávali pacientom s akútnou exacerbáciou schizofrénie a schizoafektívnej poruchy perorálny ziprazidón po dobu 4 až 6 týždňov. V porovnaní s placebom zaznamenali vyššiu účinnosť na pozitívne, negatívne aj depresívne príznaky. Účinnosť ziprazidónu u 115 hospitalizovaných pacientov so schizoafektívnu poruchou overili v multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii aj Keck a kol. (31). Addington a kol. (1) v dvojito zaslepenej randomizovanej štúdii podávali počas 8 týždňov pacientom s akútnou exacerbáciou schizofrénie a schizoafektívnej poruchy ziprazidón (n = 149) a risperidón (n = 147). Zaznamenali porovnateľnú účinnosť oboch liekov, avšak u pacientov liečených ziprazidónom sa vyskytlo menej NÚ. Liečbu ziprazidónom a olanzapínom v akútnej fáze schizofrénie a schizoafektívnej poruchy porovnávali Simpson a kol. (53). Zistili porovnateľnú účinnosť na schizofrenické aj depresívne príznaky. Z hľadiska bezpečnosti sa okrem nepriaznivých metabolických účinkov olanzapínu nezaznamenali významnejšie rozdiely.

Aripiprazol. Kane a kol. (27) preukázali zhodnú účinnosť aripiprazolu a haloperidolu u 414 pacientov so schizofréniou a schizoafektívnu poruchou v 4-týždňovej, dvojito zaslepenej, randomizovanej, multicentrickej štúdii. Liečba aripiprazolom bola spojená s nižším výskytom NÚ. Analýzu piatich krátkotrvajúcich dvojito zaslepených štúdií, ktorá dokumentuje porovnateľnú účinnosť aripiprazolu a haloperidolu na hostilitu u 1476 pacientov so schizofréniou a schizoafektívnu poruchou, publikovali Volavka a kol. (61). V 4-týždňovej, dvojito zaslepenej,

multicentrickej štúdii porovnávali Potkin a kol. (48) účinnosť a bezpečnosť aripiprazolu a risperidónu. Do štúdie bolo zaradených 404 pacientov so schizofréniou a schizoafektívnu poruchou. Potvrdila sa porovnateľná účinnosť aripiprazolu a risperidónu na pozitívne príznaky, avšak vyššia účinnosť aripiprazolu na negatívne príznaky a jeho vyššia bezpečnosť. Vysokú účinnosť a bezpečnosť aripiprazolu v akútnej a dlhodobej liečbe schizofrénie a schizoafektívnej poruchy potvrdzuje aj súhrnná analýza Swainston Harrisona a Perryho (55).

Ako dokumentujú doteraz realizované štúdie, atypické antipsychotiká sú potenciálne účinnejšie v porovnaní s klasickými antipsychotikami pri liečbe schizofrénie, ale aj schizoafektívnej poruchy.

Výskum akútnej fázy liečby schizoafektívnej poruchy, depresívny typ na Slovensku

V roku 2001 sa na Psychiatrickej klinike LF UK a FNsP v Bratislave realizovala retrospektívna pilotná štúdia, ktorej cieľom bolo získať prehľad o aktuálnych postupoch používaných v akútnej fáze liečby schizoafektívnej poruchy, depresívny typ (60). Súbor tvorili pacienti hospitalizovaní na PK LF UK a FNsP v rokoch 1999–2001 pre schizoafektívnu poruchu, depresívny typ. Do štúdie bolo zaradených 32 pacientov liečených monoterapiou antipsychotikami a 20 pacientov liečených kombináciou antipsychotika a antidepresíva. Najrozšírenejšou farmakoterapeutickou stratégiou bola kombinácia antipsychotík s antidepresívami. Napriek uvedenej skutočnosti výsledky štúdie dokumentujú, že monoterapia atypickými antipsychotikami má v danej indikácii svoje zastúpenie. Ako dôvody preferovania kombinovanej liečby schizoafektívnej poruchy, depresívny typ, pred monoterapiou sa uvádzali: (1) nízky výskyt NÚ pri liečbe novšími antidepresívami, (2) výrazný účinok na redukciu depresívnej symptomatiky, (3) zníženie rizika relapsu ochorenia pri výmene antipsychotika.

Retrospektívnu analýzu liečby schizoafektívnej poruchy realizovali aj Dóci a kol. (10) na Psychiatrickej klinike FN v Košiciach v roku 2002. V súbore prevládalo použitie kombinovanej terapie antipsychotika a antidepresíva nad monoterapiou antipsychotikom, pričom boli preferované atypické antipsychotiká.

Na základe uvedených retrospektívnych štúdií sme realizovali prospektívnu štúdiu, ktorej cieľom bolo porovnať terapeutický efekt a bezpečnosť monoterapie atypickým antipsychotikom, risperidónom a kombinácie klasického antipsychotika, haloperidolu v nízkom dávkovaní (do 5 mg p. d.) s antidepresívom zo skupiny SSRI, sertralínom (tabuľka 2) (24). Výsledky potvrdili vyššiu účinnosť a bezpečnosť risperidónu v akútnej fáze liečby schizoafektívnej poruchy, depresívny typ. Vyššia účinnosť sa prejavila najmä v ovplyvnení schi-

zofrenickej symptomatiky. Rovnako risperidón lepšie ovplyvnil kvalitu života a psychosociálne fungovanie. Menej nežiaducich účinkov a nižšia potreba sprievodnej medikácie sa prejavili vo vyššej kvalite života pacienta a sekundárne prispievajú k zníženiu farmakoekonomických dopadov liečby.

Na druhej strane je potrebné zdôrazniť, že na základe výsledkov štúdie aj haloperidol a sertralín predstavujú jednu z vysoko účinných terapeutických alternatív, vhodnú najmä pre pacientov so schizoafektívnou poruchou, depresívny typ, ktorí z nejakého dôvodu netolerujú liečbu risperidónom. Ich výhodou je účinné ovplyvnenie depresívnej symptomatiky, čo je možné využiť v indikácii tohto algoritmu pri dekompenzácií prevažne afektívnej zložky ochorenia.

Udržiavacia a profylaktická fáza liečby schizoafektívnej poruchy

Všetky typy schizoafektívnej poruchy patria k indikáciám na farmakoprofylaxiu. Účinnosťou **lítia**, **klasických antipsychotík** a **imipramínu** v profylaktickej liečbe schizoafektívnej poruchy sa v minulosti zaoberali tri kontrolované štúdie (2, 41, 49). Angst a kol. (2) zistili vo frekvencii relapsov afektívnych aj psychotických epizód schizoafektívnej poruchy štatisticky signifikantne vyššiu účinnosť lítia v porovnaní s imipramínom použitým v monoterapii. V ďalších dvoch dvojito zaslepených štúdiách sa hodnotila profylaktická účinnosť lítia použitého v monoterapii (41, 49). Výsledky poukázali na nedostatočnú účinnosť lítia v prevencii relapsu afektívnej a psychotickkej epizódy. Mattes a Nayak (41) porovnávali zároveň účinnosť kombinácie lítia s antipsychotikom. Pacientom so schizomanickým typom schizoafektívnej poruchy (n = 14) v stabilizovanom stave pri liečbe flufenazínom podávali po dobu jedného roka lítium, resp. placebo. Nezistili signifikantný rozdiel medzi obidvoma spôsobmi liečby. Výsledky boli pravdepodobne ovplyvnené nedostatočným počtom pacientov. Porovnateľnú profylaktickú účinnosť lítia a karbamazepínu u pacientov so schizoafektívnou poruchou (n = 90) zaznamenali Greil a kol. (19) v multicentrickej, randomizovanej štúdií. Výnimku tvorila podskupina pacientov s depresívnym typom schizoafektívnej poruchy, kde sa ako účinnejší tymostabilizátor javil karbamazepín.

V dlhodobej, profylaktickej liečbe schizoafektívnej poruchy sa používajú aj atypické **antipsychotiká**. Účinnosť **klozapínu** hodnotili vo svojej štúdií Naber

a Hippus (17). Vieta a kol. (59) potvrdili účinnosť a bezpečnosť risperidónu, ktorý sa pridával k dlhodobej medikácii tymostabilizátora, u 541 pacientov so schizoafektívnou poruchou a bipolárnou afektívnou poruchou v otvorenej, multicentrickej, 6-mesačnej štúdií. Výsledky dvojito slepej randomizovanej štúdie uverejnili Schooler a kol. (52). Porovnávali liečbu **risperidónom** a haloperidolom u pacientov s prvou epizódou schizofrénie, schizoafektívnej poruchy a schizofrénnej poruchy. Do analýzy zahrnuli 455 pacientov, ktorí boli sledovaní dva až šesť rokov po prvej epizóde ochorenia. Účinnosť liečby sa hodnotila počtom relapsov. Štatisticky významne menej relapsov sa zaznamenalo u pacientov liečených risperidónom, i keď v tejto skupine sa vyskytlo viac drop-outov. Rozdiel nenadobudol štatistickú významnosť. Mohl a kol. (45) v 6-mesačnej otvorenej štúdií u 249 pacientov potvrdili, že depotná forma risperidónu je účinnou a bezpečnou stratégiou liečby schizoafektívnej poruchy.

Kinon a kol. (33) v 6-mesačnej, multicentrickej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií zaznamenali vysokú účinnosť a bezpečnosť liečby **olanzapínom** a quetiapínom u pacientov so schizofréniou a schizoafektívnou poruchou. Pri porovnaní sa zistilo, že olanzapín signifikantne významnejšie ovplyvňoval pozitívne schizofrenické príznaky a pacienti v tejto skupine dosahovali vyššiu kvalitu života s lepším psychosociálnym fungovaním. Súčasne sa v skupine liečenej olanzapínom vyskytlo menej drop-outov. V ovplyvnení negatívnych príznakov a pri hodnotení bezpečnosti liečby sa nezaznamenali signifikantné rozdiely. V inej randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií porovnávali Kinon a kol. (32) účinnosť olanzapínu so ziprazidónom u pacientov s depresívnymi príznakmi manifestujúcimi sa pri schizofrénii a schizoafektívnej poruche. V krátkodobom porovnaní, po liečbe trvajúcej 8 týždňov, sa obidve liečivá v účinnosti nelíšili, ale po 24 týždňoch viedla liečba olanzapínom k vyššej redukcii depresívnych symptómov a lepšiemu psychosociálnemu fungovaniu, ktoré kvantifikovali pomocou škál CDSS a GAF.

Výhody použitia **quetiapínu** v dlhodobej liečbe pacientov so schizofréniou a schizoafektívnou poruchou (n = 25) v porovnaní s haloperidolom dekaonátom dokumentuje 48 týždňov trvajúca, prospektívna, otvorená štúdia Glicka a Mardera (16). Z výsledkov vyplýva, že obidva lieky boli porovnateľne účinné v prevencii relapsov a v ovplyvnení pozitívnej sym-

ptomatiky. Quetiapín však významnejšie ovplyvňoval negatívnu symptomatiku a liečba haloperidolom bola spojená s vyšším výskytom NÚ.

Účinnosť kombinácie antidepresív s antipsychotikami v profylaktickej liečbe depresívneho typu schizoafektívnej poruchy potvrdili metaanalýzou Levinson a kol. (37). Zhodnotili a porovnali výsledky 18 štúdií, publikovaných od roku 1976, zameraných na akútnu a profylaktickú liečbu schizoafektívnej poruchy.

V súčasnej klinickej praxi sa v profylaktickej liečbe schizoafektívnej poruchy používa kombinácia klasického antipsychotika s tymoleptikom a/alebo tymostabilizátorom (zmiešaný typ: antipsychotikum s lítom, valproátom a/alebo karbamazepínom; depresívny typ: antipsychotikum s antidepresívom). Žiadny z týchto postupov nebol doteraz uspokojivo overený kontrolovanými štúdiami. Výsledky publikovaných štúdií sú limitované diagnostickou nejednoznačnosťou, nízkym počtom pacientov, obmedzeným trvaním štúdií a výberom hodnotiacich kritérií.

Záver

Diagnostika a farmakoterapia schizoafektívnej poruchy predstavujú problém z hľadiska každodennej klinickej praxe. Aj keď diagnostika a diferenciálna diagnostika tohto ochorenia zostávajú nezodpovedanou otázkou, schizoafektívna, a najmä schizodepresívna symptomatika, je častým terapeutickým problémom. Z prehľadu literatúry a z vlastných výsledkov štúdií nie je možné vysloviť jednoznačný záver, ktorý algoritmus je pre konkrétneho pacienta výhodnejší. Odporúčajú sa rôzne postupy, z ktorých najčastejšími sú monoterapia atypickým antipsychotikom a kombinovaná liečba antipsychotika a antidepresíva. Terapeutický postup sa vždy volí s prihliadnutím na individualitu pacienta a na klinickú prax psychiatra a zdravotníckeho zariadenia.

Liečba schizoafektívnej poruchy je však dlhodobá. Dôležité je preto účinnosť a bezpečnosť terapeutického algoritmu zvažovať aj zo strany vplyvu na kvalitu života a oblasť psychosociálneho fungovania.

MUDr. Ľubomíra Izáková, PhD.
Psychiatrická klinika LFUK a FNsP
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: luba.izakova@nextra.sk

Literatúra

1. Addington DE, Pantelis C, Dineen M et al. Efficacy and tolerability of ziprazidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8 week, double blind, multicenter trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 67(1): 1624–1633.
2. Angst J, Dittrich A, Grof P. The course of endogenous affective psychosis and its modification by prophylactic treatment. *Int Pharmacopsychiatry* 1969; 2: 1–11.
3. Azorin JM, Kaladjian A, Fakra E. Current issues on schizoaffective disorder. *Encephale* 2005; 31(3): 359–365.
4. Banov MD, Zarate CA, Tohen M et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 295–300.
5. Becker RE. Implications of efficacy of thiothixene and a chlorpromazine-imipramine combination for depression in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 208–211.
6. Brockington IF, Kendall RE, Kellett JM et al. Trials of lithium, chlorpromazine and amitriptyline in schizoaffective patients. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 162–168.
7. Citrome L, Krakowski M, Greenberg WM et al. Antiaggressive effect of quetiapine in a patient with schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(11): 901.
8. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5): 765–774.

9. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV. 4th ed. APA: Washington DC 1994; 886 s.
10. Dóci I, Kovářová M, Kovaničová M. Liečba schizoafektívnej poruchy na Psychiatrickej klinike v Košiciach v roku 2002. *Psychiatrie* 2003; Suppl. 2: 25–26.
11. DSM III. Diagnostický a statistický manuál duševních poruch Americké psychiatrické společnosti, 3. revize (1980, překlad). Praha: Výzk. ústav psychiatrický (Zprávy č. 74) 1989; 332 s.
12. Dufresne RL, Valentino D, Kaas DJ. Thioridazine improves affective symptoms in schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 249–255.
13. Dwight MM, Keck PE, Stanton SP et al. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder [letter]. *Lancet* 1994; 344: 554–555.
14. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Current diagnosis and treatment in psychiatry. *Lange Medical Books/McGraw Hill*, USA 2000; 640 s.
15. Flynn J, Grieger TA, Benedek DM. Pharmacologic treatment of hospitalized patients with schizoaffective disorder. *Psychiatric Services* 2002; 53(1): 94–96.
16. Glick ID, Marder SR. Long term maintenance therapy with quetiapine versus haloperidol decaonate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(5): 638–641.
17. Goff DC, Brotman AW, Waites M, McCormick S. Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 492–494.
18. Goff DC, Posever T, Her L, Simmons J et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(4): 296–304.
19. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N et al. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247(1): 42–50.
20. Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Spotlight on ziprasidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *CNS Drugs* 2002; 16(9): 645–652.
21. Hillert A, Maier W, Wetzel H et al. Risperidone in the treatment of disorders with combined psychotic and depressive syndrome: a functional approach. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 213–217.
22. Hirschfeld RMA. Schizoaffective disorders and psychotic mania. *Psychiatr Ann* 1996; Suppl 7/26: 435–439.
23. Hogarty GE, McEvoy JP, Ulrich RF et al. Pharmacotherapy of impaired affect in recovering schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 29–41.
24. Izáková L. Porovnanie účinnosti a bezpečnosti monoterapie a kombinovanej farmakoterapie schizoafektívnej poruchy (depresívny typ). Bratislava: Lundbeck 2007; 89 s.
25. Janicak PG, Keck PE, Davis JM et al. A double blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4): 360–368.
26. Johnson G, Gershon S, Burdock EI, Floyd A, Hekimian L. Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states. *Br J Psychiatry* 1971; 119: 267–276.
27. Kane JM, Carson WH, Saha AR et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(9): 763–771.
28. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry (7th ed.). Baltimore, USA: Williams and Wilkins 1994; 920 s.
29. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933; 13: 97–126.
30. Keck PE Jr, Wilson DR, Strakowski SM et al. Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 466–470.
31. Keck PE Jr, Reeves KR, Harrigan EP. Ziprasidone Study Group.: Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(1): 27–35.
32. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB et al. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2006a; 26(2): 157–162.
33. Kinon BJ, Noordsy DL, Liu-Seifert H et al. Randomized, double blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2006b; 26(5): 453–461.
34. Kolibáš E et al. Špeciálna psychiatria. Bratislava: UK 1996; 228 s.
35. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L et al. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(6): 622–629.
36. Kramer MS, Vogel H, DiJohnson C et al. Antidepressants in "depressed" schizophrenic inpatients: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 922–928.
37. Levinson DF, Umapathy C, Mohamado M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1138–1148.
38. Linström E, Widerlöv B, Von Knorring L. The ICD-10 and DSM-IV diagnostic criteria and the prevalence of schizophrenia. *Eur psychiatr* 1997; 12(5): 217–223.
39. Lipkovich I, Deberdt W, Buckley PF et al. Prediction of combined symptomatic and functional outcome in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *NeuroX* 2006; 3(3): 410.
40. Long PW. Schizoaffective disorder: Treatment. Internet Mental Health, 1990. Dostupné na internete: www.mentalhealth.com.
41. Mattes JA, Nayak D. Lithium versus fluphenazine for prophylaxis in mainly schizophrenic schizoaffective disorder. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 445–449.
42. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG Jr et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 411–414.
43. Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Praha: Psychiatrické centrum 1992; 282 s.
44. Mishra A, Moore PB, Hobbs R. Does quetiapine have mood altering properties? *J of Psychopharmacol* 2004; 18: 281–284.
45. Mohl A, Westlye K, Opjordsmoen S, Lex A et al. Long-lasting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. *J of Psychopharmacol* 2005; 19(5): 22–31.
46. Müller-Siecheneder F, Müller MJ, Hillert A et al. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 111–120.
47. Naber D, Hippus H. The European experience with clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41: 886–890.
48. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60(7): 681–690.
49. Prien RF, Caffey EM, Klett CJ. Factors associated with treatment success in lithium carbonate prophylaxis. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 184–192.
50. Prusoff BA, Williams DH, Weismann MM, Astrachan BM. Treatment of secondary depression in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of amitriptyline added to perphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 136: 569–575.
51. Sajatovic M, Brescan DW, Perez DE et al. Quetiapine alone and added to a stabilizer for serious mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(9): 728–732.
52. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M et al. Early psychosis global working group. Risperidone and haloperidol in the first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 947–953.
53. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161(10): 1837–1847.
54. Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R et al. Adjunctive imipramine in the treatment of postpsychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 533–539.
55. Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004; 64(15): 1715–1736.
56. Tohen M, Sanger TM, Tollefson GD, McElroy SL. Olanzapine vs haloperidol in the treatment of schizoaffective bipolar patients. Presented at second intern conference on bipolar disorder, USA 2000.
57. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(11): 250–258.
58. Tran PV, Tollefson GD, Sanger TM et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. Acute and long-term therapy. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 15–22.
59. Vieta E, Goikolea JM, Corbella B et al. (Group for the Study of Risperidone in Affective Disorders [GSRAD]) Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorder: results from a 6-month, multicenter, open study. Erratum. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(1): 79.
60. Vojteková L, Halaris A, Pospíšil R. Monoterapia versus kombinovaná liečba akútnej fázy depresívneho typu schizoafektívnej poruchy. *Psychiat pro Praxi* 2002; 4: 25–29.
61. Volavka J, Czobor P, Citrome L et al. Efficacy of aripiprazole against hostility in schizophrenia and schizoaffective disorder: Data from 5 double-blind studies. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(11): 1362–1366.