

Zlepší monitorování krevních hladin adherenci a efekt léčby u schizofrenie?

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

CEITEC-MU, Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Monitorování krevních hladin léku je dnes považováno za platný nástroj k optimalizaci farmakoterapie, avšak v klinické praxi se užívá velmi zřídka. Může odpovědět základní otázky podstatné pro volbu léčebné strategie, tj. zda nemocný lék bere a zda ho bere v dostačující dávce. Nejčastější příčinou hladin mimo terapeutické rozmezí bývá nonadherence a léková interakce. Klozapin je zlatým standardem v léčbě farmakorezistence a optimální hladiny při akutní i udržovací léčbě klozapinem jsou známy. Literární údaje a naše dosavadní zkušenosti ukazují, že monitorování krevních hladin je u vybraných skupin nemocných klinicky výhodné.

Klíčová slova: terapeutické monitorování léku, farmakorezistence, schizofrenie, klozapin, plazmatické hladiny klozapinu.

Would therapeutic drug monitoring improve adherence and efficacy of treatment in schizophrenia?

Therapeutic drug monitoring (TDM) is considered to be a valid tool for optimization of pharmacotherapy, however, in clinical practice is rarely used. TDM may help to answer the questions important for a choice of treatment strategy, e.g. whether the patient takes the drug and whether the drug is taken in a sufficient dose. The most common causes of nontherapeutic range of plasma levels include non-adherence and pharmacokinetic interaction. Clozapine still represents the gold standard in the treatment of pharmacoresistant schizophrenia and optimal plasma levels for acute and maintenance clozapine treatment are well known. Literature and our experience show that TMD in clinically defined patients subgroups is clinically advantageous.

Key words: therapeutic drug monitoring, pharmacoresistance, schizophrenia, clozapine, plasma levels.

Psychiatr. praxi 2011; 12(4): 166–168

Terapeutické monitorování léku

Terapeutické monitorování léku (therapeutic drug monitoring, TDM) je dnes považováno za validní nástroj k optimalizaci farmakoterapie. Jeho užití v praxi, zvláště v České republice, je však minimální. Zřejmě se na tom podílí více faktorů. Nepochybně to bylo nadšení nad sofistikovanějšími metodami zobrazujícími mozek, pomocí kterých lze přímo hodnotit obsazenost příslušných receptorů lékem. V minulosti k tomu přispíval nedostatek laboratoří, které by za přijatelnou cenu měření hladin psychofarmak prováděly. V současné době tyto laboratoře máme, ale procedura není přes prokazatelný ekonomický efekt hrazena pojišťovnou. Ke stávající situaci přispívá také přesvědčení laické i odborné veřejnosti, že léčba psychicky nemocných je spíše o slovu než o biologických metodách.

Indikace

Dnes jsou již definovány klinické situace a/nebo podskupiny nemocných, u kterých by TDM bylo žádoucí. Dle guidelineů našich německých kolegů sem patří kontrola adherence k léčbě, nedostatečná odpověď na lék – farmakorezistence, výrazné nežádoucí účinky při běžných dávkách a podezření na lékové interakce. Z nemocných jsou potenciálními kandidáty děti a starší pacienti (1).

Adherence má specifický význam hlavně u schizofrenní poruchy. Hodnocení adherence

se velmi liší podle toho, jakými způsoby ji zjišťujeme a čím je metoda exaktnější, tím je adherence nižší. Lékaři mají obecně tendenci svým nemocným věřit a na adherenci se často nedotazují. Přitom víme, že čím delší je doba vynechání nebo podávání nedostačující dávky antipsychotik (AP), zhoršují se důsledky, až posléze vyústí v relaps psychického onemocnění (2).

Žádoucí je stanovení krevních hladin hlavně u nemocných s farmakorezistencí. Optimální terapeutické hladiny AP 2. generace, které jsou dnes preferovány, jsou již známy. Okupance dopaminových receptorů typu D2, zjištěná pomocí pozitronové emisní tomografie, koreluje lépe s plazmatickými hladinami než s dávkami.

V literatuře uváděné optimální hladiny klozapinu jsou 350–600 ng/mL při akutní léčbě a více než 200 µg/mL (respektive více než 60 % akutní hladiny) při udržovací léčbě. Optimální terapeuticky účinná hladina risperidonu se pohybuje v rozmezí 20–60 µg/mL, olanzapinu 20–80 µg/mL a 150–210 µg/mL aripiprazolu. Pokud zatím údaje nejsou dostačující, je možné se řídit průměrnými hladinami při terapeuticky účinných dávkách, což znamená u quetiapinu 68 µg/mL a amisulpridu 317 µg/mL (3–5).

Klozapin a farmakorezistence

Farmakorezistence u schizofrenie je udávána 25–45 %. Zlatým standardem zůstává v léčbě

farmakorezistentní schizofrenie klozapin, který se i v našich nejnovějších algoritmech léčby schizofrenie posunul na místo třetí volby (6).

Superiorita klozapinu v léčbě farmakorezistence v monoterapii byla nedávno potvrzena ve dvou metaanalýzách. V jedné metaanalýze byla srovnávána AP 2. generace oproti AP 1. generace (150 dvojité slepých, randomizovaných studií, $n = 21\,533$). Bylo zjištěno, že klozapin, olanzapin, risperidon a amisulprid byly úspěšnější než AP 1. generace, klozapin byl nejúčinnější. Ve druhé metaanalýze bylo provedeno přímé srovnání AP 2. generace (78 studií, 167 větví, $n = 13\,558$). Z této metaanalýzy vyplynulo, že v sestupném pořadí byl nejúčinnější klozapin (v dávce vyšší než 400 mg/die), dále zotepin a risperidon (7, 8).

Superiorita klozapinu vzhledem k ostatním antipsychotikům 2. generace vyplynula i ze studie CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness). Limitací však bylo otevřené srovnání (9). Je udáváno, že zlepšení na klozapinu dosahuje plateau po 3–6 měsících (10, 11).

Avšak i na klozapinu dochází k farmakorezistenci u 40–70 % léčených. Zde jednou z možností zůstává kombinace klozapinu s dalšími AP, resp. augmentace (tj. použití látek, které nejsou primárně určeny pro léčbu schizofrenní poruchy). V poslední době je tendence blíže definovat farmakorezistenci, což v praxi znamená určit, které příznaky jsou v po-

předí a nejvíce nemocného zatěžují. Toto jemnější dělení je důležité proto, že u různé symptomatiky jsou účinnější rozdílné léčebné strategie.

U přetrvávajících pozitivních příznaků saháme ke kombinaci klozapinu s AP 2. generace. Na základě teoretických poznatků nejčastěji kombinujeme s klozapinem AP, která mají výraznější afinitu k dopaminovým receptorům, abychom rozšířili a posílili předpokládané mechanismy účinku. Ve dvojité slepých kontrolovaných studiích byla úspěšná kombinace klozapinu se sulpiridem (12), v malé studii s amisulpridem (13) a risperidonem (14, 15). Údaje však nejsou zcela konzistentní, byly publikovány i dvě negativní kontrolované studie s kombinací klozapinu s risperidonem (16, 17). Metaanalýza 5 studií (n = 161) potvrdila úspěšnost augmentace klozapinu lamotriginem vůči placebu (18).

Negativní příznaky byly v placebem kontrolovaných dvojité slepých studiích úspěšně ovlivněny augmentací klozapinu mirtazapinem (19) a kombinací klozapinu a aripiprazolu (20). Kromě signifikantního snížení negativních příznaků došlo na kombinaci obou aktivních látek ke snížení hladin prolaktinu a triglyceridů. V nedávno publikované 16týdenní studii s touto kombinací nebyl pozorován signifikantně větší efekt vůči placebu (s výjimkou CGI), bylo však pozorováno signifikantně významnější snížení hmotnosti, BMI, celkového a LDL cholesterolu (21).

V otevřené studii byly příznivě ovlivněny kognitivní příznaky augmentací klozapinu mirtazapinem (22). Mirtazapin je jediným velmi často užívaným zástupcem NaSSA (noradrenergní a specifické serotonergní antidepresivum) v ČR. Naproti tomu augmentace klozapinu zpětnými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) v uvedených indikacích úspěšná nebyla (23). Nakolik se mohou podílet farmakokinetické interakce, není známo.

U depresivních příznaků byla dříve často používanou strategií augmentace AP 1. generace nejprve tricyklickými antidepresivy, později augmentace SSRI. S augmentací AP 2. generace SSRI a novějšími antidepresivy je velmi málo údajů. Dvě úspěšné dvojité slepé kontrolované studie s augmentací sertralinem a citalopramem zahrnovaly pouze část nemocných léčených AP 2. generace. V těchto studiích však nebylo uvedeno, o která AP se jednalo a kolik nemocných bylo léčeno klozapinem (24, 25). Studie se sertralinem byla malá, zahrnovala pouze 26 léčených, z toho 4 pacienti byli léčeni AP 2. generace. Ve studii s citalopramem 71 % ze zařazených nemocných bylo léčeno AP 2. generace. S inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu byla

provedena malá úspěšná otevřená studie s augmentací AP duloxetinem, z toho 9 nemocných bylo léčeno klozapinem (26).

Deprese u schizofrenie je spojena se zvýšeným rizikem suicidia. V poslední době byl výskyt suicidií u schizofrenní poruchy přehodnocen a nedávna metaanalýza udává celoživotní výskyt 4,9 %. Prospektivní sledování nemocných po 1. epizodě schizofrenie poskytuje nejpřesnější obraz a zachycuje fakt, že nejvíce suicidií je v časných fázích onemocnění (27). V této souvislosti je zajímavé, že klozapin je jediným AP, které má dle FDA (Food and Drug Administration) indikaci snížení rizika suicidality u schizofrenie na základě výsledků studie InterSePT (International Suicide Prevention Trial). Tato 2letá prospektivní, randomizovaná studie se zaslepenými hodnotiteli srovnávala klozapin a olanzapin a zahrnovala 980 pacientů s vysokým rizikem suicidia v 11 zemích. Klozapin byl významně účinnější než olanzapin ve snížení rizika suicidality (28).

Ze 162 nemocných, kteří jsou zahrnuti v brněnské databázi nemocných s 1 epizodou schizofrenie sledovaných až 10 roků, 7 (4,3 %) spáchalo suicidium. Poslední medikace zaznamenaná v dokumentaci před dokonáním suicidia byla u 2 nemocných kombinace AP a antidepresiva, v jednom případě byl nemocný léčen klozapinem, který ho však 2 měsíce před suicidiem vysadil (29). Tyto údaje naznačují, že je klozapin v prevenci suicidálního jednání stále nedoceňován.

Monitorování krevních hladin klozapinu

Z klinického pohledu nám dovolí monitorování krevních hladin klozapinu zodpovědět základní otázky: Bere nemocný léky? Je hladina terapeuticky účinná?

Při podávání klozapinu byla pozorována velká interindividuální variabilita hladin při stejných dávkách. Enzymatický systém CYP1A2 způsobuje přeměnu klozapinu na norklozapin (aktivní metabolit) a CYP 3A4 přeměnu klozapinu na klozapin-N-oxid. Je nutné vzít v úvahu řadu faktorů, které ovlivňují jeho hladiny; kromě dávky to je pohlaví, kouření, věk, hmotnost, příjem kofeinu, lékové interakce (11, 30).

Možnost interakcí – současná léčba antidepresivy a AP

Některé studie poukázaly na skutečnost, že augmentace klozapinu SSRI může vést ke zvýšení hladin klozapinu a jeho metabolitu. Bylo zjištěno, že fluoxetin zvyšoval hladiny klozapinu a norklozapinu, fluvoxamin, setralin a paroxetin zvyšoval hladiny klozapinu a současně i jeho ne-

žádoucí účinky (31–33). Sertralin je při současném podávání klozapinu považován za bezpečný, u paroxetinu se doporučuje monitorování hladin klozapinu, a proto je dnes považován za lék volby při augmentační strategii (35). Z novějších antidepresiv augmentace venlafaxinem neovlivnila signifikantně hladiny klozapinu (36).

Možnost farmakokinetických interakcí se netýká pouze kombinace klozapinu s dalšími psychofarmaky. V praxi připadá v úvahu nejspíše kombinace s některými antibiotiky a antimykotiky. Například inhibitorem CYP 3A4 je erytromycin a itraconazol, inhibitorem CYP1A2 ciprofloxacin. V této souvislosti je zajímavé, že i sama respirační infekce může inhibovat CYP1A2 přes uvolněné cytokiny (37).

Pokud se týká kombinace AP, v pilotní, otevřené (4) a dvojité slepé placem kontrolované studii kombinace klozapinu a aripiprazolu neovlivnila hladiny klozapinu oproti placebu (21).

Kouření

Vliv kouření na krevní hladiny některých psychofarmak včetně klozapinu je dlouhodobě znám. Současná společnost se snaží kouření minimalizovat a tyto snahy se týkají i psychicky nemocných. Je nutné proto myslet i na farmakokinetické důsledky vysazení kouření. Tímto problémem se zabýval Cormac (38). Sledoval dávky a hladiny klozapinu 3 měsíce před a 6 měsíců po vysazení kouření. Před zákazem kouření 4,2 % léčených mělo hladiny klozapinu $\geq 1000 \mu\text{g/mL}$, po zákazu kouření 41,7 % přes redukcí dávky. Autor doporučuje po vysazení kouření monitorovat hladiny klozapinu a snížit jeho dávky minimálně po 6 měsících. Kouření indukuje enzymatický systém CYP1A2 a jeho vysazení vede ke snížení aktivity CYP1A2 a snížení metabolismu klozapinu (38). Zvýšení hladin klozapinu o 30–40 % po vysazení kouření potvrdila i další studie (39).

Vlastní předběžné zkušenosti s monitorováním hladin klozapinu

Na brněnské psychiatrické klinice jsme se již před lety zabývali možnostmi monitorování krevních hladin klozapinu (40, 41). V současnosti dostupné metody (kapalinová chromatografie) jsou přesnější než dříve používané radioimunologické metody a optimální terapeutické hladiny jsou známy. Do pilotního sledování jsme zařadili hospitalizované nemocné léčené klozapinem v monoterapii nebo v kombinaci, nedostatečně na klozapin reagující nebo klozapin špatně tolerující. 4/9 zařazených nemoc-

ných měli hladiny mimo terapeutické rozmezí (350–600 µg/mL). U těchto jsme upravili dávku (standardně o 100 mg klozapinu/die) a krevní odběry zopakovali. U jednoho nemocného přes zvýšení nebylo dosaženo optimální hladiny ani optimálního efektu, u 3 vzhledem k vysokým hladinám jsme dávku snížili. U 2 z těchto nemocných jsme dosáhli optimálního rozmezí hladin, ústupu epileptiformních projevů na EEG a postupného výrazného zlepšování psychického stavu. U třetího pacienta, který byl propuštěn v kvalitní remisi, byla po týdnu na základě ambulantního odběru zjištěna nonadherence (téměř nulová hladina). V současné době jsme zpracovali výzkumný projekt zaměřený na monitorování krevních hladin klozapinu a olanzapinu, včetně sledování farmakodynamických, farmakokinetických a genetických parametrů, které se mohou podílet na individuální variabilitě krevních hladin.

Závěr

Monitorování krevních hladin u některých vybraných skupin nemocných je vhodnou metodou optimalizace léčby. Nepochybně do této skupin patří nemocní s farmakorezistencí na klozapin, u kterých jsou další možnosti léčby omezené. Stanovení krevních hladin není u nás hrazeno pojišťovnou, i když ekonomický přínos by byl nepochybný. Lze očekávat, že v budoucnosti budou u nereagujících nemocných farmakokinetické parametry (krevní hladiny) doplněny genetickým testováním.

Finančně podporováno výzkumným záměrem MŠ – MSM0021622404

Literatura

- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 243–265.
- Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush JA. The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated agents electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008; 100: 60–60.
- Hemke C, Dragicevic A, Grunder G, et al. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 156–160.
- Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A systematic review of aripiprazole – dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1447–1456.
- Xiang YQ, Zhang ZJ, Weng YZ, et al. Serum concentration of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 83: 201–210.
- Češková E, Příkryl R, Pěč O. Schizofrenie dospělého věku. V: *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče III* (ed. Raboch J, Anders M, Kellerová P, Uhlíková P), Tribun EU, 2010: 115–123.
- Leucht S, Corves C, Arbrecht D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. A meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31–41.
- Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 152–163.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2008; 163: 600–610.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–796.
- Khan AY, Preskorn SH. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract* 2005; 11: 289–301.
- Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997; 172: 569–573.
- Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 24–28.
- Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, et al. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007; 92: 90–94.
- Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 130–136.
- Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akede BB, Turgut TI, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine. Efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 63–72.
- Honer WG, Thomson AE, Chen EY, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; 354: 472–482.
- Tihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109: 10–14.
- Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. A double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 71–76.
- Chang JS, Ahn YM, Park HJ, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine – treated patients with refractory schizophrenia. An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 720–731.
- Fleischacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1115–1125.
- Buchanan RW, Kirkpatrick B, Brent N, et al. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1625–1627.
- Friedman JI, Ocampo R, Elbaz Z, et al. The effect of citalopram adjunctive treatment added to atypical antipsychotic medications for cognitive performance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 237–242.
- Mullholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 107–112.
- Zisook S, Kasckow JW, Golshan S, et al. Citalopram augmentation for subsyndromal symptoms of depression in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 562–571.
- Engelisch S, Knopf U, Scharnholtz B, et al. Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *J Psychopharmacology* 2009; 23: 875–882.
- Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia. A re-examination. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 247–253.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). 2003; 60: 82–91.
- Cesková E, Příkryl R, Kaspárek T. Suicides in males after the first episode of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2011; 199: 62–64.
- Tang YI, Mao P, Li FM, et al. Gender, age smoking behaviour and plasma clozapine concentrations in 193 Chinese inpatients with schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol*, 2007; 64: 49–56.
- Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando JC, et al. Clozapine and metabolites: Concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 9–25.
- Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, et al. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 820–822.
- Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 69–71.
- Spine E, Avenoso A, Salemi M, et al. Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine or sertraline. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 213–217.
- Taylor D, Edison Z, Shaw EL, et al. Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels. *Int Clin Psychopharmacology* 1998; 13: 19–21.
- Repo-Tihonen E, Eloranta A, Hallikainen T, Tihonen J. Effects of venlafaxine treatment on clozapine plasma levels in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2005; 51: 173–176.
- de Leon J, Diaz FJ. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1059–1063.
- Cormac I, Brown A, Creasey S, et al. A retrospective evaluation of the impact of total smoking cessation on psychiatric inpatients taking clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 393–397.
- Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 727–732.
- Češková E, Švestka J, Náhunek K, et al. Experience with the reduction of maintenance doses of clozapine and monitoring of its blood levels. *Activ Nerv Super* 1989; 31: 118–119.
- Češková E. Plazmatické hladiny klozapinu. *Č.S. Psychiatr* 1995; 91: 234–240.

*Článek doručen redakci: 9. 2. 2011
Článek přijat k publikaci: 17. 5. 2011*

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
CEITEC-MU,
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
ecesekova@fnbrno.cz

