

Léčba rezistentní schizofrenie v praxi

MUDr. Bc. Libor Ustohal, doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Léčba rezistentní schizofrenie patří mezi závažné medicínské problémy. I když jednotná definice rezistentní schizofrenie neexistuje, nejčastěji se za její kritérium považuje selhání dvou léčebných pokusů vedených antipsychotiky ze dvou různých chemických skupin v dostatečné dávce po dostatečnou dobu. Článek se zabývá možnostmi pseudorezistence, ke kterým patří zejména chybná diagnóza, nerozpoznaná komorbidita, nedostatečnost léčebných pokusů a noncompliance ze strany pacienta. V případě potvrzení rezistence existuje několik terapeutických možností, které lze dělit na farmakologické a nefarmakologické. Mezi farmakologickými metodami si klíčovou pozici udržuje nasazení klopazinu, jehož účinnost byla opakovaně ověřena. K dalším možnostem patří především kombinace antipsychotik, jejich augmentace a z nefarmakologických pak elektrokonvulzivní terapie, experimentálně užívaná repetitivní transkraniální magnetická stimulace a dále psychoterapie.

Klíčová slova: rezistentní schizofrenie, klopazin, kombinace antipsychotik, augmentace antipsychotik, ECT, rTMS.

Treatment of resistant schizophrenia in clinical practice

Treatment of resistant schizophrenia is a serious medical problem. Although it does not exist its common definition, its main criterium is failure of two treatment trials with antipsychotics from two different chemical classes in sufficient dosage and duration. The article deals with possibilities of pseudoresistance, especially false diagnosis, comorbidity, insufficient treatment trials and non-compliance. In the case of treatment-resistant schizophrenia we have several treatment strategies, which can be divided into pharmacological and nonpharmacological methods. The key position keeps clozapine, which efficacy was confirmed repeatedly. Another treatment possibilities consist of combination of antipsychotics, their augmentation and then nonpharmacological strategies, especially electroconvulsive therapy, experimentally used repetitive transcranial magnetic stimulation and also psychotherapy.

Key words: treatment-resistant schizophrenia, clozapine, combination of antipsychotics, augmentation of antipsychotics, ECT, rTMS.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(4): 176–179

Úvod

Schizofrenie patří mezi nejzávažnější psychické poruchy. Její celoživotní prevalence se odhaduje zhruba na 1 % (1). Léčba schizofrenie zůstává nadále obtížná. Jejím cílem je dosažení remise, tedy vymizení příznaků onemocnění; nověji se udává také termín úzdrava (recovery), který je širší a kromě vymizení zmíněných příznaků obnáší i pacientovo dobré zapojení do sociálních a pracovních aktivit. I když pouze relativně nízký počet pacientů nedosáhne po prodělané první epizodě remise, v průběhu nemoci se jejich odpověď na léčbu zhoršuje (2). Prevalence rezistentní schizofrenie (treatment-resistant schizophrenia, TRS) se odhaduje na 20 až 45 %, což závisí na tom, jak přesně je rezistence definována (1, 3, 4).

Definice rezistentní schizofrenie a faktory s ní spojené

Jednotná a všeobecně uznávaná definice rezistentní schizofrenie neexistuje. Nejčastěji se za její kritérium považuje neúspěch dvou léčebných kúr vedených antipsychotiky ze dvou různých chemických skupin po dostatečně dlouhou dobu a v dostatečné dávce.

Rezistentní schizofrenie byla tradičně definována poměrně nedostatečně, a to až do roku 1988, kdy Kane se svým kolektivem uveřejnil vý-

znamnou studii srovnávající účinnost klopazinu a chlorpromazinu.

Mezi tato kritéria zařadil:

1. Perzistující pozitivní příznaky: skóre 4 nebo vyšší alespoň ve dvou položkách ze čtyř pozitivních příznaků ve škále BPRS (chování pod vlivem halucinací, podezřívavost, neobvyklý myšlenkový obsah a konceptuální dezorganizace).
2. Aktuální závažnost nemoci nejméně středně těžkou (konkrétně ve škále BPRS skóre 45 nebo vyšší a ve škále CGI skóre 4 nebo vyšší).
3. Perzistenci poruchy: žádné období dobrého sociálního nebo pracovního fungování během posledních pěti let.
4. Podmínku farmakorezistence: v posledních pěti letech léčbu alespoň třemi běžnými antipsychotiky ze dvou chemických skupin v dávce ekvivalentní 1 000 mg a více chlorpromazinu po dobu šesti týdnů, každá bez signifikantního zmírnění příznaků, přinášející zlepšení o méně než 20 % ve škále BPRS nebo intoleranci šestitýdenního prospektivního léčebného pokusu s haloperidolem v dávce 10 až 60 mg denně (5).

Později prezentovaná kritéria začala být méně restriktivní než původní Kaneova kritéria.

Náleží k nim kritéria Conleyho a Kellyho z roku 2001 a kritéria National Institute for Clinical Excellence (NICE) z roku 2002.

Conley a Kelly mezi ně zařadili:

1. Podmínku farmakorezistence: alespoň dva předchozí léčebné pokusy antipsychotiky trvající 4–6 týdnů v dávce 400–600 mg chlorpromazinových ekvivalentů bez klinického zlepšení.
2. Perzistenci poruchy: více než pět let bez období sociálního a pracovního fungování.
3. Perzistenci psychotických příznaků (skóre ve škále BPRS 45 a více, skóre ve škále CGI 4 a více) (6).

NICE pak za rezistentní schizofrenii označuje takový případ, kdy chybí uspokojivé klinické zlepšení přes dva za sebou uskutečněné léčebné pokusy antipsychotiky vedené v doporučené dávce po 6–8 týdnů, přičemž alespoň jedno antipsychotikum náleží do druhé generace.

Někteří autoři místo termínu rezistentní schizofrenie dávají přednost označení neúplná úzdrava (incomplete recovery), který naznačuje potenciál pro lepší terapeutický výsledek a také umožňuje více zahrnout narušení psychosociálních aspektů a celkového fungování pacientů ve společnosti (3, 7).

V podmínkách klinické praxe se jako vhodnější jeví užívat méně restriktivní kritéria, tedy spíše ta formulovaná Conleym a Kellym nebo NICE, pouze délka podávání antipsychotik by nemusela být určena tak striktně.

Zatím není zcela jasné, zda rezistentní schizofrenie představuje pouze závažnější konec spektra této poruchy, charakterizovaný více rezistentními příznaky a horší integrací pacientů do společnosti, nebo by měla být nahlížena jako zvláštní subtyp schizofrenie (7). Jsou totiž známy některé pravděpodobné neurobiologické koreláty rezistentní schizofrenie, mezi které patří zejména kortikální atrofie a dále také nízké aktivity monoaminoxidázy A (MAO A) a katechol-O-methyltransferázy (COMT) (8, 9) (i když naopak vyšší aktivita COMT vedoucí k redukci dopaminergní aktivity v prefrontálním kortexu bývá dávána do souvislosti s negativními a kognitivními příznaky schizofrenie).

K faktorům, které mohou přispět k rezistenci schizofrenie, patří zejména:

1. mužské pohlaví,
2. časný vznik poruchy,
3. dlouhé trvání neléčené psychózy,
4. chronicita poruchy,
5. hebefrenní schizofrenie,
6. anamnéza perinatální a perinatální patologie (8).

Vyloučení pseudorezistence

Předtím, než lze hovořit o rezistentní schizofrenii, je nutné vyloučit i další možnosti.

Především je potřeba potvrdit diagnózu schizofrenie a vyloučit jinou duševní poruchu, zejména schizoafektivní poruchu a sekundární psychózu způsobenou zneužíváním psychoaktivních látek, některými léky (např. steroidy, sibutraminem, bromokriptinem), toxickými látkami (např. arzénem nebo rtuť), onemocněním nebo poškozením mozku, infekčními chorobami (syfilis), endokrinními poruchami (Addisonovou chorobou, Cushingovým syndromem, poruchou štítné žlázy), metabolickými poruchami (Wilsonovou chorobou, porfyrií), nutričními deficity (nikotinamidu nebo cyanokobalaminu) atd. K tomu je potřeba provést a znovu zhodnotit nezbytná vyšetření, zejména CT nebo MR mozku, EEG, dále hematologické, biochemické a toxikologické testy, případně i některá další vyšetření (7, 8).

Dále je nutné posoudit přítomnost komorbidní duševní poruchy, která může mít vliv na efekt léčby, případně i somatické choroby. Z komorbidních duševních poruch je nejčastější deprese, jejíž celoživotní výskyt se udává okolo

50 % mezi pacienty se schizofrenií, dále abúzus psychoaktivních látek se zhruba 47 % výskytem a obsedantně kompulzivní symptomatika vyskytující se až u 23 % pacientů (10).

Poté je nezbytné zhodnotit adekvátnost dosavadních léčebných pokusů co do dávky a délky trvání. Pro každé antipsychotikum existuje optimální dávka, ve které by mělo být dle standardních doporučení podáváno po dobu 4–6 týdnů. Bylo ale zjištěno, že k prvnímu efektu léčby dochází již v jejích prvních dvou týdnech a tento efekt je větší než v dalších dvou týdnech (11). Dále se při sledování účinku roční léčby prokázalo, že dochází k 68 % poklesu závažnosti psychopatologie ze 100 % za celý rok už během prvních čtyř týdnů (12). Z toho lze usuzovat, že už po dvou týdnech je vhodné zhodnotit efekt léčby, a pokud není žádný, dále nečekat a lék vyměnit, a stejně tak postupovat při minimální účinnosti po čtyřech až šesti týdnech.

Efekt léčby mohou ovlivnit i faktory vedoucí ke změnám sérových hladin podávaných antipsychotik. Patří mezi ně faktory genetické, souběžně podávaná medikace a také nikotinismus. Někteří jedinci mají zdvojen gen pro CYP2D6, což vede k tomu, že rychleji metabolizují určité léky včetně antipsychotik jako např. risperidon a haloperidol. Ze souběžně užívaných medikací omeprazol, rifampicin, karbamazepin a fenytoin indukují aktivitu CYP1A2, takže pacienti užívající olanzapin nebo klopazin potřebují navýšení dávky o 50 %; rifampicin, karbamazepin a fenytoin indukují také CYP3A, takže při jejich současném užívání by mělo být zváženo navýšení dávek zejména quetiapinu, ale také risperidonu, aripiprazolu a ziprasidonu. Rovněž látky obsažené v cigaretách ovlivňují aktivitu cytochromu P450, takže kuřáci potřebují asi o 50 % vyšší dávky haloperidolu, klopazinu a olanzapinu (8).

Velmi důležité je také posoudit compliance pacientů při užívání medikace. Nejméně 40 % z nich neužívá léky pravidelně. Špatná compliance bývá spojena s nedostatečným náhledem, negativním postojem k medikaci, obecně špatnou motivací, užíváním návykových látek, kognitivním deficitem, kratším trváním poruchy a nižším věkem pacientů, ale také nežádoucími účinky antipsychotik (8). U pacientů s nedostatečnou compliance je ke zvážení jejich převedení na depotní formu antipsychotik.

Metody léčby rezistentní schizofrenie

Potvrdíme-li po vyloučení ostatních možností přítomnost rezistentní schizofrenie, máme několik možností, jak ji terapeuticky ovliv-

nit. Obecně lze tyto léčebné metody rozdělit na farmakologické a nefarmakologické. Mezi farmakologické metody je možné zařadit změnu antipsychotik vyjma klopazinu, nasazení klopazinu, kombinaci antipsychotik a augmentaci antipsychotik (zejména klopazinu). K nefarmakologickým metodám patří především elektrokonvulzivní terapie (ECT), v poslední době i repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a také psychoterapie (7, 8).

Farmakologické metody

Záměna antipsychotik

Pokud při podávání antipsychotika po dostatečně dlouhou dobu v dostatečné dávce nedojde k dostatečné odpovědi, je na místě přistoupit k jeho záměně. Nové antipsychotikum by mělo být z jiné chemické skupiny. V případě, že v první volbě bylo užito antipsychotikum první generace, ve druhém kroku by mělo být zvoleno antipsychotikum druhé generace. Záměna jednoho antipsychotika první generace za jiné má jen malou šanci na úspěch (13). Selže-li i druhý léčebný pokus, je na řadě volba mezi dalším antipsychotikem druhé generace vyjma klopazinu nebo nasazení právě klopazinu. O účinnosti případného převedení pacienta z antipsychotika druhé generace na antipsychotikum první generace nejsou přesvědčivé údaje, ale obecně se spíše nedoporučuje (8).

Nasazení klopazinu

Klopazin stále zůstává jediným antipsychotikem, jehož použití je u rezistentní schizofrenie opakovaně ověřeno, a to i za použití striktních kritérií pro rezistenci (4, 14). Prokázal superioritu nad antipsychotiky první generace, a to jak v efektivitě, tak v bezpečnosti (ve smyslu redukce extrapyramidových nežádoucích účinků) (15). V americké studii CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) bylo také prokázáno, že pro pacienty, u nichž selhal jeden léčebný pokus s antipsychotikem druhé generace, bylo efektivnější jejich převedení na klopazin než na jiné antipsychotikum druhé generace (16). Podobného výsledku bylo dosaženo i v britské studii CUTLASS 2 (Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Severe Schizophrenia 2). Zde se ukázalo, že pacienti, u kterých selhaly dvě předchozí léčebné kúry antipsychotiky, odpověděli lépe na terapii klopazinem než jiným antipsychotikem druhé generace co se týče zmírnění přítomných symptomů onemocnění (17). Nelze dát jednoznačné doporučení, jakou dávku klopazinu pro konkrétního pacienta zvolit,

ale většinou se udává cílová denní dávka okolo 400 až 500 mg, přičemž někteří pacienti dobře reagují už při dávce 100 až 200 mg, kdežto jiní zareagují až na dávky vyšší. Za jejich horní hranici se pokládá dávka 900 mg, přičemž se v literatuře považuje za vhodné zkontrolovat i sérovou hladinu klopazinu, která by se měla pohybovat nad 350 µg/l (zhruba mezi 350 a 450 µg/l), což však není u nás v podmínkách klinické praxe dostupné (4, 7, 14). Pro klopazin platí, že jeho nástup účinku může být pomalejší než u ostatních antipsychotik. Bylo prokázáno, že zhruba 30% pacientů odpoví na léčbu během prvních šesti týdnů, dalších 30% do tří měsíců a asi ještě 10 až 20% do šesti měsíců od začátku léčby (18). Z toho lze usuzovat, že terapeutický pokus klopazinem v monoterapii by měl trvat až šest měsíců (14). Co se týče dávkování v praxi, udává se, že by se měl velmi opatrně vytitrovat s první dávkou 12,5 až 25 mg pro die až asi do 400 mg pro die (19), v této dávce ponechat zhruba čtyři až šest týdnů a v případě nedostatečného účinku poté zvážit jeho navýšení případně až do zmíněných 900 mg pro die za pečlivého monitorování možných nežádoucích účinků. Až poté je vhodné uvažovat o jiné terapeutické strategii, zejména kombinaci či augmentaci (4).

Kombinace antipsychotik

Kombinování dvou a více antipsychotik je poměrně běžné. Existují údaje, že se používá u více než 50% hospitalizovaných pacientů (4). Přesto neexistují příliš přesvědčivé důkazy o jeho efektivnosti, i když recentní metaanalýza ukazuje, že v určitých klinických situacích mohou být kombinace antipsychotik účinnější než monoterapie (20). Z teoretického hlediska se jeví jako logické kombinovat antipsychotika s různým mechanismem účinku. Vzhledem k tomu, že klopazin je multireceptorovým antagonistou, ale poměrně slabě blokuje D2 receptory, jeví se jako vhodné kombinovat jej naopak se silným blokátorem těchto receptorů. A skutečně také existují studie potvrzující určitý efekt jeho kombinace s amisulpridem, případně sulpiridem, ale také risperidonem (4, 14, 21). V poslední době se rovněž zkoušela kombinace klopazinu s aripiprazolem; v recentní studii bylo zjištěno zlepšení negativních příznaků, celková závažnost symptomů se však nezměnila (22).

Augmentace antipsychotik

Dalším farmakologickým způsobem, jak terapeuticky ovlivnit rezistentní schizofrenii, je augmentace antipsychotik čili přidání látky, která není primárně určena k léčbě psychotických

poruch. K augmentaci je vhodné přistoupit zejména v případě částečného účinku antipsychotik a látku vybírat cíleně podle příznaků, které chceme ovlivnit (tj. pozitivních, negativních či afektivních příznaků, kognitivního deficitu, anxiety či agresivity). S různým efektem byla vyzkoušena celá řada látek, zejména thymostabilizéry a antiepileptika lithium, lamotrigin, valproát, karbamazepin a topiramát, dále benzodiazepiny, antidepresiva, nenasycené mastné kyseliny, kognitiva, betablokátory a agonisté NMDA (N-methyl-D- aspartátových) receptorů.

Asi jako nejúčinnější se v současnosti jeví augmentace lamotriginem. To dokazuje zejména recentní metaanalýza Tiihonen a kolektivu, která zahrnuje pět studií, v nichž byla zkoumána augmentace klopazinu lamotriginem. Závěrem její autoři konstatovali, že lamotrigin byl signifikantně účinnější než placebo a podstatné procento pacientů mělo z této léčby klinicky významný užitek (23). V případě lithia jsou výsledky rozporuplnější. Leuchtova metaanalýza z roku 2004 ukázala lepší účinnost augmentace antipsychotik lithiem ve srovnání s monoterapií antipsychotiky, neplatilo to však pro všechny studie a neplatilo to také po vyloučení pacientů s afektivními příznaky (24). Podobné rozporuplné výsledky jsou i s použitím valproátu, karbamazepinu (jehož použití společně s klopazinem je kontraindikováno) a topiramátu (4). Např. u valproátu ale bylo zjištěno, že může snižovat hostilitu a případně zlepšovat negativní příznaky (25, 26).

Zkoušeny byly také benzodiazepiny, jejichž efekt je však u pacientů s rezistentní schizofrenií sporný, i když mají prokázaný pozitivní účinek u pacientů s anxiitou, s katatonními příznaky a u excitovaných pacientů. Rizikem jejich užívání je vznik závislosti a nadměrná sedace; nedoporučuje se používat je společně s klopazinem vzhledem k možné synergistické toxicitě (4, 27) a opatrnosti je třeba při jejich současném podávání s injekčním olanzapinem.

Antidepresiva mohou mít význam v ovlivnění afektivních a případně negativních příznaků schizofrenie, ale jejich rizikem je vyvolání nebo zhoršení pozitivních příznaků (4).

Teoretický význam by mohly mít v augmentaci antipsychotické léčby i nenasycené mastné kyseliny, ale dosud nebyl prokázán jejich dlouhodobější efekt u pacientů se schizofrenií (28, 29). Rovněž tak další látky jako betablokátory, kognitiva nebo agonisté NMDA receptorů (např. D-serin, glycin, D-cykloserin) by mohly mít určitý význam v augmentaci antipsychotik, současné poznatky však nejsou zcela přesvěd-

čivé a je potřeba ještě dalších výzkumů k jejich ověření (4, 30).

Nefarmakologické metody

Elektrokonvulzivní terapie (ECT)

Významnou nefarmakologickou metodou, kterou lze užít u pacientů s rezistentní schizofrenií, je elektrokonvulzivní terapie (ECT). Využívá se zpravidla jako adjuvantní metoda k léčbě antipsychotiky včetně klopazinu, pokud ta není sama o sobě dostatečně účinná. Jednoznačné důkazy pro efektivitu ECT u rezistentní schizofrenie v podobě velkých, dvojité slepých, placebem kontrolovaných studií zatím stále chybějí, přesto je prokázáno, že se jedná o metodu bezpečnou, která pro část nejzávažněji nemocných pacientů představuje šanci k poměrně rychlému zlepšení jejich stavu, takže je u nich vždy doporučováno její zvážení. To potvrzuje i závěr studie Bragy a Petrides z roku 2005, kteří se zabývali zhodnocením dosavadních zkušeností s kombinovaným užitím ECT a antipsychotik (31). S použitím ECT jako adjuvantní metody léčby antipsychotiky, zejména klopazinem, máme poměrně dobré zkušenosti i na našem pracovišti.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

Novou nefarmakologickou metodou, kterou lze využít k adjuvantní léčbě pacientů s rezistentní schizofrenií, představuje repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). Používá se zatím především experimentálně u pacientů s rezistentními sluchovými halucinacemi a dále u pacientů s dominujícími negativními příznaky. V případě první skupiny nemocných se užívá nízkofrekvenční rTMS cílená na oblast temporoparietálního kortexu, u druhé skupiny naopak vysokofrekvenční rTMS cílená na oblast prefrontálního kortexu. Efektivitu rTMS u pacientů se sluchovými halucinacemi potvrzuje Alemanova metaanalýza z roku 2007 a rovněž v případě léčby negativních příznaků se tato metoda ukazuje jako účinná (32, 33). Dobré zkušenosti máme s užitím rTMS v obou indikacích i na naší klinice (34, 35).

Psychoterapie

I když biologické metody léčby, především pak farmakologické, hrají klíčovou roli v léčbě schizofrenie, je nutné k ní přistupovat komplexně a pacientům nabízet i psychologické a psychosociální intervence včetně psychoedukace, kognitivně-behaviorální terapie (CBT) a rehabilitace narušených funkcí (7). Existují vcelku

přesvědčivé důkazy o tom, že právě zmíněná kognitivně-behaviorální psychoterapie má své místo i v léčbě rezistentní schizofrenie (36).

Závěr

Rezistentní schizofrenie představuje stále značný medicínský problém. Její jednoznačná definice neexistuje, nejčastěji se za její kritérium považuje selhání dvou léčebných kůr vedených antipsychotiky ze dvou různých chemických skupin v dostatečné dávce po dostatečnou dobu. Předtím, než je u konkrétního pacienta možné mluvit o rezistentní schizofrenii, je nutné nejprve znovu potvrdit diagnózu schizofrenie a vyloučit jinou duševní poruchu nebo somatické onemocnění, posoudit možnou přítomnost psychiatrické komorbidity včetně zneužívání psychoaktivních látek, ověřit adekvátnost dosavadní terapie co do velikosti dávky antipsychotik a trvání jednotlivých léčebných pokusů, posoudit možnou přítomnost faktorů ovlivňujících hladiny antipsychotik v séru a v neposlední řadě posoudit compliance pacienta při užívání medikace.

V případě potvrzení rezistentní schizofrenie existuje několik možností, jak postupovat. Zlatým standardem je stále nasazení klozapinu, jehož účinnost byla opakovaně prokázána, přičemž platí, že nástup jeho účinku může být postupný a pomalejší než u ostatních antipsychotik a dojde k němu až při vyšších dávkách. Až v případě jeho nedostatečného účinku je vhodné přistoupit ke kombinaci antipsychotik, přičemž jako relativně nejúčinnější se jeví kombinace klozapinu se silnějším antagonistou D2 receptorů, nebo augmentací antipsychotika (antipsychotik), přičemž jako relativně nejefektivnější se v současnosti ukazuje augmentace klozapinu lamotriginem. Zapomínat by se nemělo ani na nefarmakologické metody, především ECT a v poslední době ani na dosud hlavně experimentálně užívanou rTMS; užitečná je rovněž psychoterapie, zejména pak kognitivně-behaviorální.

Podpořeno výzkumným záměrem

*Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR
(VZ MSM0021622404).*

Literatura

- Češková E. Schizofrenie a její léčba. 2. vyd. Praha: Jesseni-
us Maxdorf 2007: 104.
- Lieberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and bio-
logic correlates of treatment response in first-episode schi-
zophrenia. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 369–376.
- Pantelis C, Lambert TJR. Managing patients with „treat-
ment-resistant“ schizofrenia. Med J Aust 2003; 178(Sup-
pl 9): 62–66.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of
Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Bio-
logical Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment
of schizophrenia. World J Biol Psychiatry 2005; 6(3): 132–191.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the
treatment-resistant schizophrenic: a double-blind compa-
rison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:
789–796.
- Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance
in schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 50: 898–911.
- Barnes TRE, Dursun S. Treatment resistance in schizophre-
nia. Psychiatry 2008; 7(11): 487–490.
- Lam PTC. Treatment Resistance in Schizophrenia. The Hong
Kong Medical Diary 2008; 13(2): 16–18.
- Illi A, Mattila KM, Kampman O, et al. Catechol-o-methyl-
transferase and monoamine oxidase A genotypes and drug
response to conventional neuroleptics in schizophrenia. Jour-
nal of Clinical Psychopharmacology 2003; 23(5): 429–434.
- Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric co-
morbidities and schizophrenia. Schizophr Bull 2009; 35(2):
383–402.
- Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset
hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and
rejected. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 1228–1235.
- Leucht S, Busch R, Hamann J, et al. Early-onset hypothesis
of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed
and extended. Biol Psychiatry 2005; 57: 1543–1549.
- Conley RR, Kelly DL, Nelson MW, et al. Risperidone, que-
tiapine, and fluphenazine in the treatment of patients with
therapy-refractory schizophrenia. Clin Neuropharmacol 2005;
28: 163–168.
- Kerwin RW, Bolonna A. Management of clozapine-re-
sistant schizophrenia. Advances in Psychiatric Treatment
2005; 11: 101–106.
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, et al. Effectiveness of
second-generation antipsychotics in patients with treatment-
resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of rando-
mized trials. Am J Psychiatry 2001; 158: 518–526.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness
of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperido-
ne in patients with chronic schizophrenia who did not re-
spond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psy-
chiatry 2006; 163: 600–610.
- Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, et al. Randomized Con-
trolled Trial of Effect of Prescription of Clozapine Versus Other
Second-Generation Antipsychotic Drugs in Resistant Schizo-
phrenia. Schizophr Bull 2006; 32(4): 715–723.
- Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive
schizophrenic patient. Schizophr Bull 1992; 185: 15–542.
- Švestka J. Clozapin. Prototyp antipsychotik nové genera-
ce. Praha: Maxdorf Jessenius 1998: 155.
- Correll CU, Rummell-Kluge C, Corves C, et al. Antipsycho-
tic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Me-
ta-analysis of Randomized Controlled Trials. Schizophr Bull
2009; 35(2): 443–457.
- Zink M, Knopf U, Henn FA. Combination of clozapine
and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia: case
reports and review of the literature. Pharmacopsychiatry
2004; 37: 26–31.
- Chang JS, Ahn YM, Park HJ, et al. Aripiprazole augmenta-
tion in clozapine-treated patients with refractory schizophre-
nia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-control-
led trial. J Clin Psychiatry 2008; 69(5): 720–731.
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamo-
trigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic re-
view and meta-analysis. Schizophr Res 2009; v tisku.
- Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia
revisited: A systematic review and meta-analysis of randomi-
zed controlled trials. J Clin Psychiatry 2004; 65: 177–186.
- Citrome L, Casey DE, Daniel DG, et al. Adjunctive di-
valproex and hostility among patients with schizophrenia
receiving olanzapine or risperidone. Psychiatr Serv 2004;
55(3): 290–294.
- Wassef A, Dott SG, Harris A. Randomized, placebo-con-
trolled pilot study of divalproex sodium in the treatment of
acute exacerbations of chronic schizophrenia. J Clin Psycho-
pharmacol 2000; 20: 357–361.
- Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-re-
sistant schizophrenia. Schizophr Bull 1997; 23: 663–674.
- Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid
supplementation for schizophrenia. Cochrane Database Syst
Rev 2003; 2: CD001257.
- Peet M, Brind J, Ramchand CN, et al. Two double-blind
placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid
in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res 2001; 49:
243–251.
- Freudenreich O, Herz L, Deckerbasch T, et al. Added done-
pezil for stable schizophrenia: a double-blind, placebo con-
trolled trial. Psychopharmacology 2005; 181: 358–363.
- Braga RJ, Petrides G. The combined use of electrocon-
vulsive therapy and antipsychotics in patients with schizo-
phrenia. J ECT 2005; 21: 75–83.
- Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repeti-
tive transcranial magnetic stimulation in the treatment of re-
sistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-ana-
lysis. J Clin Psychiatry 2007; 68(3): 416–421.
- Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A Review of Repetitive
Transcranial Magnetic Stimulation Use in The Treatment of
Schizophrenia. Canadian Journal of Psychiatry 2008; 53(9):
567–576.
- Prikryl R, Kasperek T, Skotakova S, et al. Treatment of nega-
tive symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial
magnetic stimulation in a double-blind, randomized control-
led study. Schizophr Res 2007; 95(1–3): 151–157.
- Skotáková S, Ustohal L, Prikryl R, Navrátilová P. Léčba slu-
chových halucinací pomocí repetitivní transkraniální mag-
netické stimulace (rTMS) aplikované na oblast temporoparie-
tálního kortexu: kazuistické sdělení. Psychiatrie 2007; 11(Sup-
pl 1): 33.
- Rathod S, Kingdon D, Weiden P, Turkington D. Cognitive-
behavioral therapy for medication-resistant schizophrenia:
a review. J Psychiatr Pract 2008; 14: 22–33.

MUDr. Bc. Libor Ustohal
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
lustohal@fnbrno.cz

