

LÉČBA SCHIZOFRENIE JE POHYBLIVÝ CÍL

prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Farmakoterapie schizofrenie zasahovala v průběhu uplynulých 60 let různé cíle. Původně jako antihistaminikum syntetizovaný chlorpromazin se v psychiatrii uvedl díky schopnosti utlumit a tak nespecificky zklidnit pacienta s psychózou. Trvalo 40 let, než s tlumivým účinkem spojený název neuroleptika pro léky na odstranění psychotických příznaků začal ustupovat názvu antipsychotika. Pro jistotu, s jakou psychofarmaka používáme, je užitečný střídavý pohled na změny v chápání indikace a mechanismu účinku antipsychotik. Koncept schizofrenie prodělal řadu změn. Stal se užším a méně populárním pojmem, než byl v době zavedení neuroleptik. Do změny cílů farmakoterapie schizofrenie přispěl i posun v sociálním kontextu léčby – větší respekt k lidské individualitě s sebou přinesl ohled na subjektivní prožívání léčby a vztah k farmaku, na spolupráci nemocného pacienta. Hodnotí se více úspěšnost (effectiveness) než účinnost (efficacy) antipsychotika. Ta se zjišťuje spíše ve velkých pragmatických studiích jako CATIE nebo EUFEST než v metodicky přísných srovnáních dvou psychofarmak. Mění se i názor na to, co představuje hlavní výsledek farmakoterapie schizofrenie – místo tlumení neklidu požadujeme od farmakoterapie schizofrenie účinek na kognitivní příznaky a negativní symptomy, které v minulosti svědčily spíše pro bezprostřední efekt neuroleptika. Poznatky o mechanismu účinku neuroleptik významně přispěly k pochopení biochemických korelátů schizofrenního onemocnění, ale jak neuroleptika, tak antipsychotika se v klinice používají při léčbě řady dalších diagnóz, u kterých je patogenetická podobnost se schizofrenií sporná. V minulém roce se také poprvé ukázalo, že interakce s dopaminovým receptorem není podmínkou antipsychotického účinku. To podpořilo představu, že schizofrenie nemusí nezbytně souviset především s dopaminergním mechanismem kontroly významu podnětů. Léčba schizofrenie a její postupy jsou měnlivé procesy, a to někdy může zakrýt pozitivní změnu, kterou do léčby psychóz přinesly a která přes pohyblivost cíle přetrvává přes probíhající změny.

Klíčová slova: schizofrenie, psychóza, antipsychotika, dopaminergní neurotransfer, účinnost léčby, pragmatické farmakologické studie.

TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA IS A MOVING TARGET

In the course of the last 60 years, pharmacological treatment of schizophrenia focused on varying targets. Chlorpromazine, originally an antihistaminic compound, found its main use in psychiatry because of its sedative properties. Non-specific sedation reduced the agitation of psychotic patients. It took forty years before the sedation related term „neuroleptics“ for drugs that treat psychosis, has been replaced by the more appropriate term „antipsychotics“. The confidence with which we are using antipsychotics may be well served by a sobering review of changes in the indications of these drugs and changes of the knowledge on their mechanism of action. The concept of schizophrenia itself has changed considerably. Today, it is a less popular concept with a narrower meaning, than it used to be at the time of the introduction of neuroleptics. The change in the social context of treatment also influenced targeting of pharmacotherapy in schizophrenia growing respect for human individuality meant greater attention to patient's subjective experience, his compliance with treatment and to his attitude to medication. Effectiveness replaced efficacy as an outcome measure in trials of antipsychotic drugs. Large scale pragmatic trials like CATIE or EUFEST provide for measurement of the effectiveness better than methodically correct head to head trials of antipsychotics. The increasing knowledge on the mechanism of action in neuroleptics significantly helped to elucidate the biological underpinnings of schizophrenic psychosis. On the other hand, neuroleptics as well as new antipsychotics have been also used in the treatment of disorders, that only hardly have any pathogenic links with schizophrenia. Also, the expectation of the main effects of pharmacotherapy in psychosis has changed: instead of an effect on agitation, we expect an effect on cognitive and negative symptoms. In the past, negative symptoms were often thought of as necessary correlates of the neuroleptic action in psychosis. Recently, it has been also reported, that the interaction of a drug with the dopamine receptor is not a necessary condition for an antipsychotic effect. This supports the idea that schizophrenia need not necessarily be associated with the dopamine mediated control of stimuli's salience. Treatment of schizophrenia and corresponding rules vary over time, which may mask the lasting positive changes in the therapeutic approach to psychosis.

Key words: schizophrenia, psychosis, antipsychotics, dopaminergic neurotransmitter, the effectiveness of the treatment, pragmatic pharmacological studies.

Psychiat. pro Praxi 2008; 9(5): 218–222

Úspěšná léčba onemocnění spočívá v odstranění příčin choroby nebo v plnohodnotné kompenzaci poruch vzniklých chorobným dějem. Předpokládá dobrou znalost vzniku onemocnění a jeho následků. Taková znalost je spojena také s jasným ohraničením chorobného děje a tím i cíle našich léčebných zákroků. V nedokonalém světě jsou věci nedokonalé, proto nepřekvapí, že i naše porozumění tomu, co a proč léčit, se mění a není dokonalé. Stále neznáme nezbytnou a dostačující podmínku vzniku schizofrenie, specifický příznak, který s ní je spojen, nebo spolehlivý klinický prediktor průběhu a prognózy

onemocnění. Abychom využili prostředky, které máme k dispozici a které přinesly pacientům se schizofrenií již mnoho prospěchu, je dobré, abychom si uvědomili, kde a jaké jsou hranice naší jistoty, že známe správnou léčbu schizofrenie.

Schizofrenie se mění s dobou

Pojem schizofrenie oslaví za 3 roky 100 let od svého vzniku. Koncept onemocnění, které vede k předčasné dezorganizaci a úpadku osobnosti, schopností a sociálních vztahů, je jen o málo starší. Konstrukt schizofrenie přežil významný společenský a technologický vývoj. Na okraj odborného zájmu psychiatrů vykázal řadu v době svého vzniku častých psychiatrických diagnóz (například kretenismus nebo taboparalýzu). Výklad diagnostické kategorie schizofrenie se v průběhu oněch sta let měnil a zpřesňoval. Zpřesňování znamenalo především dosažení širší diagnostické shody. Validita diagnózy zůstala otevřenou otázkou do dneška. Pojem sám se stává předmětem diskuze, ve které bývá zpochybňována jeho užitečnost i další existence. Na 1. konferenci Společnosti pro výzkum schizofrenie (SIRS) v červnu 2008 v Benátkách padly v souvis-

čenským a technologickým vývojem. Na okraj odborného zájmu psychiatrů vykázal řadu v době svého vzniku častých psychiatrických diagnóz (například kretenismus nebo taboparalýzu). Výklad diagnostické kategorie schizofrenie se v průběhu oněch sta let měnil a zpřesňoval. Zpřesňování znamenalo především dosažení širší diagnostické shody. Validita diagnózy zůstala otevřenou otázkou do dneška. Pojem sám se stává předmětem diskuze, ve které bývá zpochybňována jeho užitečnost i další existence. Na 1. konferenci Společnosti pro výzkum schizofrenie (SIRS) v červnu 2008 v Benátkách padly v souvis-

losti s novou klasifikací duševních poruch hned dva návrhy, jak se schizofrenii naložit: přejmenovat ji buď prostě na obecný „psychotický syndrom“, nebo zkusit vyjádřit znalost o její biologii v názvu „dopaminová dysregulace předního striata“. Návrhy byly inspirovány úvodní přednáškou anglického spisovatele Stephena Foulkse, který popisoval stigma spočívající v názvu implicitně vedoucím k představě mnohočetné či „rozštěpené“ osobnosti. Upozornil, že japonská Společnost pro psychiatrii a neurologii již tento krok udělala v r. 2002 (18) a přejmenovala schizofrenii z japonského „nemoc rozštěpené duše“ (japonsky Shinshin Bunretsu Byo) na „poruchu integrity“ (Togo Shitchō Sho).

Schizofrenie je koncept, který se opíral o průběhové charakteristiky onemocnění a později o nespecifické, ale poměrně charakteristické psychotické příznaky. Dnes je schizofrenie obvykle chápána jako porucha, která se projevuje v různých rozměrech – dimenzích psychopatologie a sociální patologie. Charakteristické příznaky byly nejprve členěny na negativní (nedostatek funkce) a pozitivní (zkreslení nebo nadbytek funkce), později Liddle (11) identifikoval psychometricky trsy příznaků, které nazval útlum psychomotoriky (negativní symptomy jako zpomalení, afektivní oploštění, nedostatek motivace), dezorganizace (inkoherní myšlení, nepřiměřené a bizarní jednání) a syndrom zkreslení skutečnosti (pozitivní psychotické symptomy: bludy a halucinace). Popsal pro ně charakteristické změny regionální mozkové perfuze, které mapovaly oblasti mozku spojené s těmito dimenzemi.

Všeobecně dnes také popisujeme další dimenze schizofrenního onemocnění: afektivní příznaky (depresivní, manické, rezonanční nálady a poruchy afektů), a především příznaky kognitivní.

Váha kognitivních příznaků odpovídá skutečnosti, že v průměru je neuropsychologický výkon nemocných se schizofrenií zhruba o 1,5 standardní odchylky snížen oproti zdravým jedincům (3). Za poklesem testových skóre se skrývá narušené zpracování informací. Jeho zdroj a přesnou povahu zatím nedokážeme určit.

Naděje vkládané do specifického účinku antipsychotik druhé generace na kognitivní symptomatiku se ukazují jako liché. Dlouhodobý efekt na kognitivní příznaky u antipsychotik druhé generace se podstatně neliší od účinků antipsychotik první generace. Kognitivní zlepšení u pacientů s první epizodou schizofrenie lze přičítat účinku nácviku (9) a ani u velkého souboru v pragmatické studii se nepodařilo rozlišit účinek antipsychotika první a druhé generace (7).

Schizofrenie má rozměry spojené také se sociální maladaptací. Považujeme za ně především izolaci pacientů, sociální skluz i větší riziko zneuží-

vání návykových látek. Pro důležitý rozměr uplatnění v běžných společenských rolích a schopnost samostatně se postarat o živobytí používáme anglicismus „sociální fungování“. Dobrý překlad „fungování“ se hledá obtížně, sociální uplatnění by snad znělo více česky. Sociální maladaptaci lze považovat za příznak i za důsledek schizofrenního onemocnění. Farmakoterapie, deinstitucionalizace, zkrácení délky hospitalizace a rozvoj sociální psychiatrie postavily tento rozměr do středu zájmu psychiatrů a umožnily lépe definovat cíle léčby. Psychiatrie dnes usiluje o remisi symptomatiku i funkční. Hlavním cílem není stabilizace symptomů a uklidnění pacienta, ale jeho uzdrava.

Mění se posuzování účinnosti farmakoterapie psychózy

Vodítka správného postupu farmakoterapie schizofrenie vycházejí z medicíny založené na důkazech. Ta pokládá za nejspolehlivější poznatky získané v kontrolovaných dvojité slepých studiích se znárodněným rozdělením srovnávaných terapeutických postupů. Za nejméně spolehlivé se pokládá shodné mínění odborníků. Na důkazech založená medicína je zatížena celou řadou problémů. Kontrola nejrůznějších náhodných vlivů vyžaduje vytvoření podmínek, které neodpovídají běžné praxi a do studií vnáší zkreslení – jedná se například o omezení závažnosti symptomatiky pro vstup do studie, vyloučení komorbidit atp. Používá mnohdy nereprezentativní soubory výzkumných subjektů, které obvykle neodpovídají běžné patientské populaci. Přípravy a provedení dvojité slepých studií srovnávajících nové antipsychotikum s placebem nebo s referenčním lékem jsou nákladné a často jsou sponzorovány výrobci nových farmak. Výsledky srovnávacích kontrolovaných studií se měří snížením skóre psychopatologie v hodnotících škálách. Nedokážeme porovnat proti sobě všechna dostupná farmaka na dostatečně reprezentativním vzorku populace pacientů tak, aby- chom mohli spolehlivě porovnat výhody a nevýhody jednotlivých farmak a seřadit je podle účinku na jednotlivé symptomy nebo skupiny symptomů. Takové množství metodicky sjednocených a kvalitních studií jednotlivých antipsychotik srovnávaných mezi sebou není. Bude-li se měřit účinnost léků tímto způsobem, pak pro rozhodování o tom, jaké antipsychotikum pro konkrétního pacienta zvolíme, nebude nikdy dost podkladů.

Za praxi bližší zdroj poznatků se v posledních letech považují výsledky velkých praktických observačních studií, které nejsou financovány farmaceutickým průmyslem. Data sbírají na souborech, které odpovídají běžné psychiatrické klientele s danou diagnózou. Tyto studie používají k hodnocení výsledného stavu robustnější kritéria, než je pokles skóre

hodnotících škál. Obvykle se používá anglických výrazů „efficacy“ pro účinnost (míní se schopnost antipsychotika snížit skóre psychopatologických škál) a „effectiveness“ (česky nejspíš úspěšnost) pro měřítko zahrnující vedle účinnosti ještě snášenlivost farmaka, subjektivní pocit pacienta a jeho připravenost užívat lék dlouhodobě. Observační pragmatické studie nepodléhají zkreslení výběrem vzorku populace a analyzují výsledky léčby, která je blízká podmínkám praxe. Mezi nejvýznamnější prospektivní pragmatické observační studie patří americká CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) a evropská studie EUFEST (European First-Episode Schizophrenia Trial). Studie CATIE (12) proběhla v letech 2001–2004 a byla financovaná grantem Národního ústavu duševního zdraví (NIMH). Na vzorku 1 400 pacientů náhodně vybraných v 57 centrech sledovala dobu do vysazení antipsychotika z libovolné příčiny. Takovou příčinou mohla být neúčinnost, nežádoucí účinky, neochota pacienta dále lék brát, rozhodnutí ošetřujícího psychiatra či jakýkoliv jiný důvod. Antipsychotikum bylo podáváno za dvojité slepých podmínek pacientům, kteří odpovídali co nejvíce běžné populaci nemocných léčených v psychiatrických nemocnicích a léčebnách pro schizofrenní onemocnění. Pacienti byli v první fázi znárodněně přiřazeni do ramen studie, ve kterých dostávali buď olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon nebo perfenazin. V průběhu 18 měsíců jich nejvíce setrvalo na léčbě olanzapinem, a to i přesto, že pro vzestup hmotnosti přerušilo léčbu právě tímto preparátem nejvíce pacientů. Také průměrná doba do vysazení olanzapinu byla v této studii nejdelší. Překvapením bylo, že délka setrvání na léčbě perfenazinem se významně nelišila od trvání léčby antipsychotiky druhé generace. Významně se nelišil oproti ostatním antipsychotikům ani účinek perfenazinu na mírný pokles kognitivních funkcí.

Nové argumenty k odpovědi na důležitou otázku, zda opravdu je rozdíl mezi antipsychotiky druhé generace a nízkými, dříve klinicky jen málo využívanými dávkami neuroleptik hledá studie EUFEST (8), které se zúčastnila i česká výzkumná centra. Ve vzorku 500 pacientů z 13 zemí Evropy porovnává schopnost udržet se po dobu 12 měsíců na léčbě běžnými dávkami náhodně přidělených antipsychotik druhé generace (olanzapin, quetiapin, ziprasidon, amisulprid), nebo nízkými dávkami (ne více jak 4 mg p. d.) klasického referenčního neuroleptika haloperidolu. Na rozdíl od CATIE tato studie srovnávala délku, po kterou zůstali na náhodně přidělené medikaci pacienti s první epizodou schizofrenie. Jednalo se o nemocné, kteří se věkem, zastoupením mužů a žen i psychopatologií a řadou dalších charakteristik od CATIE výrazně lišili. Studie EUFEST obecně zjistila, že doba do vysazení z jakékoliv

příčiny je u pacientů s první epizodou schizofrenie delší než u chronických nemocných ve studii CATIE. Pacientům s první epizodou schizofrenie byla léčba antipsychotiky druhé generace podávána významně delší dobu než léčba haloperidolem. Průběh odpovědi na léčbu měřený jako pokles skóru škály PANSS byl ve studii EUFEST prakticky u všech antipsychotik identický a mezi haloperidolem a antipsychotiky druhé generace nerozlišoval. Změny skóre CGI a GAF, které měří celkový klinický dojem a funkční kompetenci, ale skupiny pacientů léčených haloperidolem a antipsychotiky druhé generace bezpečně a významně rozdělily. U pacientů léčených haloperidolem byl celkový klinický dojem na léčbě horší a vzestup funkční úrovně nižší. Riziko vysazení antipsychotika z jakéhokoliv důvodu bylo v průběhu ročního sledování nejvyšší u pacientů, kteří brali haloperidol. Také nejkratší doba do vysazení byla spojená s podáváním haloperidolu. Vysazení haloperidolu bylo také významně častěji než u ostatních antipsychotik (s výjimkou quetiapinu) spojené s vysazením pro nedostatečnou účinnost. Mezi vysaze-

ním antipsychotik druhé generace a haloperidolu pro nežádoucí účinky byl významný rozdíl, který autoři přičítají spíše mimořádně dobré toleranci a nízkému výskytu nežádoucích účinků po quetiapinu a také po olanzapinu. Nepřekvapil statisticky významně vyšší výskyt parkinsonských nežádoucích účinků po haloperidolu a významně vyšší změna hmotnosti po olanzapinu. Některé charakteristiky a výsledky nezávislých pragmatických studií CATIE a EUFEST srovnávají tabulky 1 a 2.

Velké pragmatické studie dosvědčují, jak značný rozdíl je mezi léčbou prvních epizod schizofrenie a chronických pacientů. Jejich výsledky také podporují klinickou zkušenost, že antipsychotika druhé generace jsou z hlediska účinnosti, snášenlivosti i pro vysokou interindividuální variabilitu nejednotnou skupinou a nelze je mezi sebou zaměňovat (6). Pro jejich výběr je zatím nejspolehlivějším kritériem profil nežádoucích účinků. Podle něj lze rozlišit, pro koho není konkrétní antipsychotikum vhodné. Defenzivní koncepce výběru antipsychotika sice chrání rizikové pacienty, ale při předvídání výsledku terapie

nepomůže. Predikovat spolehlivě účinek určitého antipsychotika u konkrétního pacienta zatím stále neumíme.

Neurochemický podklad léčby se může změnit

Účinek antipsychotik byl vždy spojován s mírou antagonistické blokády na dopaminových receptorech. Je prokázáno, že farmakologická stimulace amfetaminem, která vede ke zhoršení pozitivní psychopatologie, je spojena s uvolněním endogenního dopaminu ve striatu. Přesun pozornosti kliniků k negativním příznakům, kognitivním funkcím a k pracovní paměti vedl k docenění hypodopaminergní komponenty schizofrenní psychopatologie. Podávání parciálních dopaminergních agonistů, u kterých míra blokády a stimulace je spoluurčována hladinou endogenního dopaminu, je výraznou změnou v dosavadním vývoji antipsychotik. Zcela výjimečný je v tomto ohledu klopazin, ale i ten má nezanedbatelnou afinitu k dopaminovým recepto-
rům, především k receptoru D1.

Dopamin je přenašečem, který zajišťuje spojení důležitých podkorových oblastí spravujících automatické chování a funkce organismu s kůrou, která jej moduluje a integruje do celku lidského chování. Jeho role byly vytvářeny dlouhou fylogenetickou historií řídicích funkcí organismu a prošly řadou modifikací. Proto je obtížné, ostatně stejně jako u jiných neurotransmiterů, najít pro popis jeho role dostatečně obecnou charakteristiku. Zřejmě mezi ně patří především optimalizace množství významných informací nezbytných pro adaptivní chování organismu. Dobrá funkce tohoto systému umožňuje ekonomickou řídicí činnost mozku ve styku s vnějším světem a aktivaci adekvátních programů jednání.

Také role ostatních neurotransmiterových systémů, které obstarávají spojení kůry s podkorovými jádry, patří mezi funkce regulační. Nejsou objasněny natolik, abychom pro ně dokázali nalézt společného jmenovatele. Serotonin, jehož role souvisí s kontrolou jednání na ose inhibice impulzivity, resp. osy úzkost-agrese pravděpodobně souvisí se schizofrenním onemocněním, ale jeho přímé spojení s charakteristickou psychopatií schizofrenní psychózy zatím není jasné. Protože kontrola agresivity je jedním z cílů farmakoterapie akutní psychózy a snížení nepřátelství a násilných projevů patří mezi naléhavé funkce farmakoterapie, dá se očekávat, že role serotoninu bude i nadále předmětem zájmu.

Pozornost výzkumu je v posledních letech soustředěná na glutamatergní synapse a poruchu funkce N-metyl, D-aspartátových (NMDA) receptorů a dalších vazebných míst excitačních aminokyselin. Glutamatergní přenos se dostal do

Tabulka 1. Porovnání výstupů studií CATIE a EUFEST

	studie	N	průměrná dávka (mg)	% pac. na max. dávce
perfenazin 8–32 mg	CATIE	261	20,8 (mod. prům.)	40 %
	EUFEST	–	–	–
haloperidol 1–4 mg	CATIE	–	–	–
	EUFEST	103	3,0 (před vysaz.)	61 %
risperidon 1,5–6 mg	CATIE	341	3,9	40 %
	EUFEST	–	–	–
olanzapin 7,5–30 mg 5–20 mg	CATIE	336	20,1	40 %
	EUFEST	105	12,6	52 %
quetiapin 200–800 mg 200–750 mg	CATIE	337	543,4	44 %
	EUFEST	104	498,6	38 %
ziprasidon 40–160 mg 40–160 mg	CATIE	185	112,8	48 %
	EUFEST	82	107,2	47 %
amisulpirid 200–800 mg	CATIE	–	–	–
	EUFEST	104	450,8	26 %

Tabulka 2. Porovnání výstupů studií CATIE a EUFEST

	studie	% retence na výstupu	medián doby do vysazení (měsíce)
perfenazin	CATIE	25 %	5,6
	EUFEST	–	–
haloperidol	CATIE	–	–
	EUFEST	38 %	0,5
risperidon	CATIE	26 %	4,8
	EUFEST	–	–
olanzapin	CATIE	36 %	9,2
	EUFEST	77 %	6,3
quetiapin	CATIE	18 %	4,6
	EUFEST	47 %	1,2
ziprasidon	CATIE	21 %	3,5
	EUFEST	55 %	1,1
amisulpirid	CATIE	–	–
	EUFEST	60 %	5,3

středu zájmu na základě experimentálních dat u zvířat i lidí, které nasvědčovaly tomu, že indukcce spektra negativních a kognitivních příznaků po podání antiglutamatergických látek je přesnějším modelem schizofrenní psychózy než starší farmakologické modely psychózy indukované stimulací nebo halucinogeny. Mezi antagonisty N-metyl, D-aspartátových receptorů patří experimentální látka dizocilpin – známá též jako MK-102, fencyklidin-PCP, kdysi veterinární anestetikum, které udělalo kariéru jako halucinogenní droga, a disociativní anestetikum ketamin.

Teorie o spojení schizofrenie s poruchou funkce glutamatergických NMDA receptorů, že porucha funkce glutamatergických NMDA receptorů, které modulují inhibiční GABA interneurony a mají výrazný vliv na funkci dopaminergních i serotoninergních terminálů v korových a v podkorových oblastech, vedla ke snaze léčebně využít látky, které funkci NMDA receptorů ovlivňují. Řada studií byla věnována posílení účinku antipsychotik modulátory přenosu na NMDA receptoru, především glycinem a d-serinem, pravotočivou formou fyziologicky v mozku hojně zastoupeného l-serinu. Proběhly také studie s cykloserinem, sarkosinem a d-alaninem. Výsledky těchto studií zatím nejsou jednoznačné a jejich výsledky pravděpodobně závisejí na výběru pacientů pro studie. Nicméně lze stále teoreticky i prakticky předpokládat, že d-serin může ovlivnit vedle pozitivních symptomů schizofrenie také negativní příznaky a snad i kognitivní dysfunkci.

Předmětem studia jsou i látky ovlivňující další glutamatergické receptory – AMPA receptory (podle ligandu alfa-metyl propionové kyseliny), a především metabotropní receptory, jejichž efekt je zprostředkován intracelulárně druhými posly.

V minulém roce byly publikovány převratné výsledky z klinické studie, která srovnávala účinek olanzapinu s první látkou v této indikaci, která nemá afinitu k D2 receptorům (15). Její účinek na hyperaktivitu ve fencyklidinem indukovaném zvířecím modelu psychózy na rozdíl od olanzapinu vymizí u potkanů s odstraněným genem pro metaboličké glutamátové receptory třídy II. Klinická dvojité slepá studie na 196 pacientech se schizofrenií, probíhala většinou v Ruské federaci a srovnávala pokles skóru PANSS ve třech větvích. V jedné dostávali pacienti 15 mg olanzapinu, ve druhé placebo a ve třetí látku LY 2140023 v dávce 2 × 20 mg. Tato látka je prekurzor vlastní účinné substance označované jako LY 404039, léku, který nemá afinitu ani k dopaminovým, ani k serotoninovým, ale ani k NMDA vazebným místům. Působí jako agonista metaboličských glutamátových receptorů třídy II a vliv na ostatní transmittérové systémy v mozku vykonává jejich prostřednictvím. Po 4 týdnech významně po-

klesl celkový skóre PANSS i skóre pozitivních a negativních příznaků ve skupině léčené olanzapinem i experimentální látkou LY 2140023. Jejich účinek na psychopatologii se významně nelišil. Významný rozdíl byl v incidenci nežádoucích účinků. Po experimentálním léku se na rozdíl od olanzapinu neobjevil žádný vzestup tělesné hmotnosti.

Tato Patilova studie je první významný argument pro očekávání, že v budoucnu dojde k identifikaci nových neurochemických mechanismů spojených obecně s psychózou, nebo s některými jejími dimenzemi. Spektrum látek, které bude možno při léčbě schizofrenie s nadějí na úspěch použít, se pravděpodobně rozšíří.

Praktické cíle při léčbě schizofrenie se změnily

Cílem antipsychotické léčby v akutním stadiu schizofrenie je dosažení remise. Ta je dnes definovaná a její spolehlivá a reprodukovatelná charakteristika je dána kombinací psychopatologických a funkčních kritérií (2).

Prosazují se argumenty, které svědčí pro poměrně brzký nástup účinnosti u většiny antipsychotik (1). Pokud se pacienti nezlepší během prvních dvou týdnů farmakoterapie, je pravděpodobnost jejich odpovědi na léčbu malá. Podle řady autorů lze dnes již dříve než po 4 týdnech zvážít záměnu jednoho neúčinného nebo jen částečně účinného antipsychotika druhým.

Při nedostatečném efektu je nutné vyhodnotit spolupráci nemocného. Zjistit, zda se podařilo získat jeho důvěru, zda lékům věří a skutečně je užívá. To obvykle úzce souvisí s mírou pacientovy informovanosti a s tím, zda a jak včas se mu dostalo psychoedukace – poučení o nemoci a její léčbě. Význam spolupráce a schopnosti brát dlouhodobě indikované antipsychotikum získal důležité postavení jako významný prediktor odpovědi na léčbu. Pěstovat spolupráci pacienta a zamezit ztrátě adherence a spolupráce nemocného je prakticky významné. Lze tak snížit riziko relapsu (16). Dříve opomíjená role podrobného výkladu povahy onemocnění a povahy psychofarmakologické léčby s následnou společnou diskuzí nad zisky a riziky spojenými s dlouhodobou antipsychotickou terapií může adherenci posílit (14).

K adherenci a spolupráci výrazně přispívá subjektivní spokojenost nemocného s léčbou. Tu je možno hodnotit pravidelně a lze očekávat, že váha pacientova názoru na výsledky léčby se bude blížit významu hodnocení psychopatologie pomocí objektivních hodnotících škál (10).

V České republice vznikly v posledních 3 letech dvě publikace s vodítky pro léčbu schizofrenie (19, 22). Pro rychlý rozvoj psychofarmakologie

a rychle se obměňující poznatky je ale vytvoření vodítek s delší dobou platnosti obtížné. Při klinickém rozhodování v praxi se pak někdy uplatní vodítka založená na konsenzu odborníků. Ta sice nemají velkou hodnotu z hlediska medicíny založené na důkazech, ale obvykle shrnují interpretaci současného stavu poznání lidmi, kteří jej spolu-vytvářejí. Takové vodítko publikoval P. Weiden a spol. a použil pro něj populární politický termín: cestovní plán – „roadmap“ (4). Pětadvacet významných akademických psychofarmakologů z USA s vlastní psychiatrickou praxí v ní hodnotilo nabídnuté odpovědi na řešení specifických klinických situací na škále od jedné (velmi nevhodné, nikdy bych nepoužil) po 9 (velmi vhodné, moje léčba volby). Tito odborníci hodnotili vhodnost volby konkrétního antipsychotika druhé generace pro zdravého mladého muže, u kterého bylo třeba zahájit léčbu schizofrenie (a který má přiměřenou váhu, normální hladiny lipidů i glykemie nalačno) v tomto pořadí (průměrné skóre vhodnosti na škále 1–9 v závorce): risperidon (7,6), aripiprazol (7,5), ziprasidon (7,0), olanzapin (6,2), quetiapin (6,1). Neuroleptika získala průměrné skóre 3,8 pro léky tzv. nízkoučinné (terapeutické dávky ve stovkách mg) a 4,5 pro tzv. vysokoúčinné (terapeutické dávky v jednotkách a desítkách mg). Klozapin jako lék první volby posoudila většina jako zcela nevhodný s průměrným skóre 3,6. Vzdor této praxi se ale stále častěji ozývá upozornění, že klozapin díky své mimořádné účinnosti by měl být opatrně navrácen do první linie léčby schizofrenie.

Léčba schizofrenie je dynamický proces. Mění se cíle léčby, ovlivňované neurochemické systémy a procesy a mění se i kontext, ve kterém léčíme. Nejedná se jen o změny v důsledku vývoje nových a lepších farmak. Mění se i hranice diagnózy schizofrenie, cílené změny v chování a prožívání nemocného se schizofrenií onemocněním. Také pozornost nežádoucím účinkům léků, subjektivní spokojenosti pacienta a faktorům, které ovlivní, zda a jak dlouho bude brát antipsychotikum, které mu pomáhá, se v minulých letech změnily a budou se dále měnit. V praxi není vždy jednoduché rozpoznat významné a trvalé změny od těch přechodných, a přitom dokázat pružně reagovat na nové poznatky a postoje oboru. Tento text se k tomu snaží přispět.

prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Hradecká 1132, 500 05 Hradec Králové
e-mail: libigerj@lfhk.cuni.cz

Literatura

1. Agid O, Seeman P, Kapur S. The „delayed onset” of antipsychotic action – an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry and Neurosci*, 2006; 31: 93–100.
2. Andreasen NC, Carpenter WT Jr., Kane JM et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiat*, 2005; 162: 441–449.
3. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D et al. Neuropsychology of first episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiat*, 2000; 157: 549–559.
4. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch Gener Psychiat* 2003; 60: 553–564.
5. Fleischhacker WW, Keet IPM, Kahn RS. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) Rationale and Design of the Trial. *Schizophrenia Research*, 2005; 78: 147–156.
6. Fleischhacker W, Widschwendt ChG. Treatment of schizophrenia patients: Comparing new generation antipsychotics to each other. *Opin Psychiatry*, 2006; 19: 128–134; 3.
7. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE et al. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*, 2007; 64: 1115–1122.
8. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial, *Lancet*, 2008; 37: 1085–1097.
9. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64: 633–647.
10. Lambert M, Schimmelhausen BG, Naber D et al. Prediction of remission as a combination of symptomatic and functional remission and adequate subjective well-being in 2960 patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 67: 1690–1697.
11. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia, *Br J Psychiat*, 1992; 160: 179–186.
12. Lieberman JA, Stroup TS, Mc Evoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1209–1223.
13. Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D et al. Placebo controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiat*, 2004; 161: 975–984.
14. Motlova L. Psychoeducation as an indispensable complement to pharmacotherapy in schizophrenia, *Pharmacopsychiatry* 2000; 33(Suppl 1): 47–48.
15. Patil ST, Zhang L, Martenyi F et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial *Nature Medicine*. 2007; 13: 1102–1107.
16. Perkins DO, Hongbin Gu, Weiden P et al. Predictors of Treatment Discontinuation and Medication Non-Adherence in Patients Recovering From First-Episode of Schizophrenia, Schizophreniform Disorder or Schizoaffective Disorder: A randomized, double-blind, flexible-dose multicenters Study. *J. Clin. Psychiatry*, 2008; 69: 106–120.
17. Rowe DL. Off-label prescription of quetiapine in psychiatric disorders. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 841–852.
18. Sato M. Renaming Schizophrenia: a Japanese Perspective, *World Psychiatry* 2006; 5: 53–55.
19. Seifertová D, Praško J, Höschl C. *Postupy v léčbě psychických poruch*. Praha: Academia Medica Pragensis, 2004.
20. Spina E, Cavallaro R. The pharmacology and safety of paliperidone extended release in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf*, 2007; 6: 651–662.
21. Švestka J. Aripiprazol: Antipsychotikum nové generace s jen parciální agonizací dopaminových D2/D3 receptorů a serotoninových 5HT1a receptorů. *Psychiatrie*, 2003; 4: 279–289.
22. Weiden PJ, Preskorn SH, Fahnestock PA, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. Translating the psychopharmacology of antipsychotics to individualized treatment for severe mental illness: A Roadmap. *J Clin Psychiat*, 2006; 68(suppl 7): 5–46.