

# Sekvenční léčba schizofrenie

**MUDr. Josef Višňovský**

Klinika psychiatrie, FN Olomouc

*(zpracováno na základě přednášek prof. MUDr. Libora Ustohala, Ph.D., doc. MUDr. Martina Anderse, Ph.D., MUDr. Sylvy Rackové, Ph.D., prof. MUDr. Kláry Látalové, Ph.D., a prof. MUDr. Tomáše Kašpárka, Ph.D.)*

**Na 65. česko-slovenské psychofarmakologické konferenci v Mariánských Lázních se uskutečnilo sympozium firmy Angelini zaměřené na sekvenční léčbu schizofrenie.**

Prvním přednášejícím byl profesor Ustohal s přednáškou na téma **Potřeby pacienta a možnosti intervence v prvních dnech akutní hospitalizace**. Hospitalizace na akutním psychiatrickém oddělení představuje pro většinu pacientů se schizofrenií zátěž a přináší jim diskomfort. Na druhou stranu, v mnoha případech je nutná, ať už se jedná o pacienty s první epizodou schizofrenie či s relapsem. Umožní nám rychlou a přesnou diagnostiku, včasné nasazení terapie v dostatečné dávce a každodenní monitorování změny zdravotního stavu, účinnosti léčby a případných nežádoucích účinků. Existují různé doporučené postupy včetně doporučených postupů Psychiatrické společnosti České lékařské společnosti, které nám napovídají, jak terapii vést. Pokud pacient prodělá relaps, je důležité zjistit příčinu relapsu. Jednou z nejčastějších příčin relapsů u schizofrenie je nonadherence. Jedná-li se o nonadherenci, měli bychom pátrat po její příčině. Tou mohou být i nežádoucí účinky dosavadní medikace. S tím souvisí pečlivá farmakologická anamnéza zaměřená na dosavadní antipsychotickou léčbu – její (ne)účinnost, nežádoucí účinky i postoje pacienta k ní. To je důležité, protože u pacientů, kteří už nějaká antipsychotika užívali a ta byla neúčinná nebo netolerovaná, můžeme už na začátku akutní hospitalizace nasadit novější antipsychotika, jako je kupříkladu lurasidon, tzn. taková, která mají indikační omezení, ale méně nežádoucích účinků (např. pacient vysadí olanzapin kvůli hmotnostnímu přírůstku a dojde k relapsu; pacient vysadí risperidon pro hyperprolaktinémii a z toho rezultující sexuální dysfunkci v případě muže či amenoreu v případě ženy a opět dojde k relapsu). Terapie by měla být vedena, pokud možno jedním antipsychotikem, monoterapií,

popřípadě, pokud je to indikováno, můžeme přidat další léčiva aspoň v úvodní fázi léčby.

Pacient dost často nemá na počátku hospitalizace náhled na onemocnění. Pro aktuální hospitalizaci, ale i další léčbu je důležité navázání dobrého terapeutického vztahu. Pacient velmi často pociťuje úzkost, strach, je agitovaný, trpí nespavostí. Pacientovi můžeme přislíbit, že právě tyto symptomy ovlivníme medikací (na příznaky jako jsou bludy či halucinace nemá obvykle v akutní fázi náhled). Na ovlivnění anxiety, agitovanosti a insomnie máme v zásadě dvě možnosti: zvolit antipsychotika, která působí hypnosedativně nebo zkombinovat antipsychotika bez výraznějšího hypnosedativního působení s jiným léčivem, které toto působení má (BZD jako klonazepam, diazepam, oxazepam či alprazolam, bazální antipsychotika I. generace jako je levomepromazin, Z-hypnotika, antihistaminika jako je promethazin apod.) Výhodou prvního přístupu je, že využíváme monoterapii, nevýhodou, že hypnosedativní působení obvykle alespoň do určité míry přetrvává, i když už není žádoucí. Výhodou druhého přístupu je, že pacient netrpí sedací, což je častý subjektivně nepříjemně pociťovaný nežádoucí účinek, který vede na konci akutní fáze léčby, případně později, k nonadherenci a relapsu. Nevýhodou je, že pacient užívá vícero farmak, což mu může subjektivně vadit, případně vést k interakcím. Někdy je potřeba využít parenterálně aplikované medikace. K dispozici máme jak antipsychotika II. generace (olanzapin, aripiprazol), tak I. generace (haloperidol, zyklopenthol, popřípadě levomepromazin), případně benzodiazepiny (ty lze použít do kombinace s aripiprazolem nebo haloperidolem). Neznamená to ale, že

po zvládnutí prvotní fáze léčby musíme pokračovat v perorální formě dosud podávané parenterální medikace.

Profesor Ustohal se dále zaměřil na to, co pacienti od psychiatrů v léčbě očekávají. Ukázal to na dvou studiích, probíhajících v USA. Do první studie (1) bylo zařazených 271 pacientů. Pacienti hodnotili relativní důležitost sedmi atributů asociovaných s léčbou schizofrenie. Za nejdůležitější hodnotili v sestupném pořadí zlepšení pozitivních příznaků, eliminaci hyperglykemie, zlepšení negativních příznaků, redukcii hmotnostního přírůstku, vyhnutí se hyperprolaktinémii, zlepšení sociálního fungování a vyhnutí se extrapyramidovým nežádoucím účinkům. Další studie (2), do které bylo zařazeno 250 pacientů s diagnózou poruchy schizofrenního okruhu, se zabírala preferencí pacientů týkajících se účinnosti a nežádoucích účinků antipsychotik. Tato studie ukázala, že pacienti nejvíce chtějí, aby jim antipsychotická léčba nezpůsobovala únavu, dále aby nedocházelo k hmotnostnímu přírůstku a neklidu (akatiizii). V rámci této studie se autoři zaměřili i na to, jaký hmotnostní přírůstek je ještě pro pacienty akceptovatelný. Hmotnostní přírůstek byl rozdělen do čtyř skupin, a to na méně než 2 kg, 3–5 kg, 5–9 kg a víc jako 9 kg. Bylo prokázáno, že při přírůstku hmotnosti nad 9 kg by 52,4 % respondentů medikaci vůbec neužívalo, pro 21,2 % by to byl zásadní problém, pouze pro 10 % pacientů by to až tak velký problém nebyl a pro zbylých 16,4 % by to problém nebyl vůbec. Pro srovnání profesor Ustohal využil vlastní studii s pacienty s prvními epizodami schizofrenie, kdy se při dlouhodobém sledování zjistilo, že po roce se průměrná tělesná hmotnost pacientů změnila o 10 kg. Znamená

to, že by se dostali do skupiny s maximálním hmotnostním přírůstkem.

Profesor Ustohal se dále v přednášce přesunul k tomu, co nám může nabídnout lurasidon, abychom pacientům splnili jejich preference. Lurasidon je antagonist D2 receptorů, antagonist serotoninových 5-HT<sub>2A</sub> a 5-HT<sub>7</sub> receptorů, antagonist adrenergických α<sub>2C</sub> receptorů a parciální agonista serotoninových 5-HT<sub>1A</sub> receptorů. Naopak má zanedbatelnou afinitu k M1 a H1 receptorům. Předpokládá se, že ovlivnění serotoninových receptorů, zejména 5-HT<sub>7</sub> a parciální agonismus na 5-HT<sub>1A</sub> receptorech by mohl přinášet antidepressivní i prokognitivní působení. Ve studii autorského kolektivu Meltzer et al. (3) lurasidon prokázal srovnatelnou účinnost v akutní léčbě schizofrenie jako olanzapin. Stejně tak lurasidon prokázal vůči placebo v dávce 37 mg/d statisticky významné snížení celkového skóre PANSS již od 1. týdne léčby. V pokračování studie autorského kolektivu Stahl et al. (4) se u pacientů sledoval také hmotnostní přírůstek. Během prvních 6 týdnů pacienti, kteří užívali olanzapin přibrali průměrně 4,6 kg, pacienti, kteří od počátku užívali lurasidon zaznamenali váhový přírůstek v průměru o 1,5 kg a skoro stejný průměrný hmotnostní přírůstek, 1,6 kg, zaznamenali i pacienti užívací placebo. Pokud pacienti užívací olanzapin byli po prvotních 6 týdnech léčby převedeni na lurasidon, tak zhubli po několika dalších měsících v průměru 2 kg. Pacienti, kteří pokračovali na lurasidonu zaznamenali váhový přírůstek menší než 0,5 kg a pacienti převedeni z placebo na lurasidon zaznamenali váhový přírůstek menší než 1 kg. Profesor Ustohal dále zmínil metaanalýzu (5), která zkoumá pořadí antipsychotik, dle ovlivnění hmotnosti, BMI a metabolických parametrů. Lurasidon ovlivňuje glykemii minimálně, a to nejméně ze všech antipsychotik. Další studie (6) srovnávala lurasidon s risperidonom a opět se zaměřila na hmotnostní přírůstek. Ukázalo se, že hmotnostní přírůstek se vyskytl u pacientů užívajících risperidon. Studie zahrnovala 223 probandů. Ve studii byli pacienti po 12 měsících léčby risperidonom převedeni na lurasidon. Po 6 měsících bylo pozorováno významné snížení hmotnosti, BMI a obvodu pasu ve skupině pacientů, kteří přešli z risperidonu na lurasidon (−2,9 kg, −1,0 kg/m<sup>2</sup>, −1,6 cm); podíl pacientů, u kterých došlo k ≥ 7 % úbytku hmotnosti byl 19,7 %. Risperidon je známý tím, že způsobuje hyperprolaktinemii a může vyvolávat

nežádoucí účinky s tím spjaté. V studii tento jev nastal u mužů, kterým byl nasazen risperidon na počátku léčby. U mužů převedených z risperidonu na lurasidon bylo po 6 měsících pozorováno významné snížení prolaktinemie (−11,2 ng/ml). Nebyla pozorována gynekomastie ani galaktorea. Výraznější byl tento efekt risperidonu u žen. U žen převedených z risperidonu na lurasidon, bylo po 6 měsících pozorováno významné snížení prolaktinemie (−30,8 ng/ml). Nebyla pozorována gynekomastie, galaktorea, ani amenorea. Toto má důsledky i z dlouhodobého hlediska, protože u hyperprolaktinemie hrozí zvýšené riziko osteoporózy i potenciálně zvýšené riziko karcinomu prsu.

Další věc, kterou pacienti hodnotili negativně byla sedace. Profesor Ustohal poukázal na síťovou metaanalýzu (7) srovnávající účinnost a tolerabilitu 32 antipsychotik v akutní léčbě pacientů s opakovanými epizodami schizofrenie. Podle metaanalýzy, lurasidon působí mírně sedativně, zhruba srovnatelně s brexpiprazolem a risperidonom, seduje výrazně méně než multireceptorový antagonisté – quetiapin, olanzapin a clozapin.

Závěrem profesor Ustohal shrnul, že v akutní fázi léčby schizofrenie je důležité rozlišení, zda se jedná o pacienta s první epizodou schizofrenie či s relapsem, ve druhém případě je žádoucí pátrat po příčině relapsu. Často je to nonadherence k léčbě, u které je pak žádoucí pátrat po její příčině, protože může být způsobena nežádoucími účinky medikace. Je potřeba vždy zhodnotit farmakologickou anamnézu. Anxieta, agitovanost či insomnie na počátku léčby je možno ovlivnit antipsychotiky s hypnosedativním působením nebo kombinací antipsychotika bez výraznějšího hypnosedativního působení s dalším léčivem. Dle průzkumů pacienti očekávají od antipsychotik účinnost a absenci zejména metabolických nežádoucích účinků, nadměrné sedace a hyperprolaktinemie. Ne vždy lze nastavit optimálně medikaci již za hospitalizace vzhledem k tlaku na zkrácení doby hospitalizace (některé nežádoucí účinky se nemusí projevit nebo nelze některá novější antipsychotika nasadit hned jako I. nebo II. volbu), roste proto význam dalších fází léčby (popř. možno provádět i úpravy léčby za další hospitalizace).

**D**ocent Anders druhým sdělením navázal na předcházející přednášku a pokračoval na téma **Potřeby pacienta a možnosti inter-**

**vence po propuštění z akutní lůžkové péče.**

Na základě vlastních zkušeností docent Anders podotkl, že v ideálním případě by se měl o pacienta na lůžkovém oddělení starat tentýž doktor, který ho bude mít následně v péči ambulantní. Současně je dobré nastavit si plán léčby a nespolehat na to, že jsme pacienta propouštěli v relativně stabilizovaném stavu.

Dnes jsou zdravotnická zařízení tlačena (např. systémem DRG) pracovat co nejvíce efektivně, za co nejkratší čas, ale v psychiatrii to není úplně ideální způsob práce. Řada pacientů by potřebovala delší dobu hospitalizace, což někdy není možné. Druhým faktorem je tlak na lůžka, kterému současná psychiatrie čelí.

V České republice dostane antipsychotika přibližně 252 000 lidí ročně (existuje však velké bias a tím je, že quetiapin se používá v nízkých dávkách jako lék na spaní). V průběhu jednoho roku se přibližně milion lidí setká s předpisem léků spadajících do oboru psychiatrie. Od roku 2019 do roku 2022 nedošlo k žádným zásadním změnám v preskripci ani počtu pacientů léčených antipsychotiky. Znamená to, že ani pandemie covidu-19 nebyla následována poklesem či nedostatkem léčivých přípravků pro naše pacienty, kteří zůstávali léčeni.

Docent Anders dále ukázal graf počtu pacientů ve zdravotnických zařízeních psychiatrické péče mezi roky 2010–2020. Z grafu vyplývá, že počet pacientů hospitalizovaných pro schizofrenii je konstantní (kolem 50 000/rok). Dnes se přesně neví, jak přechod těchto pacientů do ambulantní péče probíhá, protože z hospitalizační péče nedochází k zasilání dat o skladbě psychofarmakologické léčby do systému, a hodnocení její změny v ambulantní péči je proto obtížné. K posouzení skladby psychofarmakologické léčby můžeme využít jen data z vydaných receptů čili z oblasti ambulantní péče.

To, s čím bojujeme, je velmi zákeřné progresivní multisystémové onemocnění, které se týká nejen myšlení a výskytu různých symptomů, ale také dalších orgánových systémů, které bychom měli u pacientů chránit. Zdá se, že medikace, kterou volíme v rámci akutní hospitalizace, kdy potřebujeme, aby byl pacient sedován, aby nedocházelo k projevům agresivity, aby dobře spal, není pro pacienta úplně výhodná do dlouhodobé léčby, a není plně žádoucí převádět pacienta do ambulantní péče ve výrazně sedovaném stavu.

Inzerce

Mortalita pacientů s duševními chorobami je velmi vysoká. Tím hlavním důvodem je, že především u pacientů se schizofrenií vyskytuje obrovské množství rizikových faktorů. Naši pacienti mají málo pohybu, mnoho z nich kouří a velké procento z nich trpí dyslipidemií. Tyto a další důvody se odrážejí ve vysoké mortalitě. Zajímavé by bylo rozlišení, do jaké míry se na zvýšené mortalitě spolupodílelo užívání starších přípravků, které mají často vliv na kardiovaskulární systém. Naši pacienti se řítí do „kardiovaskulární katastrofy“, která může být akcelerována námi zvolenou formou léčby. Je proto důležité respektovat rizikové faktory našich pacientů.

Od roku 1991 dochází k evoluci léčby, začínají se využívat atypická antipsychotika. Docent Anders vzpomněl na začátky své kariéry, kdy byla většina pacientů léčena klasickými antipsychotiky. Postupně se začala objevovat nová antipsychotika a dostala se do popředí, dnes už o nich hovoříme jako o standardu léčby. Tyto preparáty přinesly novou kvalitu léčby. Dnes se dostáváme do nové éry léčby schizofrenie, kdy existují antipsychotika, která nejsou doprovázena tak vysokým výskytem nežádoucích účinků, jak jsme byli zvyklí u současné skupiny. Můžeme to pozorovat na zvyšující se spotřebě takzvaných jiných antipsychotik, kam řadíme risperidon, aripirazol, brexpiprazol, kariprazin, lurasidon a další.

Pro každého z nás, a především pro naše pacienty je hospitalizace zásadním momentem, znamená to, že situaci nejde zvládnout v domácím prostředí a stav je vážný. Důvod hospitalizace našich pacientů je většinou to, že jsou nebezpeční sobě, okolí nebo je jejich situace natolik vážná, že je neudržitelná bez hospitalizace. Systém DRG je užitečný u mnoha somatických stavů, ale není vždy žádoucí v oblasti psychiatrické léčby. Problematická je také kapacita jednotlivých zařízení, ačkoliv obložnost není úplně stoprocentní je potřeba řešit tlak na lůžka v dětské i dospělé psychiatrii.

Je důležité si uvědomit, že hospitalizace je zásadní předěl v životě nemocného. Když pacienta hospitalizujeme, všechno se pro něho mění, dostává se z izolace do kolektivu pacientů a sester. Zastává v kolektivu určitou roli. Dostává se mu pravidelného režimu, pravidelného střídání aktivit, pravidelného stravování. Tyto faktory hrají významnou roli i pro samotnou úzdravu. Některé léky doplňují na nepravidelné stravování. Kupříkladu ziprasidon

má vynikající mechanismus účinku, nicméně se obtížně vstřebává bez přítomnosti potravy. Jeho podávání u pacientů nedodržujících doporučení, s nepravidelným režimem tedy není zcela jednoduché (pozn. doporučené užívání 2x denně). Přechod z hospitalizace do domácího prostředí je kritický. Způsob, jakým pacienty synchronizujeme je velmi důležitý. U pacientů se schizofrenií se mluví o narušení cirkadiální rytmicity a my nemáme přehled o tom co se děje při vzpomínaném přechodu.

Pomocí publikace autorského kolektivu Abosi et al. (8) docent Anders ukázal, že psychofarmaka mají významný vliv na řadu kardiometabolických parametrů. Ideální by proto byla stálá interní konzultace u našich pacientů s cílem léčbu korigovat či měnit. Tělesná hmotnost našich pacientů se mění a nikdo z nás nepovažuje risperidon za lék, který výrazně zvyšuje tělesnou hmotnost, ale publikace (8) ukazuje, že nárůst hmotnosti nastává i při užívání risperidonu. Ukazuje se také, že antipsychotika mají zásadní vliv na inzulínovou rezistenci v různých orgánech (9). V praxi se stávalo, že jsme měli před sebou člověka, který nijak nezměnil svůj životní režim, nijak nezměnil stravovací režim, a přesto začal zvyšovat tělesnou hmotnost. Způsobují to i látky, které jsou považovány za relativně bezpečné, kupříkladu risperidon, olanzapin či aripirazol.

Je potřebné si pamatovat, že schopnosti psychofarmak se liší. V minulosti často diskutované nežádoucí účinky jako extrapyramidové příznaky nebo tardivní dystonie přenechaly své místo na přednáškách jiným oblastem. Tělesná hmotnost u jednotlivých antipsychotik roste. Volba psychofarmakologické léčby může být cestou, jak nezhoršovat situaci ohledně kardiometabolických nežádoucích účinků. Existuje látka s unikátním receptorovým profilem, která dokáže ovlivnit i takzvaný obese brain (aktivitu tukové tkáně). Pokud tuková tkáň, zejména v oblasti břicha dosáhne objemu nad fyziologickou mezí, stane se nejenom hormonálně aktivní, ale taktéž produkuje prozánětlivé faktory a zvýšeně uvolňuje cytokiny, které mají další dopad na orgánové systémy včetně kardiovaskulárního systému.

Profesor Tomáš Hájek et al. nedávno publikovali jednu práci, kde pomocí magnetické rezonance sledovali tloušťku šedé hmoty mozkové (10). Ukazuje se také, že obezita má

významný vliv na stárnutí mozku, a to v řádu měsíců za několik let. Kardiovaskulární rizikové faktory jsou spojeny i s kognitivním postižením. Ukazuje se, že některé látky díky svému receptorovému profilu, včetně lurasidonu, mají pozitivní vliv na kognitivní funkce našich pacientů. Dalo by se to stratifikovat podle míry závažnosti závažných procesů, k čemu slouží parametr CRP. Začínají se objevovat i studie, které srovnávají vliv nových antipsychotik na různé parametry, jako například tělesná hmotnost či hladina cholesterolu. Ve studii autorského kolektivu Sifias et al. (11) s cílem posouzení relativní účinnosti a metabolických účinků lurasidonu a brexpiprazolu v akutní etapě léčby schizofrenie vyšla srovnatelná antipsychotická účinnost lurasidonu a brexpiprazolu. Statisticky významné rozdíly ve změně hmotnosti, celkového cholesterolu a LDL ukazují ve prospěch lurasidonu. Postupně se podle docenta Anderse dostaneme na rozhraní, kdy budeme diferencovat i mezi těmito látkami. Závěrem docent Anders na modelu mapy metra ukazuje jednotlivé oblasti léčby antipsychotiky. Záleží jen na nás jakou „trasu“ pro pacienta zvolíme.

**T**řetí přednášející, doktorka Racková pokračovala na téma **Přechod stabilizační a udržovací péče – klíčový moment pro budoucnost pacienta**. Cílem udržovací fáze léčby je zabránění relapsu onemocnění, udržení nebo zlepšení kvality života, monitorování nežádoucích účinků a s ohledem na ně úprava medikace, odstranění negativních příznaků, deprese či zlepšení kognice.

Velkým problémem udržovací léčby schizofrenie je kognitivní deficit, který je přítomen ještě před rozvojem psychotického onemocnění a přetrvává i u pacientů v remisi. Na vzniku se podílí genetika, vliv onemocnění a vliv medikace. Genetiku ani vliv onemocnění změnit nedokážeme, ale vliv medikace ano. Řada antipsychotik má negativní vliv na kognitivní funkce. V sítové metaanalýze (12) hodnotící vliv antipsychotik na kognitivní funkce u pacientů s psychotickým onemocněním se ukázalo, že nejmenší riziko kognitivních dysfunkcí pozorujeme u pacientů užívajících lurasidon, druhé nejmenší riziko bylo u amisulpridu, což odpovídá jejich receptorovému profilu (předpokládá se, že antagonistická aktivita na serotoninovém 5-HT<sub>7</sub> receptoru má prokognitivní efekt), nejhůř dopadl haloperidol.

Výběrem antipsychotické medikace, zejména u dlouhodobé léčby můžeme zasáhnout do kognitivních funkcí.

Kognitivní deficit mohou prohloubit histaminové nežádoucí účinky (útlum, sedace, ospalost), anticholinergní nežádoucí účinky (poruchy akomodace oka, poruchy paměti, zmatenost, zhoršení kognitivního výkonu, sucho v ústech, zácpa, potíže s močením). Doktorka Racková dále odkázala na práci autorského kolektivu Harvey et al. (13) zabírající se srovnáním vlivu lurasidonu a quetiapinu na kognitivní výkon po 32 týdnech léčby. Kognitivní domény, které byly sledované jsou: rychlost zpracování informací, vizuální učení, pracovní paměť, verbální učení, pozornost/bdělost, řešení, sociální kognice. Lurasidon byl dávkován v rozmezí 40–160 mg/den, quetiapin v rozmezí 200–600 mg/den. Lurasidon měl pozitivní vliv na zlepšení kognitivního výkonu ve všech dávkách a ve všech doménách, u vyšších dávek byl efekt vyšší.

Metaanalýza (14) hodnotící souvislost kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií a přítomností kardiovaskulárních rizikových faktorů (obezita, hypertenze, diabetes melitus, dyslipidemie) ukázala, že pacienti, kteří měli schizofrenii a měli pozitivitu kardiovaskulárních rizikových faktorů, měli výrazně horší kognitivní výkon než pacienti, kteří měli tyto rizikové faktory negativní. Doktorka Racková dále popsala retrospektivní, longitudinální, kohortovou studii (15) zabývající se zhodnocením změn hmotnosti ( $\geq 7\%$ ) u lurasidonu vůči ostatním antipsychotikům v monoterapii, doba užívání byla 2–12 měsíců. Lurasidon byl spojen s nejmenším rizikem nárůstu hmotnosti, největší riziko u atypických antipsychotik bylo pozorováno u olanzapinu.

Nabízí se otázka, jestli má smysl převádět pacienta stabilizovaného na medikaci, která byla nasazena za hospitalizace na jiný preparát z důvodu nežádoucích účinků. Odpověď nám může poskytnout např. studie autorského kolektivu Stahl et al. (16) ve které byl zaznamenán výrazný pokles hmotnosti u pacientů po převodu z olanzapinu na lurasidon (v průběhu prvních 6 týdnů užívání olanzapinu pacienti zvýšili hmotnost v průměru o 4,6 kg, po převodu na lurasidon hmotnost klesla průměrně o 4 kg). Pozitivní efekt měla změna medikace i na hyperprolaktinemii u mužů i žen při převodu z risperidonu na lurasidon (17). Hyperprolaktinemie způsobuje poruchy menstruačního cyklu, galaktoreu, gynec

komastii, sexuální dysfunkce a z dlouhodobého hlediska je rizikovým faktorem pro vznik osteoporózy a je tedy důvodem pro změnu medikace.

Dalším komplikujícím faktorem dlouhodobé léčby schizofrenie je přítomnost deprese.

Depresivní porucha je nejčastější psychiatrická komorbidita u pacientů se schizofrenií. Je přítomna až u 50 % pacientů, zhoršuje prognózu pacienta, zvyšuje suicidalitu, zhoršuje spolupráci v léčbě a je spojena s vyšším rizikem nárůstu hmotnosti a dalšími kardiometabolickými komplikacemi. Na depresi se málo myslí, často se překrývá s negativní symptomatikou, která může klinicky vypadat velmi podobně. Podle některých prací až tři ze čtyř pacientů, kteří mají komorbiditu deprese a schizofrenie nejsou dostatečně léčeni.

Metaanalýza (18) hodnotící výskyt deprese u stabilizovaných pacientů se schizofrenií poukázala, že výskyt deprese u ambulantních pacientů se pohybuje kolem 30 %. To znamená, že přibližně třetina pacientů v ambulantní udržovací léčbě, trpí kromě schizofrenie i depresí. Velký rozptyl výskytu deprese byl způsoben výběrem souborů. Soubory, které zařazovaly schizofrenní pacienty se somatickými komorbiditami, abúzem, vyšším věkem a opakovanými hospitalizacemi měli výskyt deprese vyšší.

Důležité je myslet na přítomnost deprese a zaměřit se na diagnostiku klasickým klinickým vyšetřením. Můžeme použít řadu dotazníků nebo škál pro diagnostiku deprese jako např. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) nebo Hamiltonova škála. Na depresi u schizofrenie byla přímo vyvinuta Calgarská škála (CDSS), která je na užívání nejvýhodnější. V léčbě je důležitý vhodný výběr antipsychotika (pozitivní vliv na depresi, kognici, negativní příznaky) a nefarmakologické postupy (zamezení abusu, výživa, spánek, pohyb), které je ale často velmi obtížné zapojit. Další otázkou je, zda je potřebné podávat do kombinace antidepresiva. Metaanalýza (19), která srovnávala účinnost a snášenlivost antipsychotik v léčbě schizofrenie s přítomnými depresivními příznaky ukázala, že některá antipsychotika jsou na depresivní symptomatiku účinnější, než kupříkladu antipsychotika I. generace. Metaanalýza (20), která sledovala účinnost antidepresiv (SSRI a TCA) v léčbě deprese u schizofrenie prokázala pozitivní vliv antidepresiv v léčbě pacientů se schizofrenií,

jejich účinek však nebyl velký. Užití antidepresiv je tedy jedna z léčebných možností, musíme si ale uvědomit, že s vyšším počtem tablet se zvyšuje také riziko non compliance.

Doktorka Racková se dále zabývala otázkou, jak dlouho užívat antipsychotika a kdy je vysazovat. Podle doporučených postupů by měla léčba po první epizodě trvat 2 roky, 2–5 let po více epizodách, a při multiepizodickém či těžkém průběhu by léčba měla být celoživotní. 20leté sledování dat z finských registrů, do kterého byli zařazeni pacienti, hospitalizováni pro první epizodu schizofrenie v letech 1996–2014, sledovalo riziko rehospitalizace nebo úmrtí po vysazení antipsychotik (vysazení hned, v průběhu 1 roku, mezi 1–2 lety, mezi 2–5 let, nad 5 let). Ukázalo se, že vysazení medikace, i po letitěm (5 let a víc) užívání antipsychotik vedlo k vysokému riziku relapsu (hlavně v prvním půl roce po vysazení) a úmrtí (21). I u dlouhodobé medikace musíme zvažovat komu, za jakých podmínek a jakým způsobem léky vysadit. I při dlouhodobě stabilizovaných stavech je riziko relapsu vysoké. Metaanalýza autorského kolektivu Ostuzzi et al. (22), sledovala studie u pacientů, kteří byli klinicky stabilní a srovnávala čtyři léčebné postupy – pokračovat v dávce, která byla nastavena v akutní fázi; snížit dávku antipsychotika; převedení na jiné antipsychotikum; vysazení antipsychotika (náhrada placebem), ukázala, že jakékoliv používání antipsychotik (pokračování léčby z akutní fáze, snížení dávky nebo převedení na jiné antipsychotikum) bylo účinnější v prevenci relapsu než vysazení. Nejúčinnější bylo pokračování v dávce antipsychotika z akutní fáze nebo převod na jiné antipsychotikum v dostatečné terapeutické dávce.

Nabízí se další otázka, a to, zdali má smysl snížení dávky antipsychotika. Dá se to zvážit u pacientů v remisi po dobu minimálně 6 měsíců, redukce by měla být velmi opatrná – maximálně o 25 %, další zase za 6 měsíců při stabilním stavu (23). Jedná-li se o převod antipsychotika, máme k dispozici různá převodní schémata ale také internetové převodníky, (jako příklad uveďme australský převodník <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/antipsychotic-switching-tool-update-4>), do kterých je možnost zadat z jakého antipsychotika na jaké chceme převádět a stránka nám nabídne návod, jak postupovat.

V poslední části přednášky se doktorka Racková věnovala kombinaci antipsychotik. Kombinace antipsychotik je běžná klinická praxe a můžeme si klást otázku, jestli je účinnější než monoterapie a zda vede ke snížení nebo zvýšení některých nežádoucích účinků. Až třetina pacientů neodpovídá na léčbu, 10–24 % ambulantních a až 40 % hospitalizovaných pacientů má kombinaci antipsychotik. Studií, které by sledovaly účinnost, snášenlivost a vliv na kognici je prozatím poměrně málo. Ukazuje se, že i u pacienta, který je na kombinaci má smysl převod na monoterapii, protože může dojít ke snížení hmotnosti, nežádoucích účinků a také k poklesu negativních příznaků. Existují však práce, které nám ukazují, že kombinace aripiprazolu ke stávající antipsychotické léčbě může vést ke snížení prolaktinémie, hmotnosti a snížení negativních příznaků. Nicméně se nejedná o velké studie s velkým množstvím pacientů. Nevýhodou kombinace jsou zvýšený výskyt a intenzita nežádoucích účinků (extrapyramidové, metabolické nežádoucí účinky, hyperprolaktinémie), lékových interakcí a snížení adherence. Vždy je potřebné zvažovat u koho se kombinace dá využít. Není to první ani druhý léčebný postup a má to smysl u pacientů, kteří už jsou proléčeni a nezabírá monoterapie.

Závěrem doktorka Racková shrnula, že je důležitý vhodný výběr antipsychotika s ohledem na klinický obraz onemocnění, fázi léčby a dlouhodobost užívání. Důležitá je také spolupráce mezi jednotlivými léčebnými zařízeními (lůžka, stacionáře, CZD, ambulance) a opatrnost při snižování nebo vysazování antipsychotik. Pokud však pacient má nežádoucí účinky, je na místě antipsychotickou medikaci vyměnit.

### Jako čtvrtá přednášející představila profesorka Látalová pohled na **Budoucnost pacienta se schizofrenií v horizontu desetiletí.**

Profesorka Látalová se nejprve zamyslela, jaká je budoucnost zdravého člověka v horizontu desetiletí. Víme, co se stalo za poslední rok, 3 roky či 5 let. Víme kolik kompenzačních mechanismů jsme museli užít na to, abychom obstáli se zdravou myslí. Představte si ale pacienta, který má jednak pozitivní příznaky, které umíme elegantně vyřešit, ale má i kognitivní deficit, mnoho sociálních nedovedností, negativních příznaků, neumí si říct o pomoc a neumí srozumitelně formulovat myšlenku. Tento člověk je skutečně han-

dicapován. Nás všechny čeká budoucnost plná neznámých proměnných a nikdy nelze s jistotou předpovědět, co se stane. Pokud se člověk bude starat o své zdraví a bude žít zdravým životním stylem, je pravděpodobné, že v horizontu dalších 30 let prožije mnoho zajímavých věcí a že bude stále zdravý a fit. Je ale také možné, že se vyskytnou neočekávané události nebo zdravotní problémy. Je důležité být připraven na cokoliv a zůstat pozitivně naladěný, abychom mohli čelit překážkám, které se nám v životě postaví do cesty, což se pacientům se schizofrenií nemůže dařit tak elegantně jako se to daří jiným lidem.

Profesorka Látalová začala trochu pesimistickým úvodem. Zavedení antipsychotických léků v 50. letech 20. století změnilo hru v léčbě schizofrenie a její výsledky, ale jeho dopad byl užší, než se původně předpokládalo. Léky snížily psychotické symptomy u většiny lidí se schizofrenií a očekávalo se, že toto zlepšení bude doprovázeno lepší integrací do společnosti, to se však nestalo. Zavedení antipsychotik mělo malý dopad na funkční výsledky, chvíli trvalo, než jsme pochopili klíčový rozdíl mezi remisí (tj. snížením symptomů) a zotavením (tj. plnou účastí na společenských, pracovních a nezávislých aktivitách), které závisí na dalších faktorech, včetně kognice. Existuje velmi rozsáhlá literatura o vztahu mezi kognitivní poruchou a funkčním výsledkem u schizofrenie. Například vyhledávání PubMed s výrazy „schizofrenie“, „kognice“ a „fungování“ přináší každoročně od roku 2011 do roku 2022 přes 250 publikovaných článků na toto téma.

Pokud se o pacienta staráme 10–30 let, setkáváme se s pacienty, kteří kromě explicitních schizofrenních příznaků prožívají i jiné příznaky, duální diagnózy včetně negativních příznaků, kognitivního deficitu a poruch nálady včetně deprese. Měli bychom na to myslet a být ve svých úvahách a medikacích flexibilní. Je to někdy velmi těžké zejména v ambulancích, protože se setkáváme s neochotou pacientů měnit léčbu.

Pacienti se schizofrenií se běžně potýkají s potížemi se sociálními interakcemi (schizofrenie může ztěžovat lidem schopnost interpretovat sociální náznaky a zapojovat se do smysluplných sociálních interakcí, to může vést k pocitům izolace a nedostatku podpory), s kognitivním postižením (schizofrenie může způsobit škálu kognitivních postižení, včetně potíží s pamětí, pozorností a rozhodováním a exekutivou, tyto postižení mohou ztěžovat

lidem s schizofrenií plnit běžné úkoly a aktivity) či s omezením pracovní funkce (schizofrenie může ztěžovat lidem udržovat zaměstnání a pravidelný pracovní rozvrh, to může omezovat jejich finanční stabilitu a nezávislost).

Co se týká navazování vztahů, pacienti se schizofrenií mohou být více ohroženi tím, že budou bez partnera než ostatní lidé. Podle některých studií může být až 75 % pacientů se schizofrenií bez trvalého vztahu. Mezi hlavní důvody pro tento trend patří stigmatizace (schizofrenie je stále považována za tabuizovanou nemoc a pacienti s touto nemocí mohou být stigmatizováni a izolováni společností, což může snižovat jejich atraktivitu pro potenciální partnery), nedostatek sociálních dovedností (schizofrenie může ovlivnit sociální dovednosti pacientů a může jim bránit ve vytváření a udržování vztahů) a změny chování (příznaky schizofrenie, jako je paranoidní myšlení nebo halucinace, mohou ovlivňovat chování pacientů a může to být pro potenciální partnery odrazující).

Pacienti mají zvýšené riziko výskytu a závažnosti somatických a psychických onemocnění. Tento stav může být způsoben mnoha faktory, jako je špatná kontrola vlastního zdraví, špatná léčba nebo nedostatečná podpora ze strany rodiny a přátel. Podle některých studií mohou pacienti s diagnózou schizofrenie trpět více somatickými chorobami, jako je například kardiovaskulární onemocnění, diabetes nebo obezita než osoby bez této diagnózy. Můžou také mít vyšší výskyt psychických poruch, jako je deprese nebo úzkost.

Často pozorované jevy, které se vyskytnou v průběhu mnoha let jsou závislost na nikotinu, nadměrné pití alkoholu, obezita. Pacientům se zkracuje délka života, podle některých studií se pacienti se schizofrenií dožívají až o 20 let méně než běžná zdravá populace. Toto se děje vlivem cévních mozkových příhod (pacienti jsou více náchylní v důsledku kouření, hypertenze a dalších faktorů) či onemocněním srdce. Průměrná délka života v České republice se pohybuje kolem 78 let pro muže a 84 let pro ženy. Je to však jen průměrná hodnota a délka života se může lišit v závislosti na mnoha faktorech, jako je například zdraví, životní styl a genetika. Profesorka Látalová zdůrazňuje, že většinou pacienty trpící schizofrenií, kteří by se dožili takého věku neznáme. Podle některých studií mohou pacienti s diagnózou schizofrenie mít kratší životní

očekávání než osoby bez této diagnózy. Podle metaanalýzy autorského kolektivu Thornicroft et al. (24), která zahrnovala více než 50 studií z různých zemí, měli pacienti s diagnózou schizofrenie až třikrát vyšší pravděpodobnost úmrtí než osoby bez této diagnózy. Většina úmrtí byla způsobena somatickými chorobami, jako jsou kardiovaskulární onemocnění nebo diabetes.

Potřeby pacientů se schizofrenií se mohou v průběhu života měnit. Například u mladších pacientů může být důležitá podpora při získávání zaměstnání a samostatnosti, zatímco u starších pacientů může být důležitá péče o fyzické zdraví a sociální podpora. Schizofrenie může také negativně ovlivnit vztahy s rodinou a přáteli a může být obtížné pro pacienty navazovat a udržovat alespoň relativně harmonické vztahy. Mezi faktory onemocnění pacienta, které brání dobrému tělesnému zdraví a kondici patří komorbidita, špatná sebek péče, nedůvěra v systém zdravotní péče, narušená komunikace a sociální dovednosti, popírání fyzických nemocí, špatné dodržování léčebných režimů. Existují ale i faktory systému zdravotní péče, které tvoří překážku dobrého tělesného stavu u pacientů s psychickými poruchami. Mezi ně patří nedostatečná integrace systémů lékařské a psychiatrické péče, omezení přístupu k systému zdravotní péče, stigmatizace poskytovatele pacientů s duševními poruchami či fragmentace péče mezi více poskytovateli. V průběhu života se přirozeně mění několik faktorů – realita (covid, válka, inflace...), pocit svobody, osobní identita, sociální realita, vnímání (celková atmosféra ve společnosti), svobodná vůle, myšlení a afektivita.

Léčba schizofrenie antipsychotiky se v průběhu života mění. Může být závislá na mnoha faktorech, včetně dostupnosti, ceny, výzkumu a vedlejších účinků lékové politiky státu, ochotě užívat lék apod. Antipsychotika mohou být dostupná pouze v některých zemích nebo se mohou lišit v dostupnosti v různých regionech stejné země, to může ovlivnit schopnost pacientů získat potřebnou léčbu. Některá antipsychotika mohou být finančně náročná a pacienti nebo jejich zdravotní pojišťovny mohou nemít prostředky na jejich zakoupení. Může to vést k nutnosti používat levnější, méně účinná léčiva nebo žádná léčiva. Některá antipsychotika mohou mít vedlejší účinky, které mohou být pro pacienty nepřijatelné nebo dokonce nebezpečné, může to ovlivnit volbu léčby a schopnost pa-

cientů užívat léčivo. Máme ale i antipsychotika, která jsou účinná, bezpečná a dostupná, mezi ně patří například i lurasidon.

Na závěr profesorka Látalová sděluje, že lurasidon má dostatečnou klinickou účinnost a dobrou snášenlivost. Mezi ostatními atypickými antipsychotiky má svým způsobem výjimečné postavení. V rámci strategie tzv. terapie šité na míru lze využít jeho přínosy – prokognitivní efekt. Existují data účinnosti pro převod z léčby antipsychotiky druhé generace na terapii lurasidonom se zachováním terapeutické účinnosti (beze změny ve skóre PANSS, nebo dokonce s jeho poklesem) a se zlepšením sledovaných parametrů (hmotnost, cholesterol, koncentrace prolaktinu). Je potřeba učinit s lurasidonom osobní klinickou zkušenost, ale potenciál získat status vhodného antipsychotika pro mnoho pacientů s diagnózou schizofrenie tento přírvek jistě má.

Závěrečného slova se ujal profesor Kašpárek a pohovořil o problematice zdravotních služeb. Doposud zmíněné věci platí pro lidi, kteří se do systému zdravotní péče dostanou. Je otázkou, jestli máme dobře nastavenou síť zdravotní péče tak, aby se všichni pacienti, kteří péči potřebují do systému skutečně dostali. Je to jedno z témat, kterým se zabývá výbor psychiatrické společnosti. Řeší se, jaká má být role jednotlivých prvků systému a jaká má být jejich kapacita. V roce 2012 psychiatrická společnost stanovila kapacity psychiatrické sítě, jednalo se o expertní odhad a dnes díky datům máme možnost revidovat systém a podívat se, jestli je nastavený dobře a kde jsou potřebné úpravy. Profesor Kašpárek dále prezentoval několik zajímavých „čísel“ nad kterými je potřeba se zamyslet a říct si jakým způsobem systém nově nastavit. Nová ročenka psychiatrických služeb obsahující data za rok 2021, (k dispozici na stránkách ÚZIS) říká, že 750 000 obyvatel v České republice je ročně v kontaktu se zdravotní péčí pro duševní poruchu. Ročně je v psychiatrických ambulancích ošetřeno 650 000 pacientů. Zajímavostí je, že ÚZIS nebyl schopný mezi roky 2019–2021 zaznamenat nárůst počtu pacientů v psychiatrických ambulancích, což plně neodpovídá naší každodenní praxi, která ukazuje že nárůst tlaku je obrovský. Profesor Kašpárek se zamýšlí nad příčinou nezaznamenaného nárůstu ošetřených osob, je možné, že je to způsobeno

dosáhnutím stropu kapacity, který dokážou naše ambulance zvládnout. Pokud to tak doopravdy je, jedná se o velmi špatnou zprávu, protože tato situace nemá jednoduché řešení. Jediným řešením je, že do systému budou vstupovat další kolegové, kteří zvýší kapacitu ambulantní péče, tak aby péči dostal každý, kdo ji potřebuje.

Když se podíváme na data ohledně schizofrenie, ročně je v ambulancích ošetřeno přibližně 46 000 pacientů s diagnózami F2X (schizofrenie i ostatní psychotické poruchy). Pro kontext, afektivních poruch je v ambulancích ošetřeno přibližně 90 000, úzkostných poruch přibližně 250 000. Číslo 46 000 je zarazující, protože víme, že celoživotní prevalence schizofrenie je 1 %. **Znamená to, že bychom měli mít v České republice 110 000 pacientů se schizofrenií. Jak je to možné?** Máme 50% nerozpoznanou nemocnost pacientů, kteří nečerpají zdravotní služby? Jestli je to tak, potřebujeme posílit asertivní přístup a vyhledávání pacientů, kteří péči nečerpají. Pacienti, kteří jsou diagnostikováni až v 50 % případů vypadávají ze zdravotního systému a nečerpají žádnou službu? **Vedeme je pod jinými diagnózami?** Nepravděpodobné. **Čerpají službu někde jinde než v psychiatrických ambulancích?** Nepravděpodobné. Je to věc, která se musí brát do úvahy, při nastavování služeb.

Co se týče hospitalizací, ročně proběhne asi 27 000 hospitalizací na akutních lůžkách, z toho asi 6 000 hospitalizací tvoří pacienti s psychózou, afektivních poruch je na akutních lůžkách hospitalizovaných asi 2 000, úzkostné poruchy tvoří asi 5 000 akutních hospitalizací. V relativní zátěži akutní lůžkové péče tvoří pacienti se schizofrenií větší část uživatelů. Z akutního lůžka asi 30 % pacientů překládáme do dalšího zdravotního zařízení, dominantně na lůžka následné péče. Asi 26 000 pacientů je ročně hospitalizovaných na lůžku následné péče, neznamená to však, že všichni pacienti, kteří jsou hospitalizováni na následném lůžku následnou péčí také čerpají. Délka hospitalizace v psychiatrických nemocnicích je asi u 76 % pacientů kratší než 3 měsíce. Pořád se v psychiatrických nemocnicích na následných lůžkách děje významná část akutní péče, jenom ji nedokážeme odlišit. Na následných lůžkách je asi 4 000 pacientů s psychózou, je to relativně největší část diagnóz, kterou tam vidíme. Je podstatné, že v psychiatrických nemocnicích máme pořád 2 000 pacientů, kteří

jsou hospitalizováni déle než 1 rok. Ukazuje se, že z 2 000 pacientů má asi 20 % pacientů tak závažnou symptomatologii, že potřebují dlouhodobou zdravotní péči a není tedy pravdou, že v psychiatrických zařízeních jsou jen pacienti ze sociálních důvodů.

Profesor Kašpárek sdělil, že tato data máme poměrně recentně a máme možnost s nimi pracovat a říct si, jaká by měla být kapacita jednotlivých prvků péče. Je to program práce pro výbor společnosti a pro ministerstvo pro letošní rok, s cílem nasměrovat zdroje tam, kde jsou potřeba,

jednak aby pacienti dostali péči, když ji potřebují, a aby segmenty, které máme špatně rozvinuté, měly dostatečnou kapacitu a nebyly přetížené. Profesor Kašpárek své sdělení ukončil přáním, aby se nejednalo jenom o reformu na papíře, ale aby se doopravdy podařilo ji zrealizovat.

## LITERATURA

- Levitán B, Markowitz M, Mohamed AF, et al. Patients' Preferences Related to Benefits, Risks, and Formulations of Schizophrenia Treatment. *Psychiatr Serv.* 2015 Jul;66(7):719-26. doi: 10.1176/appi.ps.201400188. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25772762.
- Achtyes E, Simmons A, Skabebv 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. doi: 10.1186/s12888-018-1856-y. PMID: 30223804; PMCID: PMC6142379.
- Meltzer HY, Cucchiari J, Silva R, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2011 Sep;168(9):957-67. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10060907. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21676992.
- Stahl SM, Cucchiari J, Simonelli D, et al. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *J Clin Psychiatry.* 2013 May;74(5):507-15. doi: 10.4088/JCP.12m08084. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23541189.
- 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. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31860457; PMCID: PMC7029416.
- Mattingly GW, Haddad PM, Tocco M, et al. Switching to Lurasidone following 12 months of treatment with Risperidone: results of a 6-month, open-label study. *BMC Psychiatry.* 2020 May 5;20(1):199. doi: 10.1186/s12888-020-02523-1. PMID: 32370778; PMCID: PMC7201608.
- 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. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Epub 2019 Jul 11. Erratum in: *Lancet.* 2019 Sep 14;394(10202):918. PMID: 31303314; PMCID: PMC6891890.
- Abosi O, Lopes S, Schmitz S, Fiedorowicz JG. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018 Jan 10;36(1):j/hmbci.2018. 36. issue-1/hmbci-2017-0065/hmbci-2017-0065.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0065. PMID: 29320364; PMCID: PMC6818518.
- Nicol GE, Kolko R, Lenze EJ, et al. Adiposity, Hepatic Triglyceride, and Carotid Intima Media Thickness During Behavioral Weight Loss Treatment in Antipsychotic-Treated Youth: A Randomized Pilot Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019 Aug;29(6):439-447. doi: 10.1089/cap.2018.0120. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30994376; PMCID: PMC6661918.
- McWhinney S, Kolenic M, Franke K, et al. Obesity as a Risk Factor for Accelerated Brain Ageing in First-Episode Psychosis-A Longitudinal Study. *Schizophr Bull.* 2021 Oct 21;47(6):1772-1781. doi: 10.1093/schbul/sbab064. PMID: 34080013; PMCID: PMC8530396.
- Siafis S, Davis JM, Leucht S. Antipsychotic drugs: from 'major tranquilizers' to Neuroscience-based Nomenclature. *Psychol Med.* 2021 Feb;51(3):522-524. doi: 10.1017/S0033291719003957. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31910928.
- Baldez DP, Biazus TB, Rabelo-da-Ponte FD, et al. The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Jul;126:265-275.
- Harvey PD, Siu CO, Ogasa M, Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study. *Schizophr Res.* 2015 Aug;166(1-3):334-8
- Hagi K, Nosaka T, Dickinson D, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021 May 1;78(5):510-518. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0015. PMID: 33656533; PMCID: PMC7931134.
- Pochiero I, Calisti F, Comandini A, et al. Impact of Lurasidone and Other Antipsychotics on Body Weight: Real-World, Retrospective, Comparative Study of 15,323 Adults with Schizophrenia. *Int J Gen Med.* 2021 Jul 31;14:4081-4094.
- Stahl SM, Cucchiari J, Simonelli D, et al. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *J Clin Psychiatry.* 2013 May;74(5):507-15.
- Mattingly GW, Haddad PM, Tocco M, et al. Switching to Lurasidone following 12 months of treatment with Risperidone: results of a 6-month, open-label study. *BMC Psychiatry.* 2020 May 5;20(1):199.
- Etchecopar-Etchart D, Korchia T, Loundou A, et al. Comorbid Major Depressive Disorder in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 2021 Mar 16;47(2):298-308.
- 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. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2020 Oct;18(4):443-455.
- Gregory A, Mallikarjun P, Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2017 Oct;211(4):198-204.
- Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-Year Nationwide Follow-Up Study on Discontinuation of Antipsychotic Treatment in First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2018 Aug 1;175(8):765-773.
- Ostuzzi G, Vita G, Bertolini F, et al. Continuing, reducing, switching, or stopping antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders who are clinically stable: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2022 Aug;9(8):614-624.
- Liu CC, Takeuchi H. Achieving the Lowest Effective Antipsychotic Dose for Patients with Remitted Psychosis: A Proposed Guided Dose-Reduction Algorithm. *CNS Drugs.* 2020 Feb;34(2):117-126. doi: 10.1007/s40263-019-00682-8. PMID: 31741178.
- Thornicroft G, Tansella M, Antonelli R. The Lancet Mortality in schizophrenia: a meta-analysis. 2005;365(9460):589-599.