

Zaznělo na XV. sjezdu Psychiatrické společnosti ČLS JEP V červnu 2024 v Karlových Varech

Na cestě k personalizované léčbě schizofrenie

Zpracováno na základě přednášek prof. MUDr. Pavla Mohra, Ph.D., a prof. MUDr. Jiřího Masopusta, Ph.D.

Na XV. sjezdu Psychiatrické společnosti ČLS JEP, který proběhl v červnu 2024 v Karlových Varech, proběhlo sympozium věnované současným cílům léčby schizofrenie, individualizované volbě antipsychotika i možnosti kombinace antipsychotik. Prof. Mohr připomněl, že cílem léčby schizofrenie je dnes dosažení zotavení a plné kompetence pacienta. Nemáme ale k dispozici univerzální terapeutický postup, který by byl vhodný pro všechny pacienty. Léčba schizofrenie musí být individualizovaná a přizpůsobená dané fázi onemocnění. Nejlepších výsledků je dosahováno při spolupřezhodování lékaře a pacienta o volbě terapie. Nedostatečná terapeutická odpověď nebo špatná snášenlivost léčby zhoršují spolupráci pacienta a jsou důvodem ke změně sekvence terapie. Dnes je doporučována včasná změna antipsychotika nebo zahájení kombinované léčby. Nežádoucí účinky léčby není nutné považovat za nutný kompromis při dosažení účinnosti. Látky s odlišným farmakologickým profilem mohou současné kompromisy v léčbě schizofrenie překonat a pomoci pacientům fungovat na optimální úrovni a využít vlastní potenciál.

Prof. Masopust připomněl doporučenou léčbu akutní ataky schizofrenie i postupy udržovací a stabilizační léčby. Jak uvedl, dnes dochází k odklonu od dřívější snahy najít jeden univerzální lék na všechny fáze léčby schizofrenie. U řady pacientů lze z důvodu nedostatečné účinnosti, nesnášenlivosti nebo přetrvávajících symptomů zvolit postup, kdy se ke stávajícímu antipsychotiku přidá šetrnější přípravek, případně lék cílený na přetrvávající příznaky a následně se pomalu postupně snižuje dávka původního antipsychotika. Buď lze zůstat u racionální kombinované léčby s minimální dávkou původního antipsychotika, nebo přejít na monoterapii. U souboru 12 pacientů se schizofrenií, u nichž byl ke klopazinu přidán kariprazin, byly nejčastějším důvodem této kombinace reziduální pozitivní příznaky, negativní symptomy, úzkost, kognitivní dysfunkce, zvýšení tělesné hmotnosti a poruchy glukózového metabolismu. Prezentována byla také kazuistika 24letého studenta po první epizodě paranoidní schizofrenie, která byla dobře zvládnutá podáváním olanzapinu a přechodně i risperidonu během hospitalizace. Po propuštění ale převládaly negativní příznaky a došlo k výraznému nárůstu tělesné hmotnosti. Pacient nebyl schopen učit se na zkoušky. Díky přidání kariprazinu a pomalé zkřížené titraci, která vedla k monoterapii kariprazinem, se zmírnily negativní příznaky a sedace, snížila se tělesná hmotnost a zlepšily se metabolické parametry, přičemž se neobjevily žádné nežádoucí účinky. Pacient je nyní již 3 roky ve funkční remisi.

Cíle léčby schizofrenie: od remise k zotavení

prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

Národní ústav duševního zdraví, Klecany, 3. LF UK, Praha

Cíle léčby schizofrenie

Očekávání od léčby schizofrenie se s rozvíjejícími se terapeutickými možnostmi v čase posouvají, od zmírnění symptomů v 60. letech, přes dosažení remise s prevencí relapsu a zlep-

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. 2024;25(3):158-165

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024

MUDr. Zuzana Zafarová

zafarova@seznam.cz

šení fungování v 80. letech, dosažení soběstačnosti s funkční remisí, kognitivním fungováním a zlepšením kvality života na přelomu tisíciletí až po dosažení zotavení a plné kompetence v dnešní době. Zotavení nemusí nutně znamenat úplné vymizení symptomů onemocnění, které je většinou doživotní, ale spíše získání vlády nad vlastním životem, soběstačnost a možnost naplnění potenciálu jedince.

Léčba schizofrenie je ale i dnes zahajována až v době akutní ataky – první epizody psychózy, zatímco onemocnění se rozvíjí již o mnoho let dříve. Již během dětství a dospívání se mohou objevovat negativní a později i pozitivní symptomy v premorbidním a prodromálním stadiu. Kromě léčby akutní ataky zahrnuje terapie schizofrenie udržovací léčbu s cílem prevence relapsu a také péči směřující ke zlepšení funkčního stavu, jako je remediacce, rehabilitace aj. Zároveň se rozvíjejí snahy o časnou identifikaci osob v riziku vzniku psychotického onemocnění a o prevenci jeho rozvoje pomocí farmakologických, a především nefarmakologických intervencí. Velkým hypotetickým přáním do budoucna je primární prevence schizofrenie (1).

Dosahované výsledky

Léčba akutní ataky schizofrenie vede k odpovědi u 18–65 % pacientů, přičemž při první atace je podíl léčebných odpovědí vyšší (40–87 %). Část pacientů je ale na léčbu rezistentních, přetrvává u nich např. kognitivní deficit anebo reziduální symptomy, a u části nemocných s dosažením odpovědi na léčbu dochází k časnému relapsu. Remise onemocnění je dosaženo u 7–52 % léčených, opět v případech první ataky jsou výsledky lepší (17–81 % remisí). I u pacientů v remisi ale hrozí relaps a zotavení je dosahováno jen u 8–20 % pacientů (2).

Sekvenční léčba

Zatím neexistuje lék, který by byl účinný v akutní i udržovací léčbě schizofrenie, pokrýval všechny symptomy a současně vykazoval dobrou bezpečnost. Jak ukazují velké metaanalýzy klinických studií, všechna schválená antipsychotika jsou účinná. Liší se ale významně svou bezpečností a snášenlivostí, i když většinou nejsou k dispozici jejich přímá porovnání. Léky s vyšší účinností bývají často spojeny s vyšším výskytem nežádoucích účinků (3–6).

Současná doporučení pro léčbu schizofrenie jsou založena na sekvenční léčbě. Recentní studie, která hodnotila účinnost dosahovanou v jednotlivých krocích sekvenční léčby, ukázala významně klesající podíl pacientů s léčebnou odpovědí s postupujícími kroky. V prvním kroku vykázalo odpověď 53 % léčených (při první epizodě 63 %), ve druhém kroku jen 26 % (při první epizodě 34 %) a ve třetím kroku 26 % (při první epizodě jen 16 %), ovšem pokud byl ve třetím kroku podán klopazín (lék určený pro pacienty s rezistentní schizofrenií), byl podíl odpovědí vyšší – 43 % (45 % při první epizodě), (Obr. 1) (7). To naznačuje, že není třeba čekat příliš dlouho s nasazením léčby určené pro pozdější kroky terapie, nebo zkoušet sekvenci léků s podobným mechanismem účinku.

Monoterapie vs. kombinovaná léčba

V poslední době se také změnilo paradigma optimální léčby schizofrenie, za kterou byla považována monoterapie. Data ukazují, že racionálně nastavená kombinovaná léčba může znamenat větší přínos. Přes 20 let sledování více než 60 tisíc pacientů se schizofrenií ve finském registru přineslo výsledky o prevenci rehospitalizací při monoterapii a kombinované léčbě. Ty ukazují, že u řady antipsychotik je kombinace s dalším antipsychotikem účinnější než jeho podávání v monoterapii (Obr. 2) (8). Navíc je třeba si uvě-

domit, že kombinovaná léčba je v reálné praxi podávána většinou pacientům, kteří nereagují na monoterapii. Zjištěné rozdíly mezi účinky monoterapie a kombinované léčby schizofrenie jsou tedy pravděpodobně ještě větší.

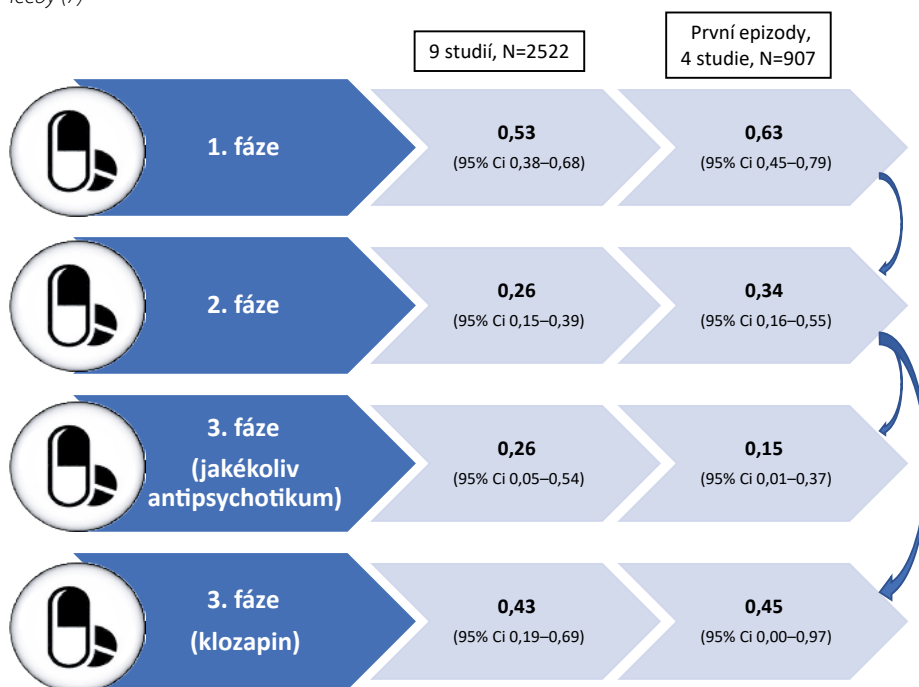
Obavou při podávání kombinace antipsychotik je bezpečnost léčby. Analýza dat ze stejného celonárodního registru, z období 1996–2017 zahrnující 61 889 pacientů se schizofrenií porovnávala výskyt hospitalizací pro nepsychiatrická onemocnění u jedinců se schizofrenií léčených monoterapií a kombinovanou antipsychotickou léčbou, a to v závislosti na dávce léků. Výsledky ukázaly, že při podávání dávek > 1,1 doporučené denní dávky je riziko nepsychiatrických hospitalizací nižší u kombinované léčby (Obr. 3). To naznačuje, že bude třeba přehodnotit i pohled na bezpečnost kombinací antipsychotik v léčbě schizofrenie.

Volba vhodné terapie

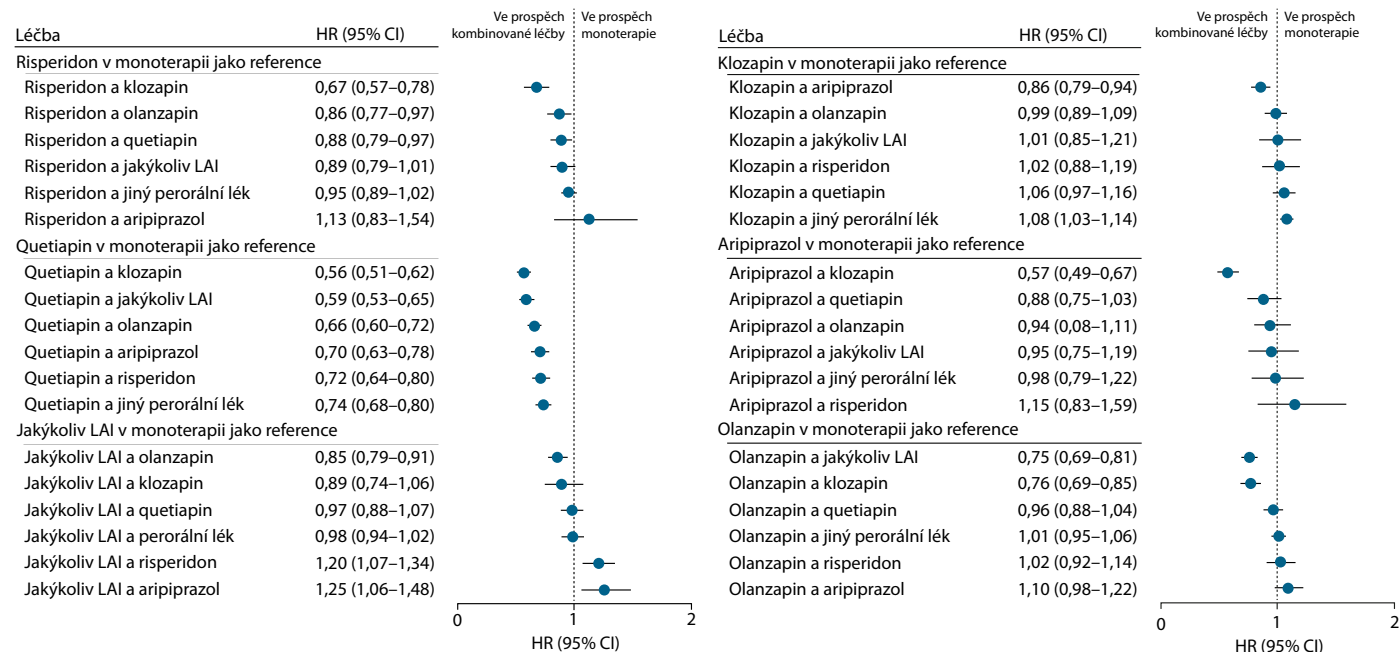
Při výběru léčby u pacientů se schizofrenií je třeba zvážit faktory týkající se samotného pacienta, jeho onemocnění, průvodní medicíny i prostředí, ve kterém žije (10, 11).

Lze si představit, že ideální lék dokáže léčit psychózu, eliminovat příznaky, dosáhnout remise, překonat rezistenci na léčbu, účinně chránit před relapsem, je účinný na příznaky úzkosti a deprese, zmírňuje negativní a kognitivní symptomy a současně má benigní profil

Obr. 1. Podíl pacientů s odpovědí na léčbu schizofrenie v jednotlivých krocích doporučené sekvenční léčby (7)



Obr. 2. Prevence rehospitalizace u pacientů se schizofrenií při monoterapii a při kombinované antipsychotické léčbě (8)



LAI – dlouhodobě působící injekční lék

nežádoucích účinků, tj. minimální sedativní působení, metabolické a endokrinní nežádoucí účinky a nevyvolává extrapyramidový syndrom (EPS) (11). Současné terapeutické možnosti nás ale nutí ke kompromisům. Dlouhodobá povaha nežádoucích účinků, včetně metabolických, endokrinních a kardiálních komplikací, může představovat dilema při volbě účinné terapie (12). Lékař musí zvážit, jak potenciální nežádoucí účinky ovlivní celkový zdravotní stav pacienta a jeho životní styl. Zohledňuje např. věk, tělesnou hmotnost, kardiovaskulární zdraví, průvodní medikaci, či předchozí nežádoucí účinky (13–15). Lékař při výběru terapie preferuje účinnost, zatímco pro pacienta může být hlavní parametr snášenlivosti léčby. To ukazují i výsledky analýzy příčin nonadherence k farmakoterapii schizofrenie. Špatná adherence k předepsané medikaci byla zjištěna zhruba u poloviny pacientů se schizofrenií. I když důvodem špatné adherence k léčbě je nejčastěji nedostatečný náhled pacienta na vlastní onemocnění a abúzus návykových látek, hned na třetím místě jde o negativní postoj k medikaci, který je důvodem nonadherence u 30,5 % pacientů, a na čtvrtém místě nežádoucí účinky medikace, které jako důvod nonadherence uvedlo 27,8 % pacientů (Obr. 4) (16).

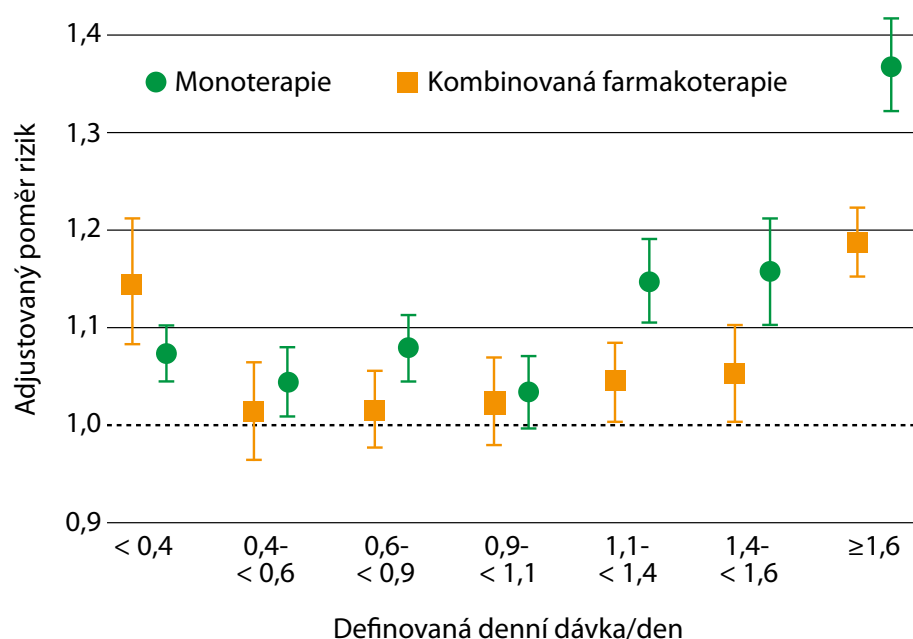
Ochotu užívat léky snižuje z nežádoucích účinků především výskyt EPS a agitovanost, dále metabolické nežádoucí účinky, ale také sedativní působení, zhoršení kognice a nežádoucí endo-

krinní účinky (17). Bylo prokázáno, že ochotu užívat medikaci významně snižuje také vliv léku na zvýšení tělesné hmotnosti. Lék, který má potenciál zvýšit hmotnost o 5–9 kg by podle vlastního vyjádření neužívala třetina pacientů, a lék, který vede k průměrnému nárůstu hmotnosti o > 9 kg, by neužívalo 52,4 % nemocných se schizofrenií (17).

Důležitý je nejen několikátý denní efekt, ale i dlouhodobý výskyt nežádoucích účinků po řadu měsíců a let, kdy má pacient předepsanou medikaci užívat. Nedávná metaanalýza

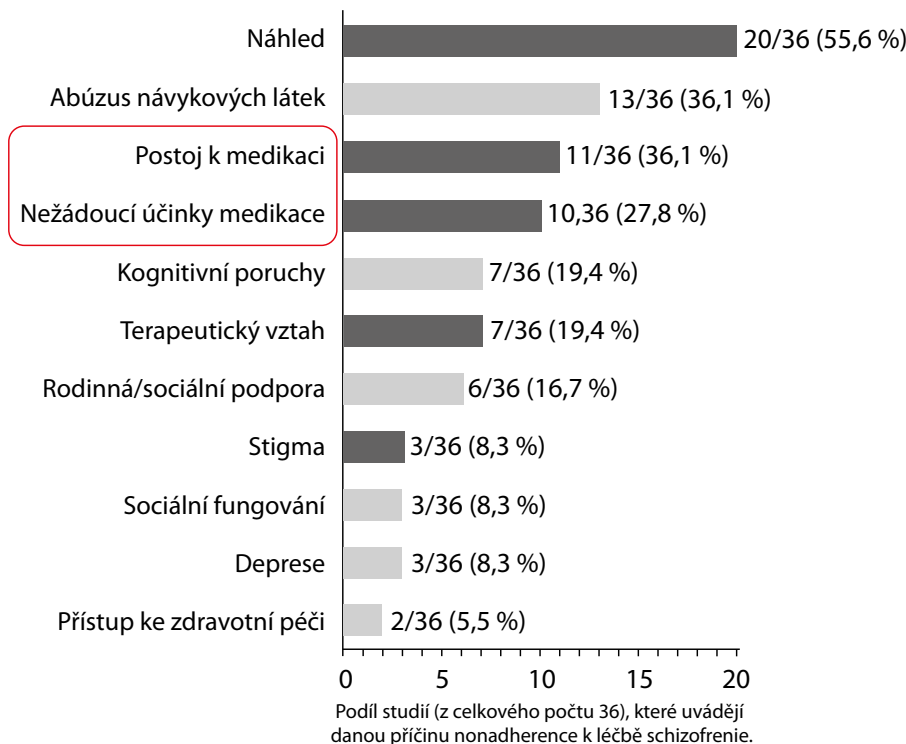
ukázala, že z dlouhodobé udržovací terapie schizofrenie podávané > 12 týdnů má významný dopad na zvýšení tělesné hmotnosti asenapin, paliperidon, quetiapin, brexpiprazol, olanzapin a zotepin. Neutrální efekt na tělesnou hmotnost v porovnání s placebem byl naopak zjištěn u aripiprazolu, kariprazinu, lurasidonu a ziprasidonu (5). Riziko všech těchto nežádoucích účinků je třeba při volbě terapie zohlednit, protože negativní postoj k medikaci prokazatelně snižuje kvalitu života pacientů se schizofrenií (18).

Obr. 3. Riziko nepsychiatrických hospitalizací u pacientů se schizofrenií léčených antipsychotiky v monoterapii nebo v kombinaci (9)



INZERCE

Obr. 4. Příčiny nonadherence k antipsychotické léčbě u pacientů se schizofrenií (16)



■ Příčiny úmyslné nonadherence

■ Příčiny neúmyslné nonadherence

Sdílené rozhodování a péče centrováná na pacienta

V poslední době se hodně hovoří o sdíleném rozhodování lékaře a pacienta o léčbě. Vede totiž

k lepším výsledkům léčby. Sdílené rozhodování je proces, v němž lékař a pacient přijímají společná rozhodnutí o péči a léčbě na základě klinických důkazů a preferencí informovaného pacienta (19).

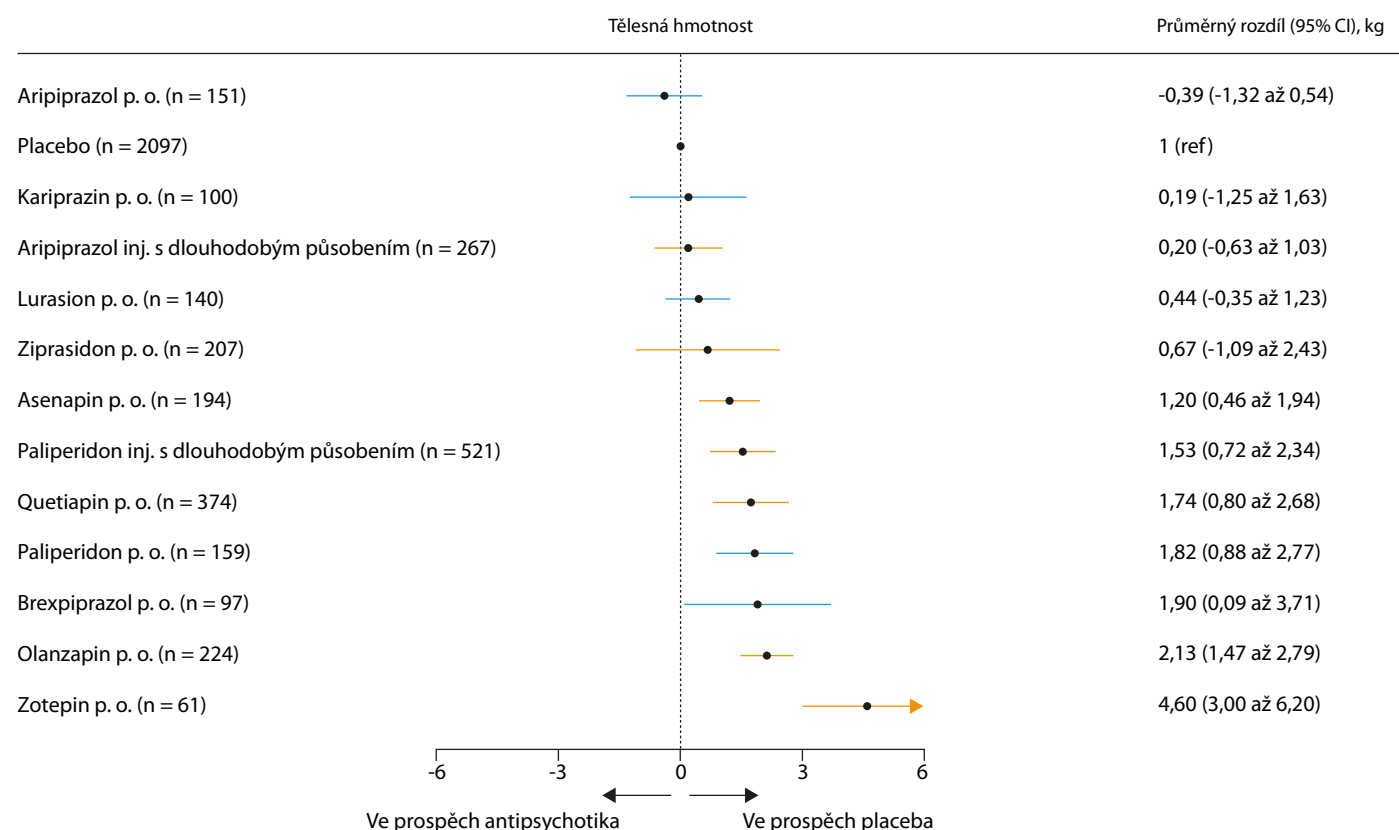
Ústřední součástí sdíleného rozhodování je přijetí toho, že pacient a lékař vnášejí do procesu rozdílné, ale stejně důležité znalosti a zkušenosti (20). Zatímco expertiza lékaře zahrnuje znalosti o diagnóze, etiologii nemoci, prognóze, léčebných možnostech a pravděpodobném výsledku, pacient zná lépe sociální okolnosti, má vlastní postoj k riziku, vlastní hodnoty, preference a zkušenosti se svou nemocí. Pokud se pacient účastní rozhodování o péči o své zdraví, rozhodnutí jsou více individualizovaná, je dosaženo lepšího výsledného stavu a efektivnějšího využití a alokování zdrojů (19).

Důležité je také zapojení rodiny pacienta do jeho léčby. Schizofrenie zasahuje do života nejen pacienta, ale i jeho blízkých. V loňském roce vyšla v českém jazyce Otevřená kniha pro rodiny, ve kterých žijí lidé se schizofrenií. Kniha je volně dostupná ke stažení na <https://bit.ly/otevrena-kniha>. Je výbornou pomůckou a doplňkem psychoedukačních programů a přináší odpovědi na otázky, které se mnozí příbuzní pacientů ani neodvážejí vyslovit nahlas.

Komplexní personalizovaná péče o pacienty se schizofrenií

Výsledky léčby schizofrenie zlepšuje personalizovaná terapie. Zahrnuje farmakoterapii a psychosociální intervenci, které zmírňují pří-

Obr. 5. Změna tělesné hmotnosti pacientů se schizofrenií při udržovací antipsychotické léčbě trvající nejméně ≥ 12 týdnů (17)



znaky a předcházet relapsu, rehabilitaci s nácvikem sociálních dovedností, která posiluje adaptační dovednosti, a podporu v podobě chráněného bydlení nebo chráněného zaměstnání. Psychosociální intervence by měly být přizpůsobené cílům, potřebám, schopnostem a podmínkám pacienta. Zahrnují podporu zájmu o práci a schopnosti pracovat, řešení problémů s návykovými látkami, psychoedukaci pacienta a rodiny, kognitivně-behaviorální terapii a nácvik sociálních dovedností (21).

Tato komplexní péče snižuje zátěž danou onemocněním a může vést ke zotavení, které umožní pacientovi pracovní anebo akademické fungování, samostatné bydlení, lepší tělesné zdraví a sociální začlenění, přinese mu instrumentální kompetence a vyšší kvalitu života. Naopak nežádoucí účinky léčby, diskriminace pacienta, přímé a nepřímé náklady na léčbu a související zdravotní rizika zátěž onemocnění zvyšují (22).

Lepší fungování pacientů a vyšší kvalita života jsou významné terapeutické cíle ve všech fázích léčby schizofrenie. Je třeba si uvědomit, že funkční postižení může být důsledkem nedostatečného terapeutického účinku, ale bránit ve fungování na optimální úrovni pacienta mohou i sedativní nebo aktivující nežádoucí účinky léčby. Nežádoucí účinky dostupných antipsychotik jsou často považovány za nutný kompromis při trvalé kontrole příznaků. Mají ale významný nepříznivý vliv na kvalitu života pacientů a jejich ochotu užívat medikaci. Látky s odlišným farmakologickým profilem mohou současné kompromisy v léčbě schizofrenie překonat a pomoci pacientům fungovat na optimální úrovni.

Závěr

V léčbě schizofrenie dnes neexistuje jednoduché řešení, které by bylo optimální pro všechny pacienty. Každá fáze onemocnění vyžaduje odlišnou terapeutickou strategii. Nedostatečná terapeutická odpověď nebo špatná snášenlivost léčby zhoršují spolupráci pacienta a jsou důvodem ke změně sekvence terapie. Novou terapeutickou sekvencí vyžadují i specifické symptomy nebo klinické situace (negativní příznaky, kognitivní zhoršení, absence léčebné odpovědi, non-adherence aj.), na místě je změna antipsychotika nebo kombinovaná léčba. Rozhodnutí o léčbě schizofrenie musí být personalizované a ideálně by mělo vycházet ze společného rozhodování

lékaře a pacienta dle jeho potřeb a preferencí. Důležitá je také úloha rodiny a psychosociálních intervencí.

Individualizovaná volba antipsychotika

prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Antipsychotika rozdělujeme na přípravky 1., 2. a 3. generace. Nejnovější léky, např. brexpiprazol, kariprazin nebo lurasidon, umožňují dosažení funkční remise a cílí i na dosud nepokryté potřeby v léčbě schizofrenie, jako jsou negativní symptomy, kognitivní příznaky, bezpečnost a snášenlivost.

Léčba akutní ataky schizofrenie

Podle současných doporučení (23) se v léčbě akutní ataky schizofrenie podává antipsychotikum 1. nebo spíše 2. generace v perorální nebo dlouhodobě působící injekční formě. Vzhledem k heterogenitě léčebné odpovědi a toleranci jednotlivých přípravků se lék první volby vybírá podle charakteristik pacienta (klinický obraz, komorbidita, citlivost k nežádoucím účinkům, subjektivní preference) a plánu navazující udržovací léčby. Antipsychotika 2. generace (klozapin, olanzapin, risperidon a amisulprid) jsou v akutní fázi účinnější než ostatní antipsychotika, což je dáno především efektem na pozitivní příznaky. U pacientů s první epizodou schizofrenie je odpověď na léčbu obecně vyšší a jsou obvykle potřebné nižší dávky, při neúčinnosti terapie by změna antipsychotika měla následovat po 4–6týdenním terapeutickém pokusu s dostatečnými dávkami a při ověřené adherenci. Při absenci změny klinického stavu po 14 dnech lze v případě potřeby změnit léčbu i dříve, protože tento postup zvyšuje šanci na dosažení funkčního zlepšení. Po dvou neúspěšných pokusech je doporučeno nasazení klozapinu. Neexistují zatím důkazy o přínosu eskalace dávky antipsychotik v léčbě schizofrenie. Pro kombinaci antipsychotik jsou nyní k dispozici silné důkazy pouze u klozapinu (23).

V přípravě jsou nová mezinárodní doporučení pro léčbu schizofrenie, která zahrnují spolurozhodování pacientů o volbě terapie, zaměření na převažující příznaky (negativní, kognitivní či depresivní), průběžné sledování nežádou-

cích účinků a monitorování somatického zdraví pacienta.

Při nedostatečné účinnosti podávané farmakoterapie je třeba zhodnotit možnou pseudorezistenci k léčbě. Může být dána špatně stanovenou diagnózou, non-adherencí pacienta k předepsané medikaci, genetickými polymorfismy snižujícími absorpci léku ve střevě, zvyšujícími jeho odbourávání v játrech, nebo snižujícími propustnost hematoencefalické bariéry pro daný lék, průvodní medikací ovlivňující metabolismus léku v játrech (lamotrigin, karbamazepin, omeprazol, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná) či kouřením, které snižuje plazmatickou hladinu klozapinu a olanzapinu. Obecně také platí, že muži potřebují vyšší dávku některých antipsychotik pro dosažení dostatečné plazmatické hladiny než ženy (24).

Udržovací a stabilizační léčba schizofrenie

Při udržovací a stabilizační léčbě dnes dochází k odklonu od dřívější snahy najít jeden univerzální lék na všechny fáze léčby schizofrenie. Klinická praxe ukazuje, že efektivnější může být kombinace různých přístupů.

Překážkou v dosažení funkční remise při léčbě antipsychotiky jsou někdy přetrvávající negativní příznaky, deprese, kognitivní deficit či nežádoucí účinky. V současné době se proto často volí postup, kdy se ke stávajícímu antipsychotiku přidá šetrnější přípravek, případně lék cílený na přetrvávající příznaky (parciální agonista dopaminu nebo lurasidon) a pak se pomalu postupně snižuje dávka původního antipsychotika. Buď lze zůstat u racionální kombinované léčby s minimální dávkou původního antipsychotika, nebo přejít na monoterapii (25).

Kombinovaná léčba schizofrenie

Přestože chybějí kvalitní důkazy o přínosu kombinované antipsychotické léčby, kombinace antipsychotik se v léčbě schizofrenie v praxi mnohdy využívají (až u 20–30 % pacientů). Nejčastěji se přidává další přípravek ke klozapinu, olanzapinu, risperidonu a quetiapinu. Důvodem je zvýšení účinnosti, snížení nežádoucích účinků, zacílení na jiné domény schizofrenie či na jiné receptory.

Pouze některé kombinace antipsychotik jsou racionální. Je třeba vycházet z receptorového profilu jednotlivých přípravků. Za racionální je

považována kombinace kariprazinu, ale i dalších parciálních agonistů dopaminu s olanzapinem, quetiapinem a klozapinem, nebo aripirazolu s klozapinem (Obr. 6) (25).

V souboru 12 pacientů se schizofrenií, u nichž byl ke klozapinu přidán kariprazin, byly nejčastějším důvodem této kombinace reziduální pozitivní příznaky, negativní symptomy, úzkost, kognitivní dysfunkce, zvýšení tělesné hmotnosti a poruchy glukózového metabolismu. U většiny pacientů umožnilo přidání kariprazinu snížit dávku klozapinu (27).

Suboptimální kombinace, které mohou potencovat některé nežádoucí účinky zahrnují např. risperidon + kariprazin, haloperidol + kariprazin, klozapin + risperidon nebo olanzapin + risperidon (26).

Snášenlivost antipsychotik

Antipsychotika jsou velmi heterogenní z hlediska výskytu nežádoucích účinků. K tomu je třeba přihlížet při individuální volbě přípravku. Nežádoucí účinky často využití antipsychotik limitují. Nejlépe snášení jsou parciální agonisté dopaminu a lurasidon. Doporučení pro léčbu schizofrenie obsahují i návod, jaké antipsychotikum je při výskytu jednotlivých nežádoucích účinků vhodné. Jestliže se objeví akatizie, je doporučeno vysazení medikace, která přispívá k akatizii, snížení dávky antipsychotika nebo přesun tohoto podávání na noc, přidání medikace redukující akatizii (β-blokátory, anticholinergika, antagonisté 5-HT_{2A} či benzodiazepiny), případně změna antipsychotika na klozapin, quetiapin či brexpiprazol (25).

Při léčbě schizofrenie se mnohdy objevují metabolické nežádoucí účinky, jako je nárůst tělesné hmotnosti, zvýšení glykemie, hladiny LDL cholesterolu či triglyceridů, které vedou ke zvýšení kardiometabolického rizika pacientů a v konečném důsledku mohou být příčinou zkrácení délky života (28). Proto je vhodné volit antipsychotika s nízkým metabolickým rizikem, kam patří amisulprid, aripiprazol, asenapin, brexpiprazol, haloperidol, kariprazin, lurasidon a ziprasidon. Metabolicky šetrné antipsychotikum, které má současně prokázaný efekt na zmírnění negativních příznaků je kariprazin (25).

Negativní symptomy

Jednou z domén, které jsou léčbou schizofrenie nedostatečně ovlivněny, jsou negativní

příznaky (alogie, avolice, anhedonie, otupený afekt, asociálnost). Může se jednat o negativní příznaky primární, které jsou projevem onemocnění, ale i sekundární vznikající např. i jako nežádoucí účinek léčby. Pokud převažují negativní příznaky, je třeba u pacientů s chronickou relabující formou schizofrenie nahradit antipsychotikum 1. generace za přípravek 2. generace, u pacientů s první epizodou schizofrenie má nejvíce důkazů na zmírnění negativních příznaků kariprazin v dávce 3–6 mg/den. Při jeho nedostatečné účinnosti lze použít amisulprid (50–300 mg/den), pokud ani s ním není dosaženo dostatečné účinnosti, tak olanzapin. Poté je doporučeno zvážit augmentaci léčby antidepresivy (SSRI, NaSSA) nebo aripirazolem (25, 29). Pro zjištění přítomnosti negativních příznaků je vhodné použít dotazník pro sebehodnocení negativních symptomů (SNS), který může pacient vyplnit sám např. v čekárně (30).

Kazuistika – dosažení funkční remise schizofrenie u mladého studenta po převedení na monoterapii kariprazinem

Student vysoké školy byl ve věku 24 let poprvé hospitalizován po několikaměsíčním zhoršení psychického stavu. Diagnostikována byla paranoidní schizofrenie. Neužíval žádné návykové látky, somaticky byl zcela zdrav, v ro-

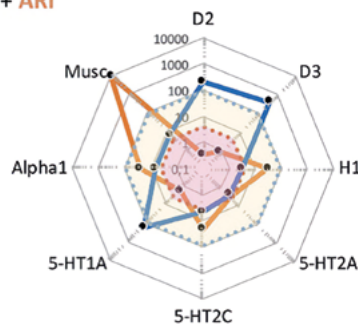
dinné anamnéze měl z psychiatrických onemocnění pouze depresi u otce, byl svobodný, bezdětný a žil v bytě s matkou. Během hospitalizace mu byl podáván olanzapin v maximální dávce 25 mg/den, přechodně v kombinaci s risperidonom 1 mg/den. Propuštěn byl po 6 týdnech s předepsaným olanzapinem v dávce 20 mg/den.

Při prvním kontrolním vyšetření v ambulanci, za 3 měsíce po propuštění z nemocnice, převažovaly negativní příznaky – byla přítomna pokleslá nálada, projevy sedace, plochá emotivita, hypobulie, hyposexie, pacient si stěžoval na zvýšení tělesné hmotnosti a neschopnost učit se na zkoušky. Somaticky byl bez výraznějších obtíží. K olanzapinu byl proto přidán kariprazin s velmi pomalou zkříženou titrací z 1,5 na 3 a posléze na 4,5 mg/den při postupném snižování dávky olanzapinu po 1 měsíci od nasazení kariprazinu, a to vždy o 5 mg/týden. Olanzapin bylo možné po 5 měsících zcela vysadit a pacient dále pokračuje v monoterapii kariprazinem.

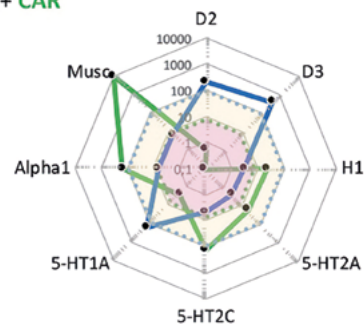
Díky této změně terapie odezněla sedace, zmírnily se negativní příznaky (po 6 měsících o 13 bodů dle sebehodnotící škály negativních symptomů, SNS), neobjevily se žádné nežádoucí účinky a došlo ke zlepšení funkčních schopností o 22 bodů dle škály PSP (Personal and Social Performance scale). Zastavil se také nárůst těles-

Obr. 6. Potenciálně vhodné kombinace antipsychotik v léčbě schizofrenie (26)

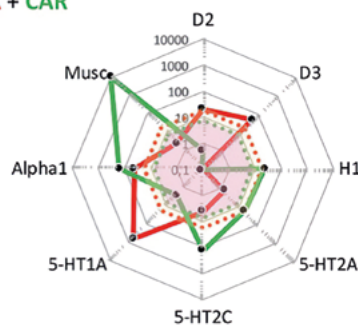
CLZ + ARI



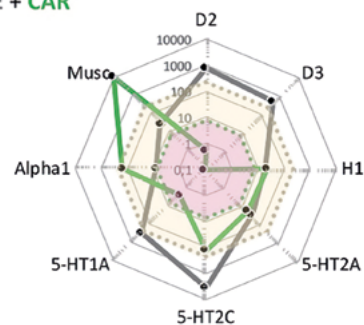
CLZ + CAR



OLA + CAR



QUE + CAR



né hmotnosti a následně došlo k jejímu poklesu o 6,5 kg, snížila se glykemie (o 0,6 mmol/l), hladina LDL cholesterolu (o 1,3 mmol/l), triglyceridů (o 1,3 mmol/l) a prolaktinu (o 64 mIU/l). Pacient byl celkově živější, sám referoval znovunabytí schopnosti naplno prožívat emoce. Zkřížená titrace byla u tohoto nemocného velmi pomalá a opatrná z důvodu převádění v ambulantních podmínkách, závažnosti epizody i relativně krátké doby od propuštění z nemocnice. Pacient

je nyní již 3 roky ve funkční remisi, dostudoval vysokou školu a pracuje.

Závěr

Schizofrenie postihuje na celém světě okolo 24 milionů lidí. U 90 % z nich se při první epizodě objeví nejméně 1 negativní příznak. V léčbě jsou doporučována preferenčně antipsychotika 2. generace, která ale mají řadu nežádoucích účinků. Častý je vznik diabetu,

nárůst tělesné hmotnosti, hypertenze a hyperprolaktinémie. K dispozici máme i moderní léky, jako je kariprazin, který má vysokou afinitu k D3 receptorům, dlouhý biologický poločas, vykazuje parciální agonismus k serotoninovým a dopaminergním receptorům, minimální metabolické a endokrinní nežádoucí účinky, má prokázanou účinnost v prevenci relapsů a efektivně zmírňuje negativní symptomy schizofrenie.

LITERATURA

1. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia - An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020 Feb 1;77(2):201–210.
2. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014 Dec;16(4):505–524.
3. Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017 Oct 1;174(10):927–942.
4. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939–951.
5. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022 Feb 26;399(10327):824–836.
6. Efthimiou O, Taipale H, Radua J, et al. Efficacy and effectiveness of antipsychotics in schizophrenia: network meta-analyses combining evidence from randomised controlled trials and real-world data. *Lancet Psychiatry*. 2024 Feb;11(2):102–111.
7. O'Donoghue B, Piacenza F, Plapp H, et al. Response rates to sequential trials of antipsychotic medications according to algorithms or treatment guidelines in psychotic disorders. A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2024 Jun;268:193–204.
8. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, et al. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019 May 1;76(5):499–507.
9. Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J. Safety of Antipsychotic Polypharmacy Versus Monotherapy in a Nationwide Cohort of 61,889 Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2023 May 1;180(5):377–385.
10. Kane JM, Correll CU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010; 12(3):345–357.
11. Correll CU. What are we looking for in new antipsychotics? *J Clin Psychiatry*. 2011;72 Suppl 1:9–13.
12. Abidi S, Bhaskara SM. From chlorpromazine to clozapine--antipsychotic adverse effects and the clinician's dilemma. *Can J Psychiatry*. 2003 Dec;48(11):749–55.
13. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951–962.
14. Uçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry*. 2008 Feb;7(1):58–62.
15. Barnes TR, Drake R, Paton C, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020 Jan;34(1):3–78.
16. Velligan DL, Sajatovic M, Hatch A, et al. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Mar 3;11:449–468.
17. Achtyes E, Simmons A, Skabeev A, et al. Patient preferences concerning the efficacy and side-effect profile of schizophrenia medications: a survey of patients living with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2018 Sep 12;18(1):292.
18. Hofer A, Kemmler G, Eder U, et al. Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jul;65(7):932–939.
19. Foot C. Gilbert H, Dunn P, et al. People in control of their own health and care. *The King's Fund*. 4. 11. 2014. Dostupné na: https://assets.kingsfund.org.uk/f/256914/x/7c-4051df4c/people_in_control_their_own_health_care_november_2014.pdf.
20. Coulter A, Collins A. Making shared decision-making a reality. *The King's Fund*. 28. 7. 2011. Dostupné na: https://assets.kingsfund.org.uk/f/256914/x/73b4098901/making_shared_decisions_making_reality_july_2011.pdf.
21. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2005 Nov;50(13 Suppl 1):7S–57S.
22. Tandon R, Targum SD, Nasrallah HA, et al. Treatment Effectiveness in Schizophrenia Consortium. Strategies for maximizing clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *J Psychiatr Pract*. 2006 Nov;12(6):348–363.
23. Kašpárek T, Ustohal L. Léčba akutní epizody schizofrenie. Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2018. Dostupné na: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/lecba-akutni-epizody-schizofrenie>.
24. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):58–72.
25. Masopust J, Kopeček M, Protopopov D. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2022. Dostupné na: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/images/pdf/Stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie-22.pdf>.
26. Hjorth S. The More, the Merrier. ...? Antipsychotic Polypharmacy Treatment Strategies in Schizophrenia From a Pharmacology Perspective. *Front Psychiatry*. 2021 Nov 24;12:760181.
27. Siwek M, Chrobak AA, Gorostowicz A, et al. Kariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia-a retrospective chart review. *Front Pharmacol*. 2024 Jan 4;14:1321112.
28. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):64–77.
29. Masopust J, Mohr P, Kopeček M. Antipsychotika v léčbě predominantních negativních příznaků schizofrenie: aktualizace doporučených postupů. *Psychiatrie*. 2020;24(1):40–43.
30. Dollfus S, Mach C, Morello R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. *Schizophr Bull*. 2016 May;42(3):571–8.



**Knihu lze volně
stáhnout zde**

