

Algoritmy léčby schizofrenie

- **historický pohled**
- **obecné zásady léčby**
- **fáze a cíle léčby**
- **individualizovaná volba AP**
- **změna AP**
- **dlouhodobá léčba**
- **léčba 1. epizod**
- **současné trendy v léčbě schizofrenie**
- **léčba farmakorezistentní schizofrenie**

Historický pohled

60. léta – počátek psychofarmakologické éry:

- nesmírný pokrok v léčbě psychických chorob
- stimulus pro výzkum duševních chorob
- přínos ČR –perathiepinová řada (klorothiepin, oxyprothiepin, isofloxythiepin – zotiepin)
- vývoj AP druhé generace
 - všechna mají menší riziko EPS, aledo popředí zájmů jiné vedlejší účinky

Obecné zásady léčby

Schizofrenie - celoživotní onemocnění s přetrvávající příznaky a občasnými relapsy

Nemocní se schizofrenií:

- **riziková populace pro somatická onemocnění**
 - délka života o 20% kratší
 - prům. věk 61 roků (vs 76 u normální populace)
- **somat. onemocnění nediagnostikovaná a neléčená**
- **prevalence diabetu a obesity 1,5- 2,0x vyšší**
- **mortalita 1,6 - 2,6x vyšší**
- **↑ morbidita a mortalita na kardiovaskulární nemoci**
- **zodpovědná schizofrenie ? AP mohou přispívat ke zvýšenému riziku**

(Diabetes Care, 2004, Casey , 2004)

Obecné zásady léčby

- ✓ začít co nejdříve léčbu AP v monoterapii
- ✓ léčit dostatečnou dobu (4-6 týdnů)
- ✓ v dostatečné dávce
- ✓ psychoterapie a psychosociální intervence - integrální součást psychiatrické léčby

Obecné zásady léčby - farmakoterapie

AP II. generace - lepší účinnost v léčbě:

- **negativních příznaků**
- **kognitivní dysfunkce**
- **depresivních symptomů**

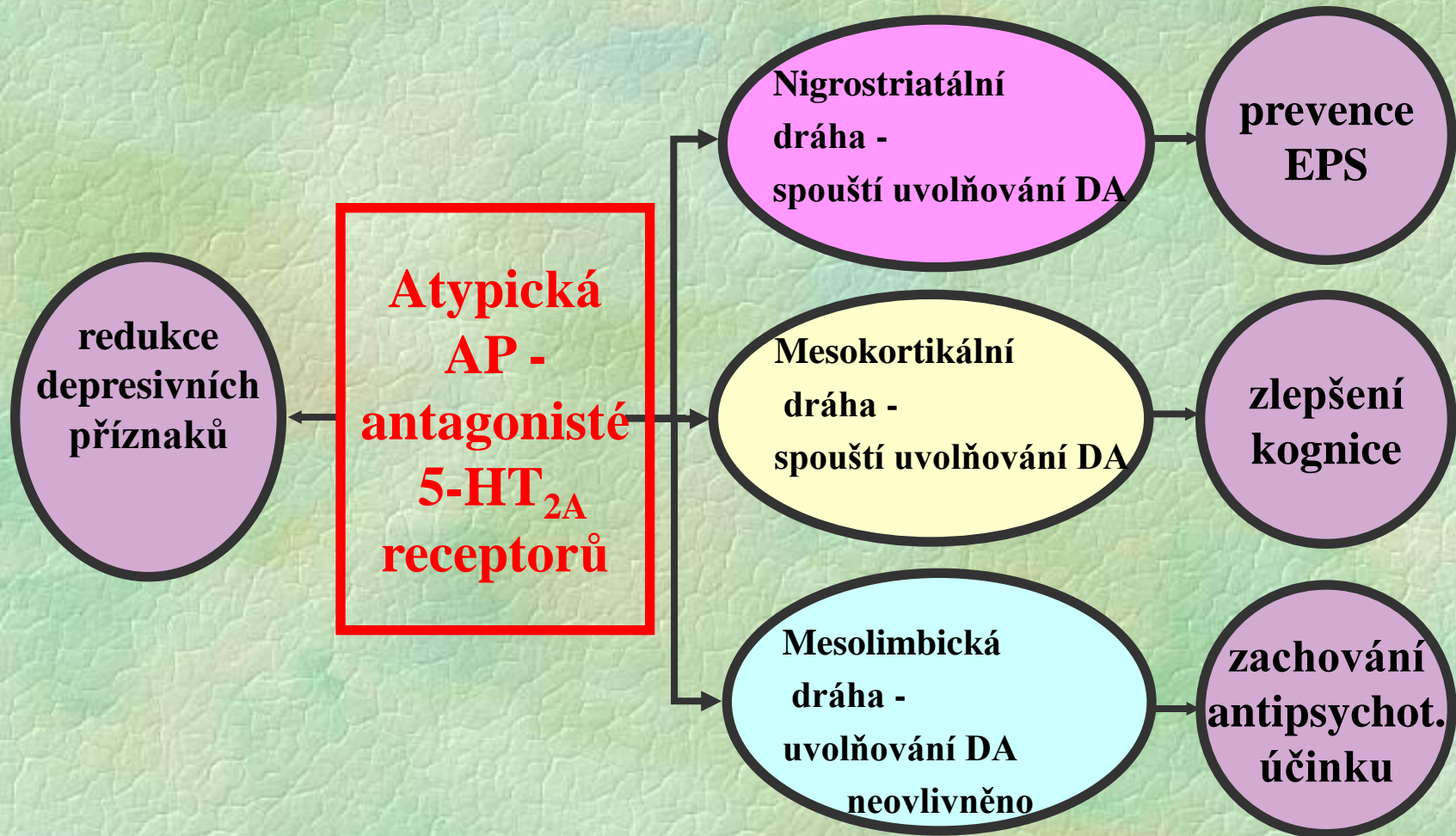
 **širší spektrum terapeutické účinnosti**

(Moller 2000)

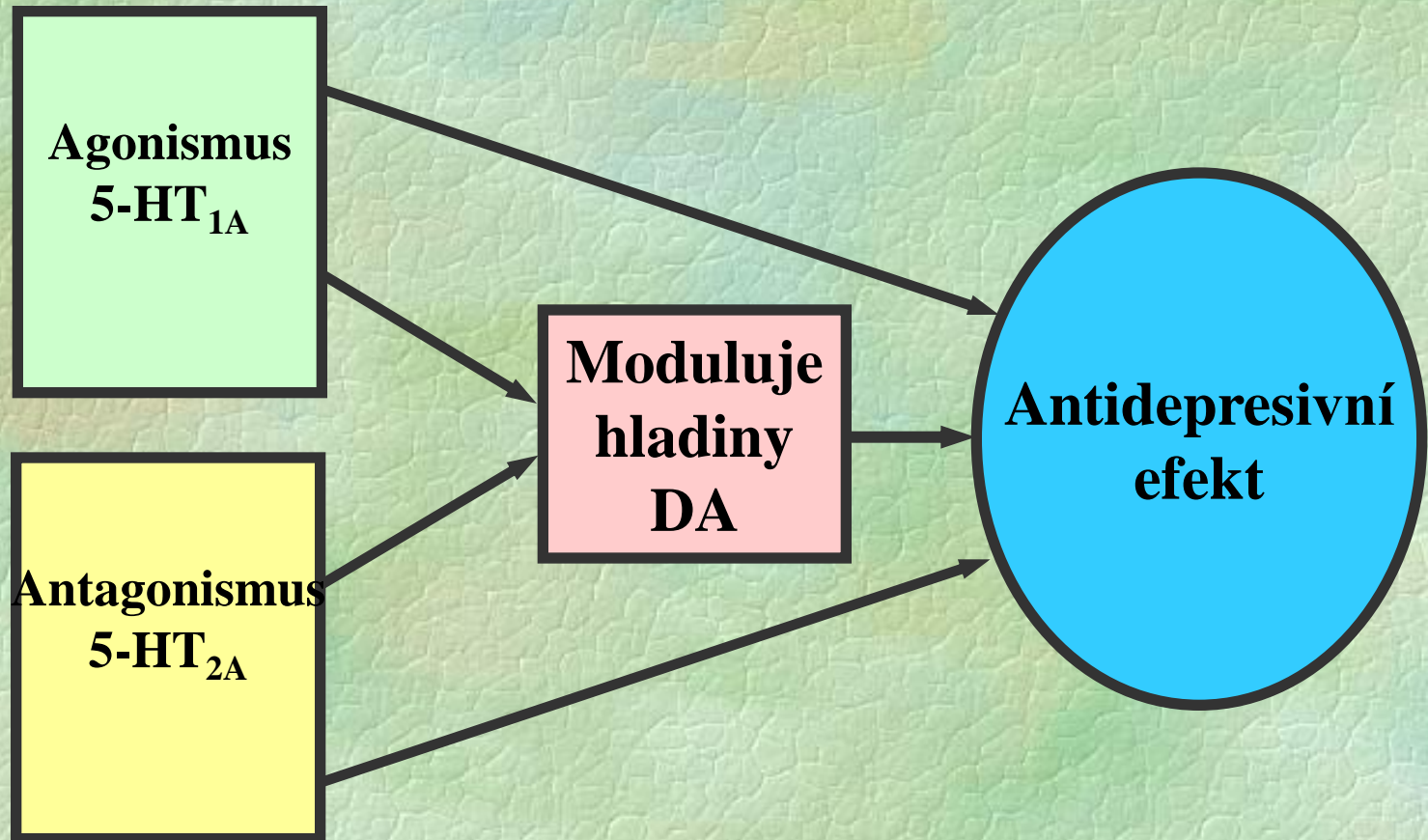
Antipsychotika II. generace – vazebná afinita ke specifickým receptorům (Gardner et al., 2005)

Receptor	Aripip	Risper	Zipras	Kloz	Olanz	Quet	Halop
D1	410	75	9,5	85	31	455	25
D2	0.34	3	4,8	125	11	160	1
D3	0.8	14	7.2	280	49	340	2,7
D4	44	7	39	21	27	1600	5
5-HT1A	1.7	490	3.4	770	>1 000	2450	7 930
5-HT2A	3.4	0.6	0.4	12	4	220	78
5-HT2C	15	26	1.3	8	11	615	3085
Alfa 1	57	2	10	7	19	7	46
H1	61	155	47	6	7	11	3630
M1	>10 000	>5 000	>10 000	1.9	1.9	120	1475

Obecné zásady léčby - farmakoterapie: úloha antagonismu 5-HT_{2A} receptorů



Obecné zásady léčby - farmakoterapie: možný mechanismus antidepresivního efektu AP II. generace



Antipsychotika II. generace: farmakokinetika

	Biol. dostupnost %	Vazba na prot. %	T1/2 (hod.)	Steady state (d.)	Biotransform.
Arip	87	>99	48-68	14	CYP 2D6 CYP 3A/4
Risp	70	90	3-24	4-6	CYP 2D6 CYP 3A4
Zip	60	>99	4-10	2-3	Aldehyde oxydase CYP3A4
Cloz	70	97	6-33	4-8	CYP1A2 CYP 2C19 CYP3A4
Olan	60-80	93	20-70	5-7	CYP1A2 CYP2D6
Quet	>20	83	5-8	2-3	CYP3A4

(dle Preskorna a Flockharta, 2006)

Obecné zásady léčby - farmakoterapie: farmakodynamika - účinky receptorové blokády

H1	Sedace, přírůstek hmotnosti, posturální hypotenze
Alfa 1 –adrenergní	Hypotenze
M1	Deficit paměti a kognice, sucho v ústech, zácpa, tachykardie, rozmazané vidění, retence moči
D2	EPS, elevace prolaktinu, antipsychotický efekt
5-HT2A	Anti EPS(?)
5-HTC2	Blokáda pocitu sytosti

Vedlejší účinky	Arip	Ami	Risp	Zip	Sert	Kloz	Olan	Quet	Zotep
Akatízie/EPS	+	0 - +	0 - ++	0 - +	0 - +	0	0 - +	0 - +	++
TD	?	(+)	(+)	?	(+)	0	(+)	?	+
Záchvaty	(+)	0	0	0	0	++	0	0	++
MNS	(+)	?	(+)	?	?	(+)	(+)	(+)	(+)
Zvýšení prolaktinu	0	+++	++	(+)	(+)	0	(+)	(+)	+
Galaktorhea	0	++	++	0	0	0	0	0	+
Dys-/amenorhea	0	++	++	0	0	0	0	(+)	+
QT prolog.	0 (?)	(+)	(+)	+	++	(+)	(+)	(+)	?
Gluk. abnormality	0	(+)	++	0	0	+++	+++	++	?
Lipid.abnormality	0	(+)	++	0	0	+++	+++	++	?
Zácpa	0	++	++	0	0	+++	++	+	+
Hypotenze	+	0	++	+	+	(+)	(+)	++	+
Agranulocytéza	0	0		0	0	+	0		0
Nárůst hmotnosti	+	+	++	0 - +	0 - (+)	+++	+++	++	++
Sedace	0	0 -(+)	+	0 -(+)	0 -(+)	+++	+ - ++	++	++

Obecné zásady léčby - farmakoterapie

Dostatečná doba podávání:

Meta-analýza dvojité slepých kontrolovaných studií týkajících se reakce na AP první 4 týdny 42 studií (n=7 450)

- **redukce PANSS 13,8% 1. týden,**
- **8,1% 2. týden**
- **2,4% 3. týden**
- **4,7% 4. týden**
- nepotvrzena hypotéza, že AP odpověď je opožděna, spíše začátek 1. týden a kumuluje se

(Kapur et al., 2003)

Obecné zásady léčby – farmakoterapie:

dostatečná dávka

AP	Počáteční dávky (mg/d)	Častost podávání	Cílová dávka 1. epizody	Cílová dávky opakované	Maxim. Dávky
Amisulprid	200	(1)-2	100-300	400-800	1 200
Aripiprazol	10-15	1	15-(30)	15-30	30
Klozapin	25	2-(4)	100-250	200-450	900
Olanzapin	5-10	1	5-15	5-20	20
Quetiapin	(50)-100	(1)-2	300-600	400-750	800
Risperidon	2	1-2	4	3-6 (10)	16
Ziprasidon	40	2	40-80	80-160	160
Zotepin	25-50	2-(4)	50-150	100-250	450

Obecné zásady léčby – farmakoterapie:

dostatečná dávka

Risperidon

- **méně může být více !**
- snížení dávky - snížení vedlejších účinků bez ztráty účinnosti

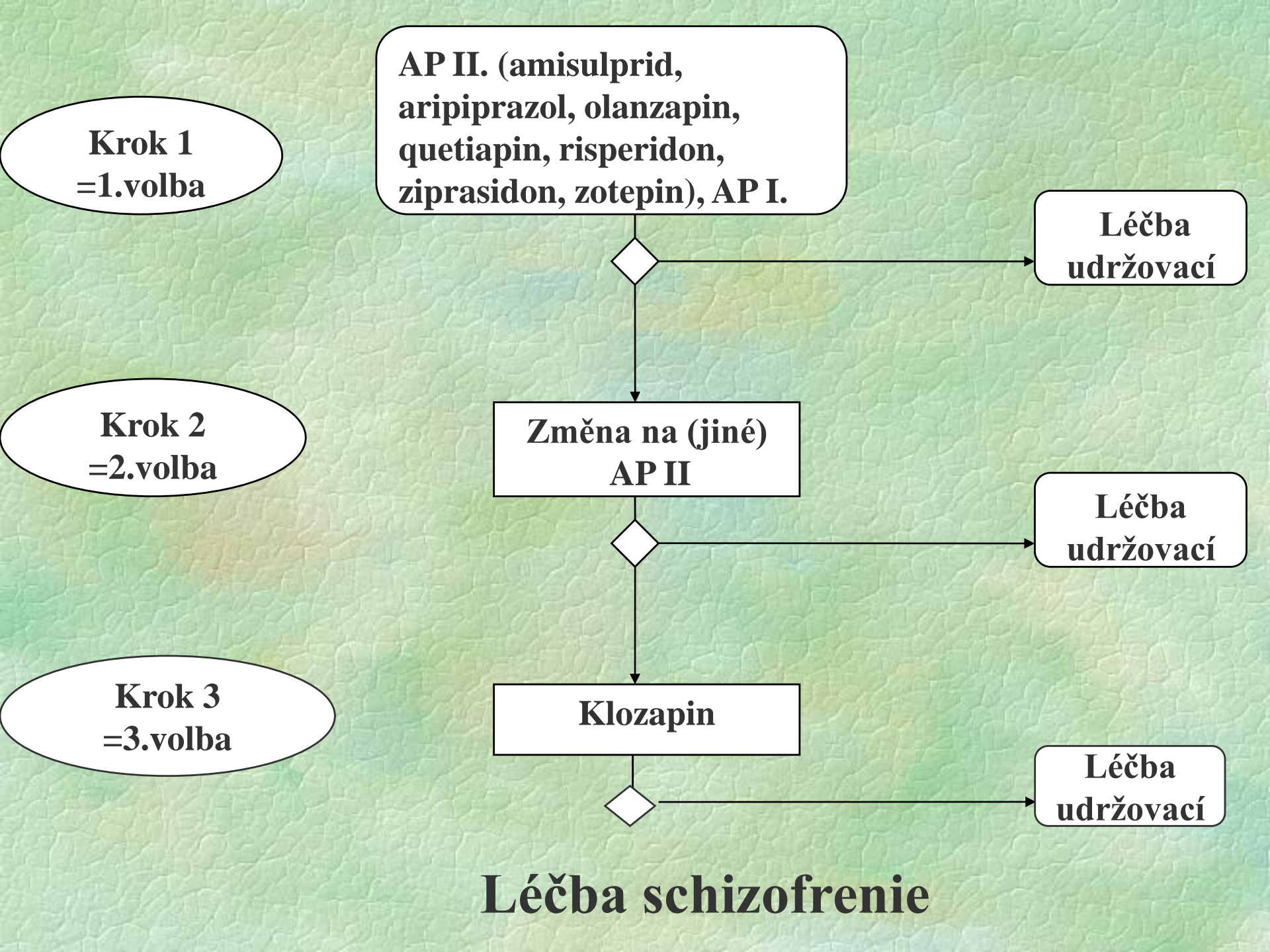
Olanzapin

- **více může být lépe !**
- zvýšení dávky – zvýšení účinnosti bez zvýšení vedlejších účinků

Quetiapin

- **více může být lépe!**

(Češková, 2005)



Fáze a cíle léčby

- **akutní léčba - cíl** : redukce pozitivních příznaků (pokud možno bez EPS a/nebo anticholinergik)
- **fáze stabilizace - cíl**: obnovení normálního fungování (negativní příznaky ustupují pomalu, kognitivní deficit ještě pomaleji -do 6 měsíců až 1 roku) obvyčejně propouštíme z nemocnice - vysoká náchylnost k relapsu
- **udržovací léčba -cíl**: prevence relapsu

Individualizovaná volba AP

- **dle klinických charakteristik (suicidální riziko, katatonie, agitovanost, abúzus, nonakompliance)**
- **dle náchylnosti k vedlejším účinkům AP**
- **dle pac. předchozí zkušenosti a preference**

Individualizovaná volba AP

Klinické charakteristiky ovlivňující volbu:

- **suicidální chování - optimální klozapin**
- **katatonní rysy - BZ, event. EKT**
- **agitovanost, neklid**
 - **BZ v kombinaci s haloperidolem**
 - **i.m. olanzapin, ziprasidon a haloperidol minim. stejná účinnost a lepší snášenlivost AP II.generace (současné guideliny již nedoporučují nízko potentní AP a zuklopenthixolacetát)**

(Meltzer et al., 2003, Bush, 1996, (Bieniek et al., 1998, (Daniel, 2004, Wright et al., 2003))

Individualizovaná volba AP

Klinické charakteristiky ovlivňující volbu:

- **abúzus**
 - preferována AP II generace
- **nonkompliance**
 - vhodné přejít na konci akutní léčby na depotní AP (aktuálně dlouhodobě účinný injekční risperidon)

(Krystal, 1999, Fleischhacker et al., 2003, APA 2004)

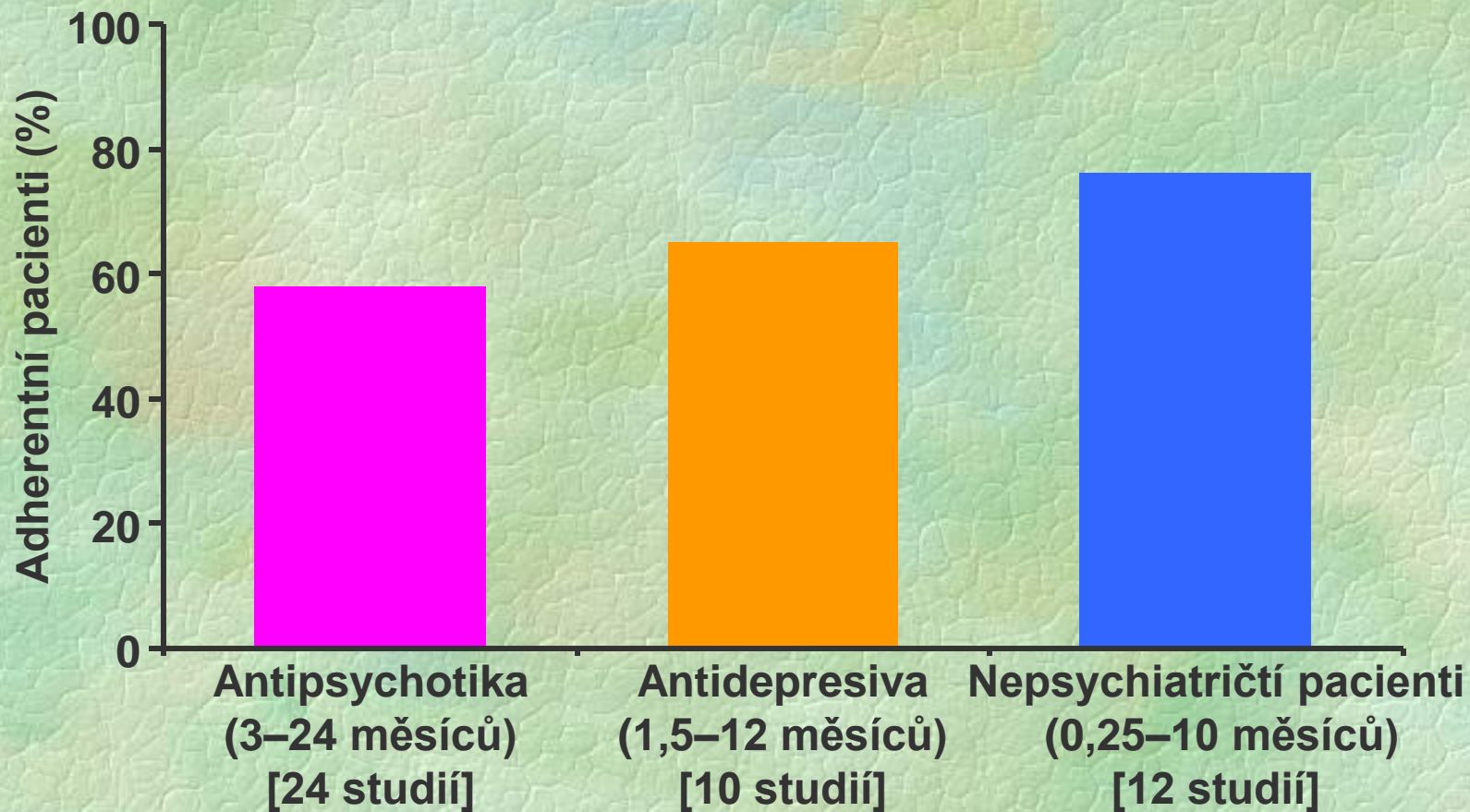
Individualizovaná volba AP

- **Kompliance = rozsah koincidence chování nemocného (užívání medikace, dietní opatření, změna životního stylu) s radou lékaře nebo zdravotnického profesionála**
- **adherence k léčbě**

Možné příčiny nonadherence

- ✓ **Faktory spojené s onemocněním**
- ✓ **Faktory spojené s pacientem**
- ✓ **Faktory spojené s prostředím**
- ✓ **Faktory spojené s léčbou:**
 - **lék - (spec. účinnost, vedlejší účinky, forma léku)**
 - **lékař - (erudice, zkušenost, komunikace, čas)**

Individualizovaná volba AP: adherence



Individualizovaná volba AP: nonkompliance

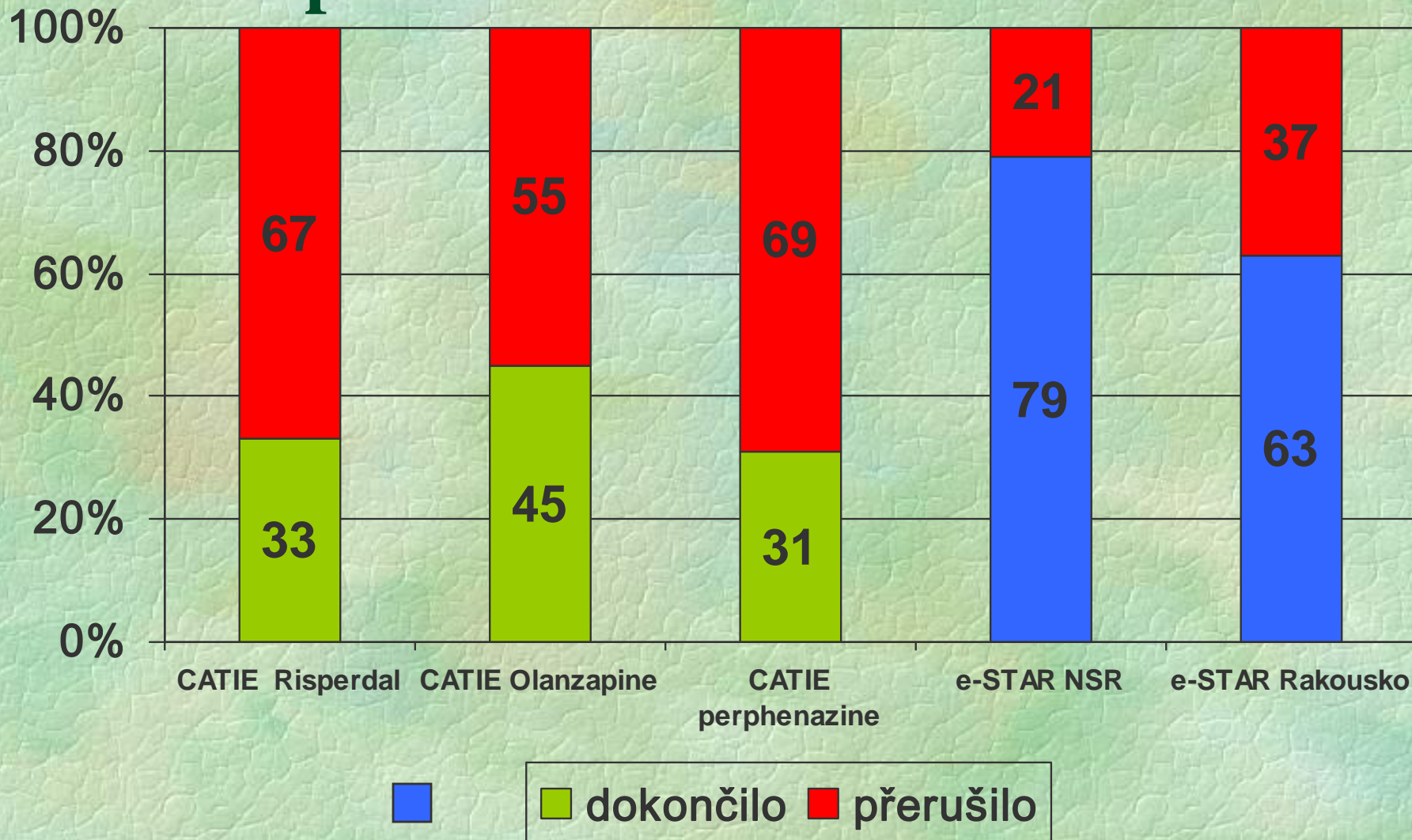
Nonkompliance - největší a nejdražší nemoc !

Stanovení:

- **jednoduché metody** (anamnéza, počítání tablet, sledování preskripce) **nejsou přesné**
- **přesné metody** (krevní hladiny, MEMS - medication electronic monitoring systém) **nejsou jednoduché !!**

(Fawcett, 1995, Kane et al, 2003)

Individualizovaná volba AP: kompliance - CATIE VS e-STAR



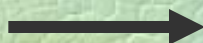
Individualizovaná léčba: dle klinického obrazu

**Ohrožení sebe a/nebo okolí
odmítání léčby per os**



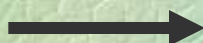
Krátkodobě účinné injekce

**Agitovanost/akutní
psychóza**



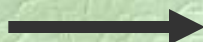
Rychle rozpustné tablety

Potíže s polykáním



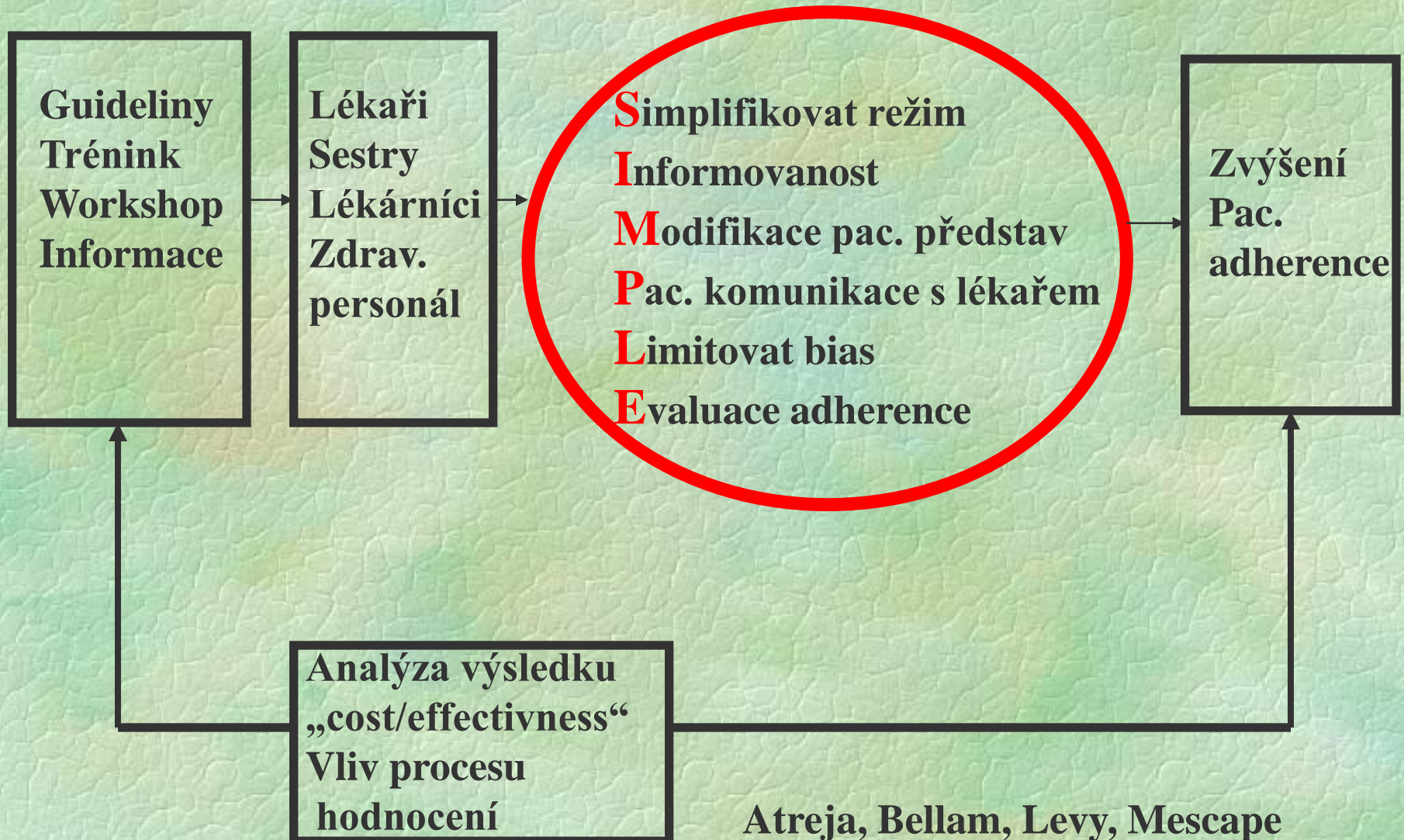
Tekuté perorální formy

**Nonkompliance/částečná
kompliance**



Dlouhodobě účinné injekce

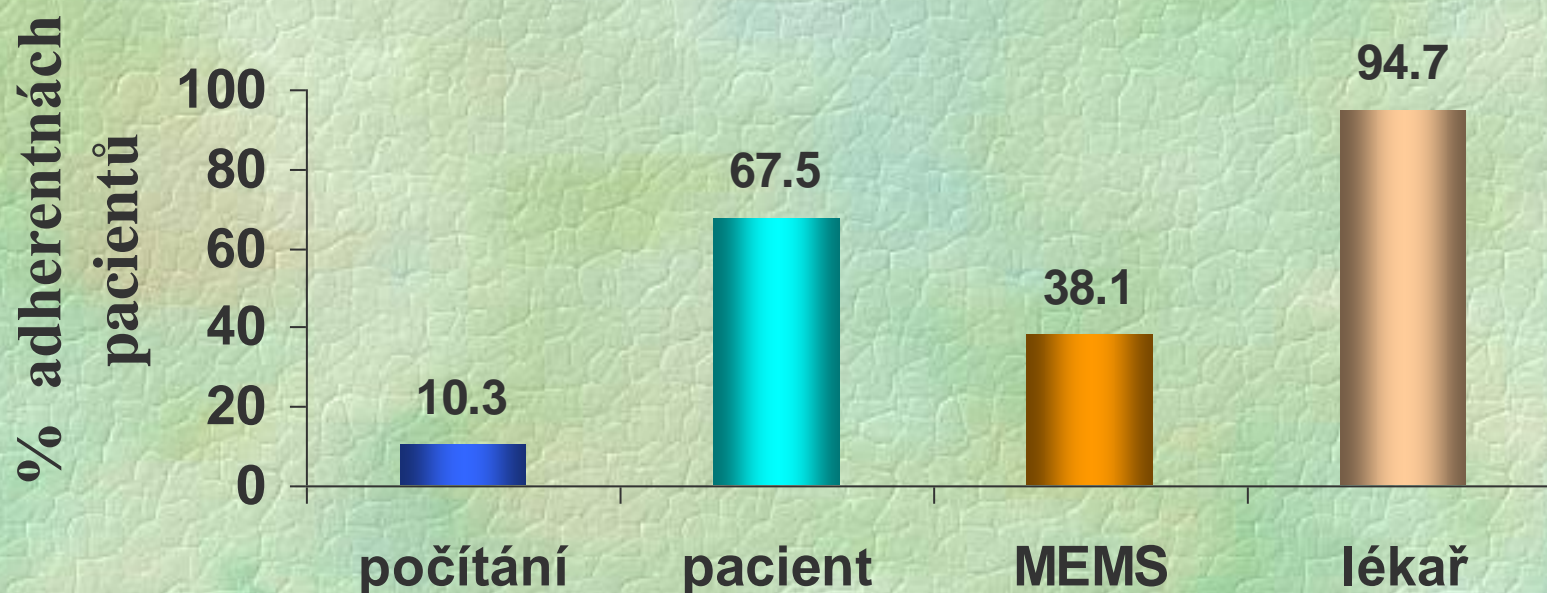
Strategie pro zvýšení adherence



Atreja, Bellam, Levy, Mescap
General Medicine, 7, 2005

Adherence v psychiatrii


Pacienti i klinici přeceňují komplianci !



Lam et al. 2003, Byerly et al., 2003

Individualizovaná volba AP

Pac. předchozí zkušenosti a preference

- ✓ postoje k léčbě predikovány náhledem, vztahem k personálu a zkušeností při příjmu pacienta  kvalita vztahu ke klinickým prac. během akutního příjmu je důležitou determinantou postoje pacienta k léčbě a dodržování medikace

(Day et al., 2005)

Individualizovaná volba AP

Individuální náchylnost k vedlejším účinkům

- **neurologickým** – extrémní věkové skupiny:
pozor AP I. generace !
- **přírůstku hmotnosti** - pozitivní RA a OA:
pozor olanzapin a klozapin !
- **diabetu, hyperlipidémii** –pozitivní RA a OA:
pozor klozapin a olanzapin !

(Leucht, et al. 1999, Allison et al., 1999, Haddad , 2004). Marder et al., 2004)

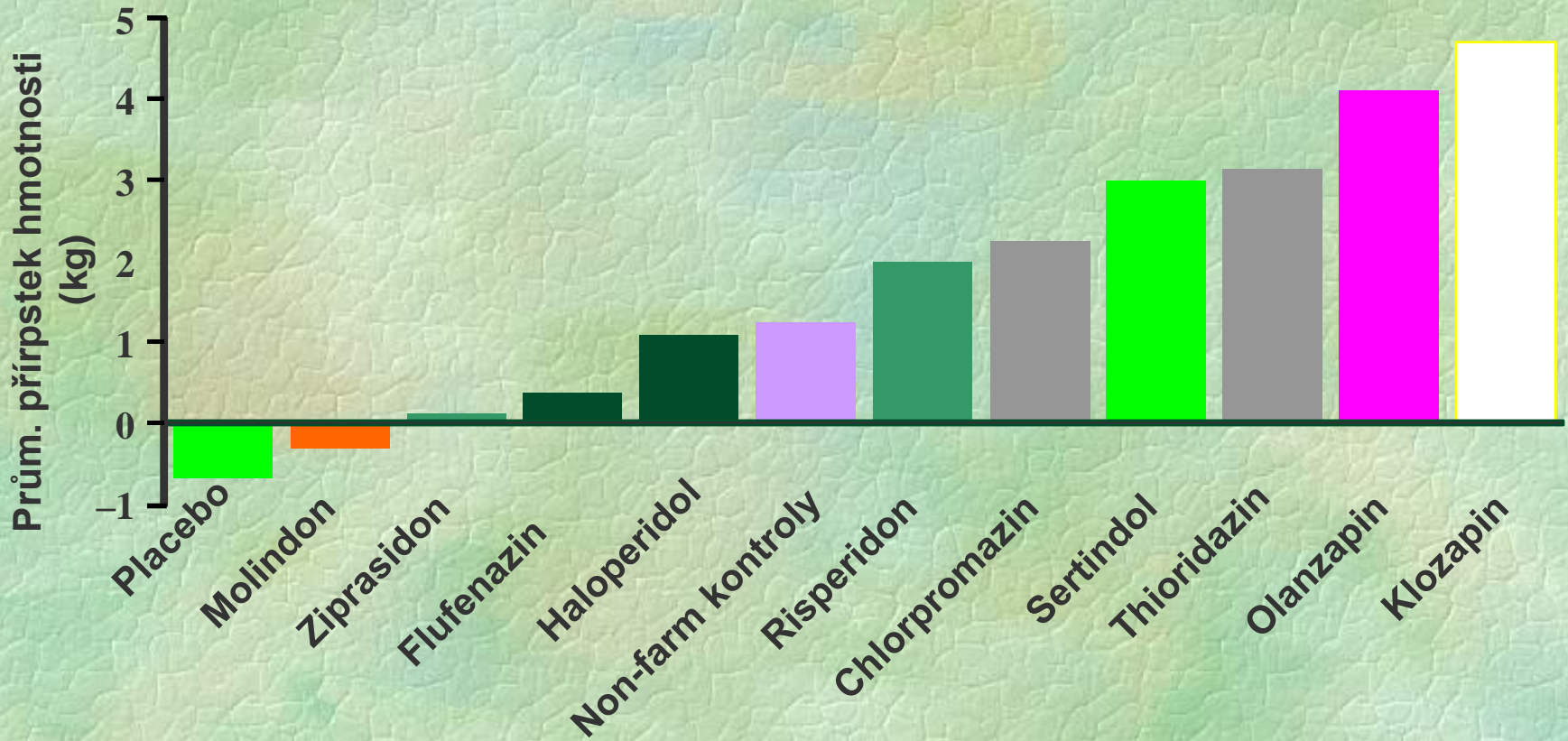
Individualizovaná volba AP

Individuální náchylnost k vedlejším účinkům

- **hyperprolaktinémie a sex. dysfunkce** - mladé ženy s narušením menstruačního cyklu, mladí muži se sex. dysfunkcí :
pozor AP I. generace, risperidon a amisulprid !
- **hypotenze, sedace** - starší věková kategorie:
pozor bazální AP I. generace, klozapin, quetiapin!
- **EKG abnormality včetně prolongace QTc** - pac. s multimorbiditou a polyfarmacií:
pozor ziprasidon !

(Marder et al., 2004, Glassman et Digger, 2001, Češková, 2005)

Přírůstek hmotnosti po 10 týdnech léčby



Vedlejší účinky: přírůstek hmotnosti

- atypická AP větší přírůstek než typická
- na základě řady studií sestupné pořadí dle spojení s přírůstkem hmotnosti:
**klozapin>olanzapin > quetiapin > risperidon
> amisulprid > ziprasidon > aripiprazol**
- prům. přírůstek u většiny AP 2 - 9 kg při krátkodobém sledování
- při chronickém podávání AP obezita signif. častější, i když při krátkodobém podávání minim. přírůstek hmotnosti
- více obézních žen (i v norm. populaci)

Vedlejší účinky: přírůstek hmotnosti

- vztah mezi efektem léčby a přírůstkem hmotnosti inkonzistentní - většina autorů nenašla signif. korelace mezi přírůstkem hmotnosti a dávkou AP
- vztah mezi dávkou AP a přírůstkem hmotnosti

Možné mechanismy:

- zvýšená chuť k jídlu, metabolický (narušení metabolismu glukózy, insulinová rezistence, hyperlipidémie) a endokrinní efekt (zvýšení leptinu, PRL, snížení pohlavních hormonů)
- nespecifický efekt - sedace, snížená aktivita

Léčba:

- amantadin, orlistat, metformin, nizatidin, topiramát, léčba nefarmakologická

Vedlejší účinky: diabetes

- *abnormity pozorovány u schizofreniků před érou AP* (11-15%, u normální populace 1-5%)
- nelze vyloučit genetické spojení mezi schizofrenií a diabetem, dále životní styl (snížená aktivita, obezita)
- od 60. let fenothiaziny spojovány se signif. vyšší prevalencí diabetu typu 2
- od 90.let metabolické dysregulace spojované s aplikací atypických AP
- popisováno narušení glukózové tolerance, zhoršení diabetu, vznik diabetu de novo

Vedlejší účinky:dyslipidémie

- Dyslipidémie souvisí se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod
- *nemocní se schizofrenií mají ještě další rizikové faktory pro rozvoj kardiovaskulárních poruchy - (kouření, sedavý způsob života, přírůstek hmotnosti, diabetes mellitus)*

Vedlejší účinky: dyslipidémie

Pořadí dle rizika dyslipidemií a (přírůstku hmotnosti) :

- **klozapin>olanzapin>quetiapin>risperidon>ziprasidon
>aripiprazol**
- nejčastěji spojován s dyslipidemií olanzapin a klozapin (pozorováno zvýšení inzulínu, cholesterolu a triglyceridů) oproti výchozím hodnotám i ve srovnání s typickými AP a některými atypickými AP (risperidon, ziprasidon)

Vedlejší metabolické účinky: prevence

Obezita, poruchy glukózového a lipidového metabolismu spolu vzájemně souvisí

Prevence spočívá:

- **ve správné volbě AP**
- **informovanosti nemocného a jeho rodiny o vedlejších účincích a jejich důsledcích a jejich preferencích**

Vedlejší metabolické účinky: sledování

- pravidelné klinické a laboratorní (TK, hmotnost, BMI, obvod pasu, glykémie, lipidémie) hodnocení
 1. při podávání rizikových AP (klozapin, olanzapin)
 2. u rizikových nemocných (obezní, s metabolickou poruchou, pozitivní rodinnou nebo osobní anamnézou, hypertenzí, fluktuací váhy a nízkou sebekontrolou)
- sledování častější zpočátku léčby
- frekvence závislá na úrovni rizika jednotlivce

Vedlejší metabolické účinky: léčba

Při excesivním přírůstku hmotnosti a /nebo klinicky relevantní metabolické poruše:

- nejčastěji měníme AP (za málo rizikové quetiapin, risperidon, ziprasidon)
- pokud změna riskantní, užití ještě účinné nejnižší dávky a pravidelné sledování
- kombinace AP vysoce (klozapin, olanzapin) a nízce rizikových z hlediska metabolické poruchy - možná redukce dávek

Vedlejší metabolické účinky: léčba

- **poradenství a edukace ohledně výživy, pravidelných fyzických aktivit - konzultace s nutricionistou a fyzioterapeutem (cvičení může zlepšit inzulinovou senzitivitu, zabránit rozvoji inzulinové rezistence nebo ji snížit, pozitivní psychologický efekt)**
- **odeslání ke specialistovi a event. léčba**
- **medikamentózní přístup cílený primárně na redukci hmotnosti (amantadin, topiramát, orlistat, nizatidin , metformin)**

(Lebowitz, 2003)

Vedlejší účinky: hyperprolaktinémie

- výrazná interindividuální variabilita
- výrazné cirkadiánní výkyvy, generované suprachiasmatickým jádrem hypothalamu (4x) maxim. během spánku
- mírné sezonní výkyvy s maximem na jaře a v létě
- sekrece regulována řadou inhibičních (dopamin) a stimulačních (TRH, vasopresin, VIP, oxytocin, prostaglandin, CCK, opiáty, estrogeny, histamin a noradrenalin) vlivů z hypothalamu

(Compton et Miller, 2002)

Vedlejší účinky: hyperprolaktinémie

- nebývá diagnostikováno
- klinické projevy při 30-60 ng/ml
- velká interindividuální variabilita

Symptomy dány:

- přímým účinkem PRL na cílové tkáně (gynekomastie, galaktorrhoea)
- nepřímým účinkem gonadálního deficitu (menstruační nepravidelnosti, neplodnost, řídnutí kostí)
- sexuální dysfunkce může být dána oběma způsoby

(Haddad et al., 2001)

Vedlejší účinky: hyperprolaktinémie

- **výrazné a trvalejší zvýšení risperidon a amisulprid**
- **olanzapin a ziprasidon mírné, přechodné zvýšení**
- **klozapin, quetiapin přechodné zvýšení v rámci normy**
- **monitorování 24 hod. u léčených risperidonem, olanzapinem a klozapinem: bazálně zvýšen PRL na risperidonu (27ng/ml), u všech dvojnásobné zvýšení do 6 hod. po podání, návrat k bazálu za 12-24 hod.**
- **rozdíly dány “volností vazby” na DA receptory**

(Turrone et al., 2002)

Vedlejší účinky: rizika hyperprolaktinémie - osteoporóza

Schizofrenici zvýšené riziko osteoporózy a fraktur:

- špatná strava, nedostatek cvičení, kouření, polydipsie
- dlouhodobá administrace AP vedoucích k hyperprolaktinémii a sekundárně nižším hladinám estrogenu a testosteronu
- AP mohou zvyšovat riziko závratěmi, ortostatickou hypotenzí, pády
(Naidoo et al., 2003)

Vedlejší účinky: hyperprolaktinémie a její diagnostika

- ptát se na PRL dependentní příznaky
- diagnóza dána časovým vztahem mezi podáním nebo zvýšením dávky AP a začátkem příznaků
- potvrdit stanovením PRL
- při problémech s menstruací nebo sexuální dysfunkci stanovit pohlavní hormony
(dlouhodobé zvýšení PRL a hypogonadismus?)

Rizikovní jedinci:

- ženy, které mají děti
- komedikace (SSRI)

Vedlejší účinky: hyperprolaktinémie a její léčba

Volba léčby dána:

- stupněm distresu, daného příznaky
- nutností další léčby a risikem z vysazení

Léčba manipulací s antipsychotikem:

- redukce dávky
- vysazení
- změna na PRL šetřící AP

Léčba přídatná

- DA agonisté (bromokriptin, amantadin)
- hormonální substituční terapie
- elevace PRL zřejmě klinicky nevýznamná pokud nejsou příznaky - gynekomastií, galaktorrhoeou, amenorrhoeou sexuální dysfunkcí

Vedlejší účinky: rizika hyperprolaktinémie -sexuální dysfunkce

Sexuální aktivita u schizofrenní poruchy je snížena:

- 27% neudává žádnou chtěnou sexuální aktivitu
- 70% nemá žádného partnera
- muži se schizofrenií menší sexuální touha, méně sexuálních myšlenek, snížená frekvence koitu a vyšší požadavky masturbace

U některých sexuální touha zvýšena:

- při nižší schopnosti najít partnera častá autoerotická aktivita

(Aizenberg et al., 1995)

Vedlejší účinky: rizika hyperprolaktinémie -sexuální dysfunkce

AP zlepšují schopnost vytvářet vztahy, ale :

- AP navozené zvýšení PRL - potenciální příčina některých projevů sexuální dysfunkce (schopnost erekce, dosažení orgasmu)
- sexuální dysfunkce - nonkompliance
- málo cílených studií- spontánní údaje 10% incidence, dotazníky a strukturované interview 30-60%
- AP se liší ve vlivu na sexuální dysfunkci
- možné mechanismy- blokáda receptorů, sedace, zvýšení PRL, snížení pohlavních hormonů (?)

(Hummer et al., 1999, Knegtering et al., 2003)

Vedlejší účinky: rizika hyperprolaktinémie -sexuální dysfunkce

- **většina studií ukazuje, že PRL by mohl hrát roli v navození sex. dysfunkce a amenorrhoei**
- **není důkaz, že AP navozené zvýšení PRL přímo zodpovědné za sex.dysfunkci (x u prolaktinomu)**
- **málo studií se zabývá vztahem mezi sex. dysfunkcí a léčbou AP, provedené studie jsou otevřené**
- **komparativních studií málo, zda se však že PRL šetřící AP navozují sex. dysfunkci relativně méně často ve srovnání s AP PRL zvyšujícími**

Vedlejší účinky: prodloužení QT

- vedlejší efekt řady medikace
- predisponuje k rozvoji ventrikulární tachyarytmie např. torsades de pointes (TdP) a ventrikulární fibrilace, které mohou vést k synkopě, kardiální zástavě nebo náhlé srdeční smrti
- v minulém desetiletí prolongace QT spojená s TdP – nejčastější příčinou, která vedla ke stažení nebo omezení užívání léků, které již byly k dispozici na trhu (9 strukturálně spolu nesusouvisejících léků)

(Zareba et Lin, 2003, Roden , 2004)

Vedlejší účinky: prodloužení QT

- vzhledem k tomu, že QT interval se mění se srdečním pulsem, používáme korigované QT (QTc)
- pro koreci trvání QT řada metod zohledňující srdeční puls (Bazett, Fridericia, Framingham)
- nejčastěji používána Bazettova formule
- normální hodnoty QT intervalu souvisí s pohlavím a věkem - ženy a děti delší QT než muži

(Zareba et Lin, 2003)

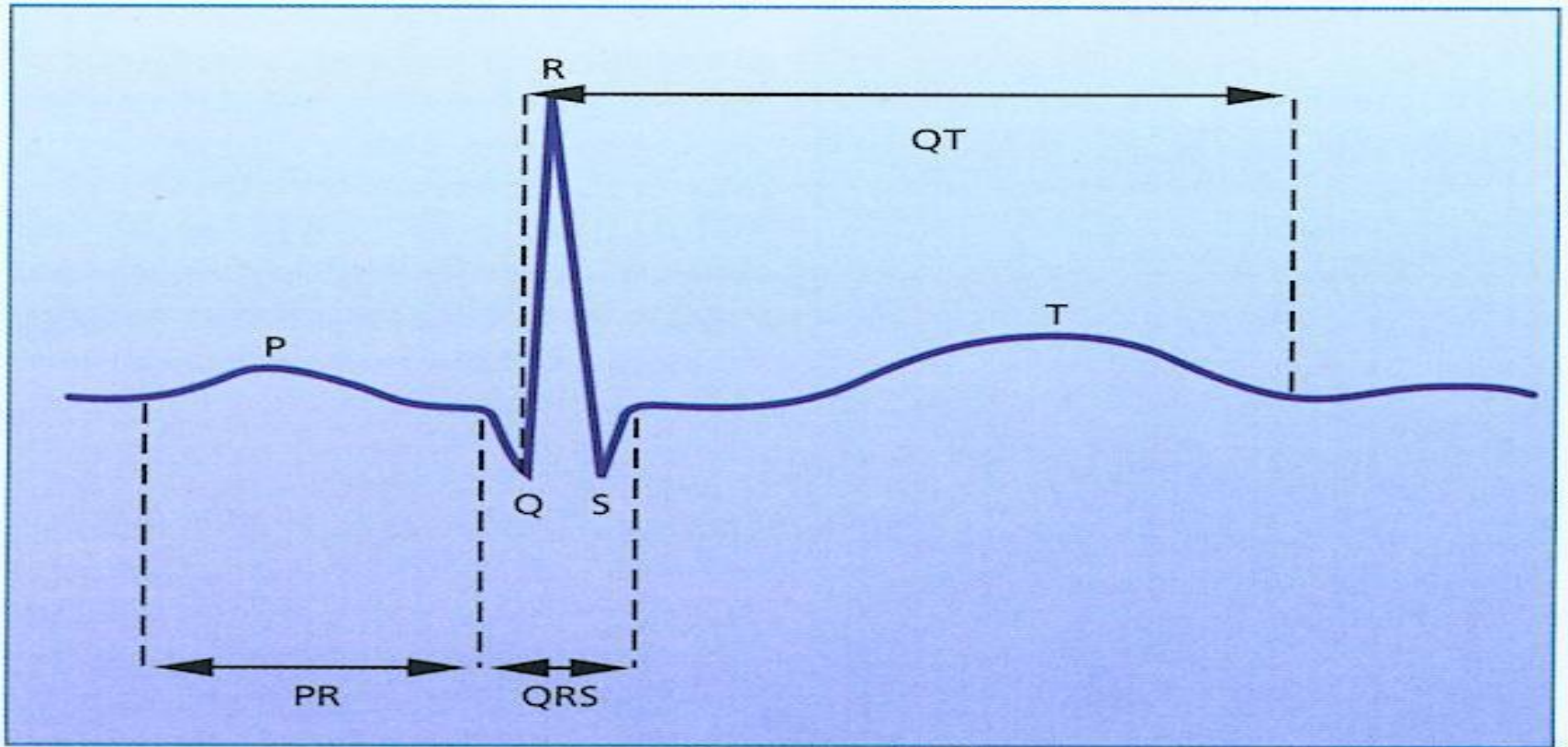
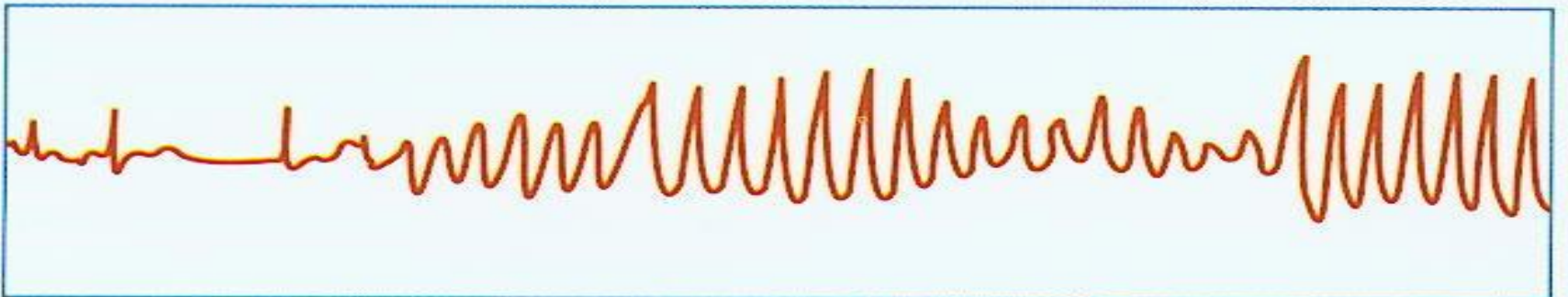


Figure 1. Schematic ECG trace of an action potential, showing the QT interval.



Vedlejší účinky: rizikové faktory léky navozeného prodloužení QTa TdP

Obyčejně potřebná kombinace více faktorů:

- **bazální prolongace QT**
- **ženské pohlaví**
- **zvýšený věk**
- **hypokalémie, hypomagnesémie**
- **bradykardie, kongestivní srdeční selhání, arytmie**
- **kombinace léků (blokátory iontových kanálů, inhibitory cytochromu P450)**
- **genetický polymorfismus genů kódujících kardiální iontové kanály neby léky degradující enzymy**

(Zareba et Lin, 2003)

Vedlejší účinky: prodloužení QT a riziko náhlé smrti

Retrospektivní hodnocení:

- 1 500 000 pojištěnců ve státě Tennessee sledováno prům. 2,5 roku
- 1 487 náhlých kardiálních úmrtí
- **riziko náhlých kardiálních úmrtí u jedinců kteří brali AP 2,4x větší než u jedinců bez AP**
- podobně jako v jiných studiích vliv věku, pohlaví a přítomnosti srdeční choroby

(Ray et al., 2001)

Vedlejší účinky: léky potenciálně prodlužující QT

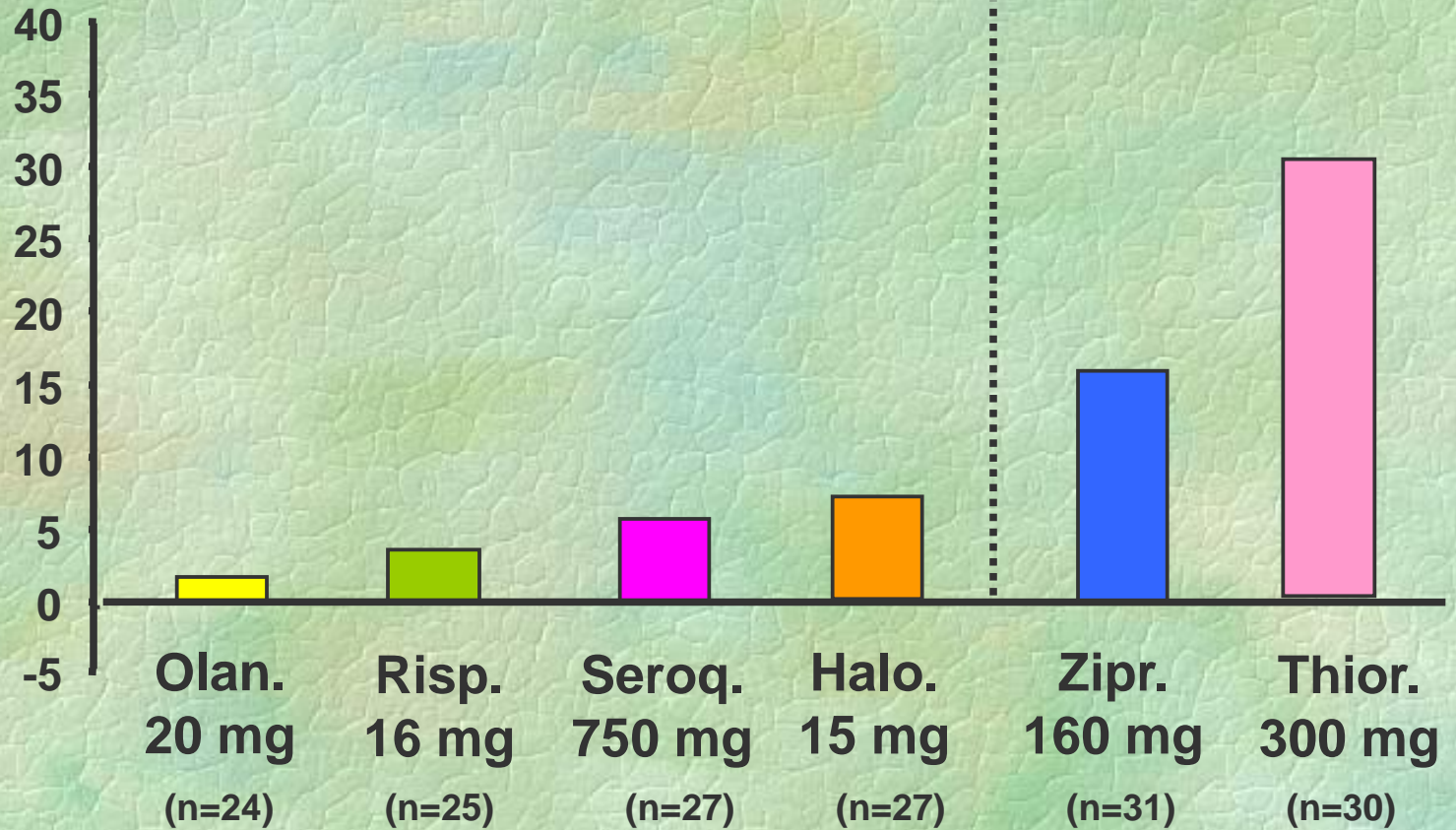
- **Psychotropní látky**
- Antibiotika (clarithromycin „Clacid“, erythromycin „Rulid“)
- Antidysrytmika (amidaron“Cordaron“, prokainamid, chinidin)
- Antimalarika
- Ostatní
 - diuretika (indapamid“Indap“)
 - sympatomimetika (salmeterol)
 - opiátoví agonisté (levomethadyl)
 - antimigrenika (sumatriptan „Imigran“)
 - prokinetika (cisaprid „Prepulsid“)

Vedlejší účinky: léky potenciálně prodlužující QT - AP

- malé/žádné riziko: haloperidol (perorálně), olanzapin, risperidon, klozapin, quetiapin
- mírné riziko: haloperidol /parenterálně), chlopromazin, sulpirid
- **vysoké riziko**: thioridazin, mesoridazin, pimozid, sertindol, droperidol
- **v literatuře žádné případy TdP spojené s podáním olanzapinu, quetiapinu, risperidonu a ziprasidonu**
(the Cardiac Safety in Schizophrenia Group, Falkai et al., 2002)

Efekt antipsychotik na QTc (stabilizovaný stav)

Prům.
změna
QTc
(msec)



Vedlejší účinky: prodloužení QT

Před podáním léku prodlužujícím QTc:

- rodinná anamnéza – výskyt náhlé smrti v rodině
- osobní anamnéza - dotaz na srdeční chorobu
- dotaz na polyfarmakoterapii

Během léčby:

- nové symptomy- palpitate, závratě, synkopy - vyšetřit možnou kardiální příčinu !
- pac. s navozeným prodloužením QTc a TdP mají sníženou repolarizační rezervu – cave léky prodlužující QTc!

Objektivní nález:

- přítomnost kardiálního onemocnění (ischemická choroba srdeční, AV blokáda, srdeční selhání)
- nízká hladina magnezia nebo kalia

(Taylor, 2003)

Vedlejší účinky: vlastní studie s QT problematikou

Cíl

➤ zkoumat výskyt prodloužení QT u neselektivné populace psychiatrických pac. léčených léky se známým nebo dosud nezkoumaným proarytmickým potenciálem

Metoda

- pac. hospit. na PK od srpna 2003 do června 2004
- léčení AP a AD po dobu dostačující k dosažení stabilní plasmatické hladiny
- schopnost absolvovat EKG , informovaný souhlas
- 12-svodové EkG QT interval měřen manuálně, pro korekci použita Bazettova formule

Vedlejší účinky prodloužení QT : **vlastní studie -výsledky**

- u 315 nemocných 404 EkG záznamů
- 13/315 pac. (4,1 %) a 17/404 záznamů (4, 2%) hraniční nebo patologické hodnoty QTc (>0, 46 sec.)
- žádný pac. nepřesáhl QTc 0, 48 sec.
- 3 pac. -kombinace AP, u ostatních monoterapie atypickými AP nebo SSRI
- 4 pac. s prodlouženým QTc- mutační analýza genů spojených s kongenitálním dlouhým QT syndromem - nezjištěna žádná mutace

Vedlejší účinky prodloužení QT : vlastní studie – shrnutí a závěry

Výskyt prodlouženého QT nižší než v dostupné literatuře

Nepozorováno vysoce rizikové prodloužení QT

Toto může být vysvětleno:

- **změnou spektra užívaných AP**
- **obecným trendem k užívání nízkých dávek AP**
- **Skutečností, že tato potenciální komplikace se dostala do podvědomí lékařů předepisujících AP**

Individualizovaná léčba: dle předchozí zkušenosti a preference nemocného

- je důležité, zda se nemocný po podání léku cítí dobře, zda ho dokáže zbavit nepříjemných prožitků nebo zda mu pomůže zaujmout k psychotickým prožitkům neutrální postoj
- vedlejší účinky minimální a/nebo pro nemocného akceptovatelné

Změna: Proč měníme AP?

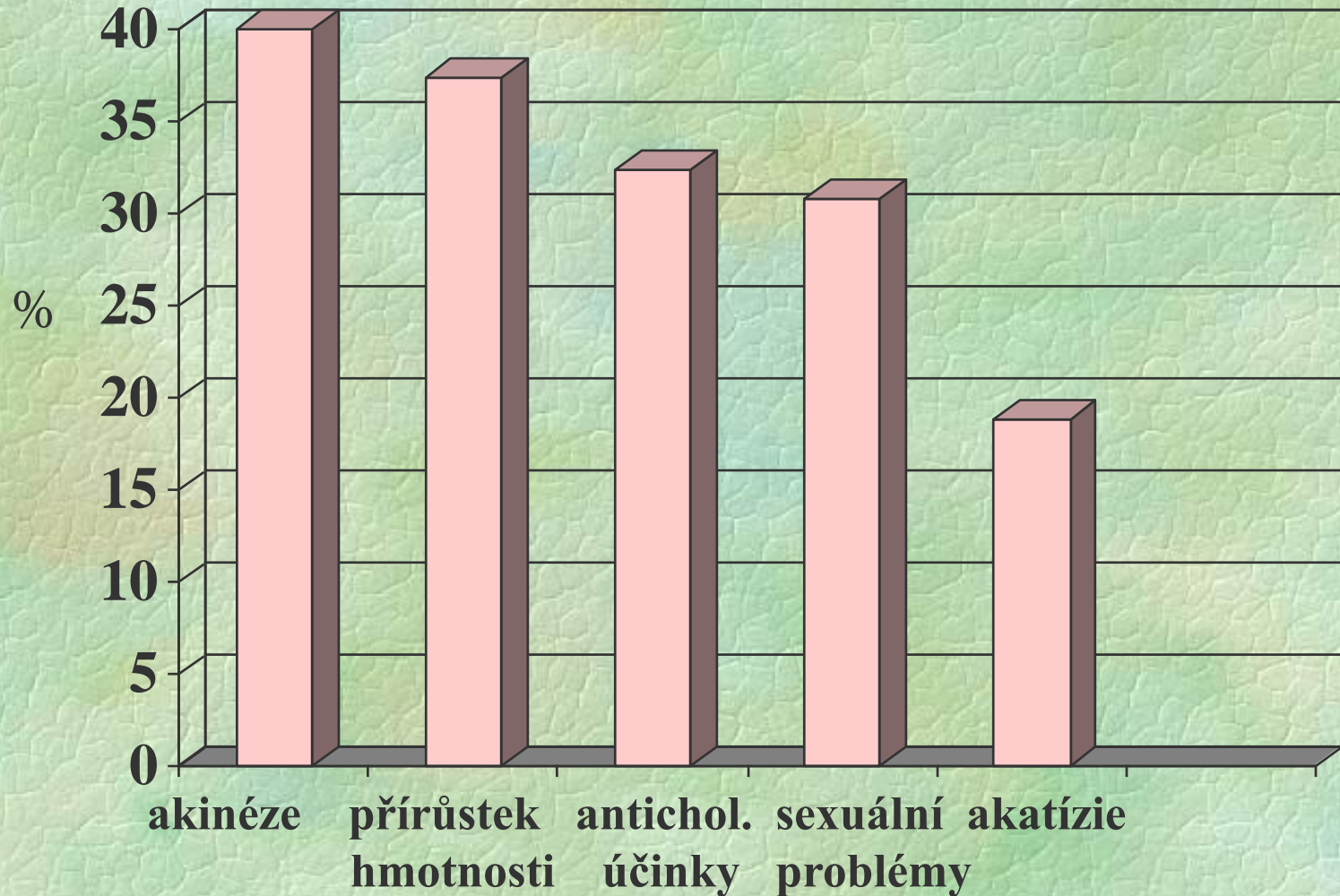
- **zlepšení účinnosti**
- **zlepšení snášenlivosti**

Základní pravidla:

- pečlivá první volba
- před změnou optimalizace dávky
- při změně zvažovat všechny faktory týkající se nemoci, léčby a nemocného
- psychoedukace nemocného a příbuzných

(Hugenholtz et al., 2005)

Změna: Proč mění AP nemocní ?



Efekt změny pro vedlejší účinky lépe predikovatelný než pro neúčinnost !

Weiden et Miller, 2001

	Aripiprazol	Olanz	Quetiap	Risper	Ziprasidon
Před					
Haloper	↓↓ EPS, PRL ↓ akatízie ↓ sedace	↓↓ akatízie ↓↓ EPS ↓↓ PRL	↓↓↓ akatízie ↓↓↓ EPS ↓↓ PRL	↓ akatízie ↓ EPS	↓↓ EPS, PRL ↓ akatízie ↓ sedace
Aripip		↓ akatízie ↓ insomnie	↓↓ akatízie ↓ EPS ↓ insomnie	↓ insomnie	↓ akatízie ↓ insomnie
Olanz	↓↓↓ dyslipidémie ↓↓↓ hmotnost ↓↓ sedace ↓ PRL		↓ akatízie ↓ dyslipidémie ↓ EPS, PRL ↓ hmotnost	↓ dyslipidémie ↓ sedace ↓ hmotnost	↓↓↓ dyslipidémie ↓↓↓ hmotnost ↓↓ sedace
Quetiap	↓↓ sedace ↓ dyslipidémie ↓ ortostat. hyp ↓ hmotnost	↓ ortostat.hyp		↓ sedace	↓↓ sedace ↓ dyslipidémie ↓ ortostat.hyp ↓ hmotnost
Risper.	↓↓↓ PRL ↓ dyslipidémie ↓ EPS ↓ ortostat. hyp. ↓ sedace ↓ hmotnost	↓↓ akatízie ↓↓ EPS ↓↓ prolaktin ↓ ortostat.hyp	↓↓↓ akatízie ↓↓↓ EPS ↓↓↓ PRL		↓↓ EPS ↓↓ PRL ↓↓ hmotnost ↓ dyslipidémie ↓ ortostat. hyp ↓ sedace
Zipras.	↓ PRL ↓ sedace	↓ akatízie ↓ insomnie	↓ akatízie, EPS ↓ insomnie	↓ insomnie	

Změna: Kdy měníme AP ?

- v akutní fázi
- ve fázi stabilizace

Stabilizace:

- ✓ variabilní a subjektivní koncept
- ✓ nižší počet a intenzita příznaků než v akutní fázi, příliš se nemění
- ✓ nemocný a příbuzní si nestěžují
- ✓ nemocný nemusí být spokojen
- ✓ zahrnuje potřebu léčby

Změna: Kdy měníme AP ?

- dle algoritmů po 4-6 týdnech
- meta-analýza dvojitě slepých kontrolovaných studií (42 studií, n=7 450), redukce PANSS:
 - **13,8% 1. týden,**
 - 8,1% 2. týden
 - 2,4% 3. týden
 - 4,7% 4. týden

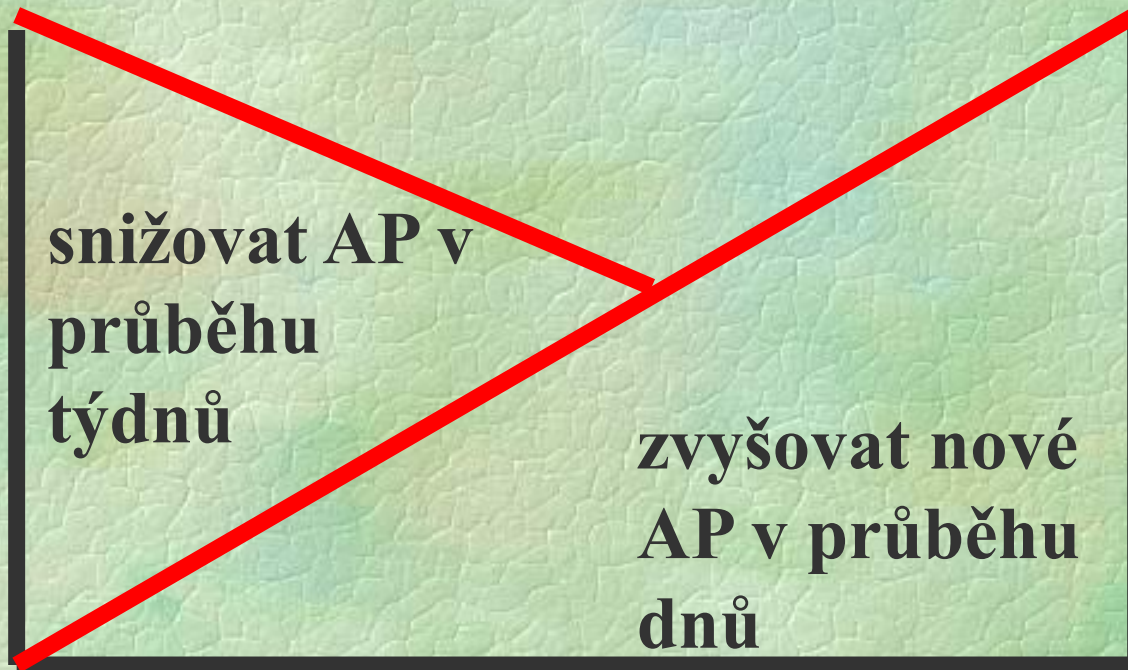
Nepotvrzena hypotéza, že AP odpověď je opožděna, spíše začátek 1. týden a kumuluje se

(Kapur et al., 2003)

Změna: Jak změnit AP?

Příliš rychlé vysazení - příznaky z vysazení !

Příliš pomalé vysazení - riziko relapsu !



Metaanalýza 4 DB studií zabývajících se změnou: „cross switching“ neprokázán jako bezpečnější, ale metodické problémy!

Příznaky z vysazení (při rychlé změně na AP s jiným farmakologickým profilem)

Dopaminový rebound:

- psychóza, EPS, TD

Cholinergní rebound

- nauzea, zvracení, pocení, nespavost, neklid

Serotoninový rebound/“ NMS-like“ syndrom

- Serotoninový syndrom

Histaminový rebound

- Insomnie, dysforie

Aktivační syndromy -změna ze sedativní na méně sedativní AP

- insomnie, neklid, iritabilita, úzkost

Možnosti vyčkat, nebo eliminovat přídatnou farmakoterapií:

- BZ, antihistaminikum
- valproát (snižuje agitovanost a agresivitu)
- benztropin

Dlouhodobá léčba – cíle

- **snížení rizika relapsu**
- Udržení remise
- snažit se o funkční úzdravu (sociální, pracovní)
- zlepšit kvalitu života (minimalizovat nepříjemné a stigmatizující vedlejší účinky)
- ekonomický aspekt : cena pac. kteří relabovali 4 x vyšší než nerelabujících

(Almond S., Knapp M. et al., 2004)

Dlouhodobá léčba : důsledky relapsu

Cerebrotoxické

- ✓ ↑ mozková atrofie
- ✓ ↓ míra a trvání příští remise
- ✓ zhoršení neschopnosti, zvýšená rezistence na léčbu

Psychotoxické

- ✓ vliv psychotického zážitku
- ✓ zvýšení beznaděje s níženým sebehodnocením
- ✓ agrese vůči sobě a ostatním, suicidia, riziko abúzu
- ✓ čím lepší stav, tím horší vliv relapsu

Sociotoxické

- ✓ ztráta sociální integrace a zaměstnání
- ✓ vyhoření, pocity viny, redukce sociální sítě
- ✓ vliv na personál: desiluze, interakce s rodinou
- ✓ ↑ hospitalizace a nákladů

**Nonkompliance
vede k relapsu**

**Sekundární
nonkompliance
po ztrátě účinnosti**

Nonkompliance



exacerbace příznaků



relaps

Exacerbace symptomů



nonkompliance



relaps

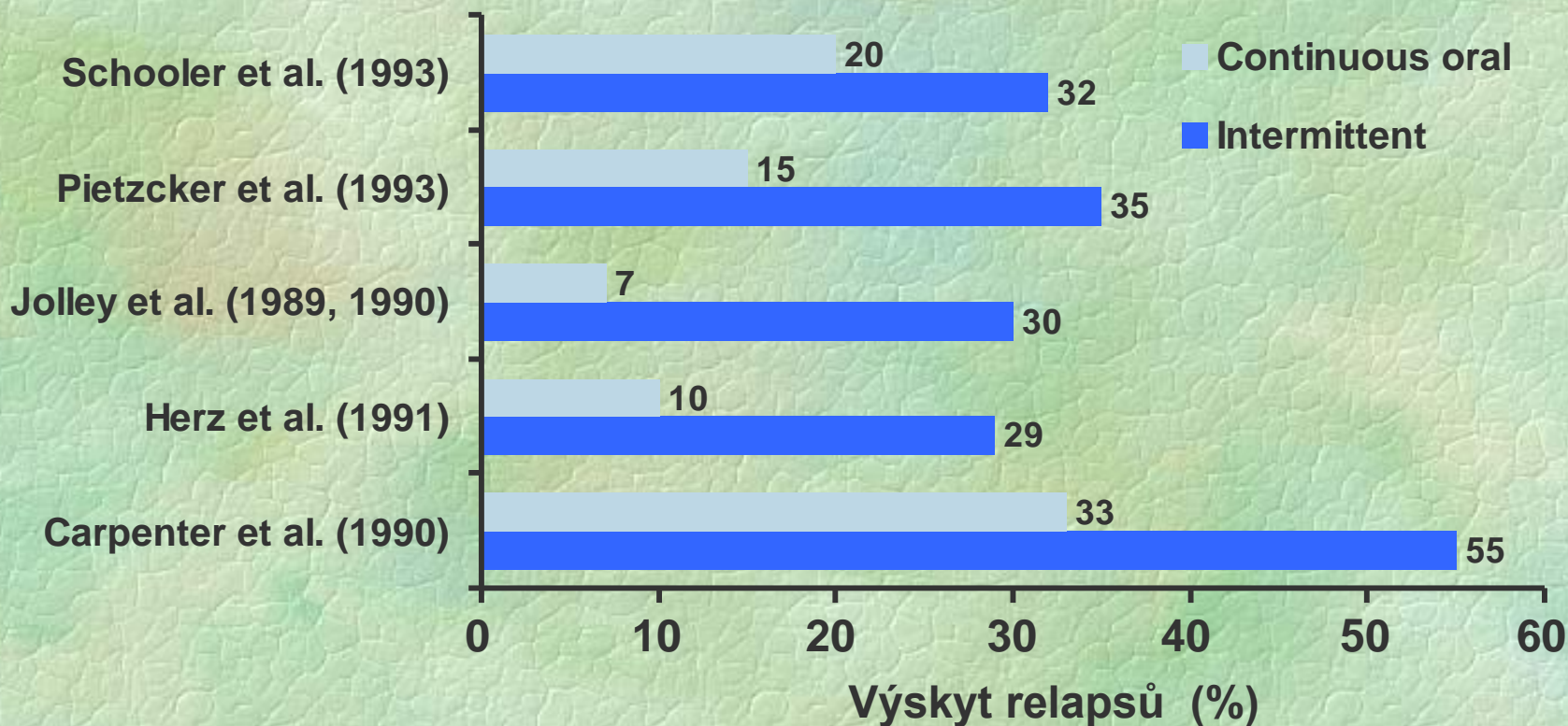
relaps je nebezpečný, drahý, rozvracející

Dlouhodobá léčba : možnosti prevence relapsu

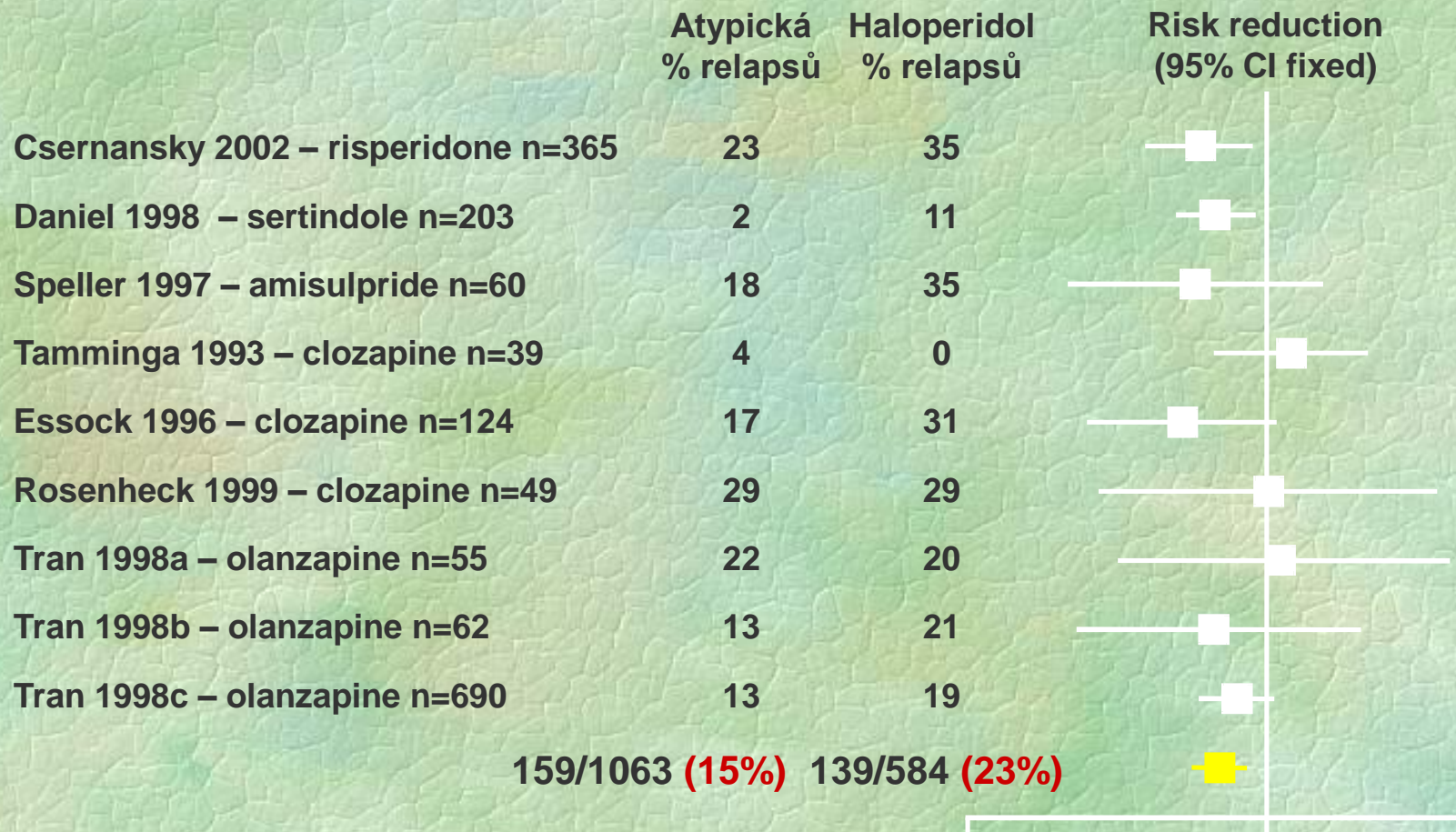
- **dlouhodobá kontinuální léčba
antipsychotiky**

Dlouhodobá léčba – výskyt relapsů nižší při kontinuální léčbě AP

Výskyt relapsů po 1 roce kontinuální nebo intermitentní udržovací léčbě klasickými antipsychotiky



Dlouhodobá léčba – výskyt relapsů klasických a atypických AP



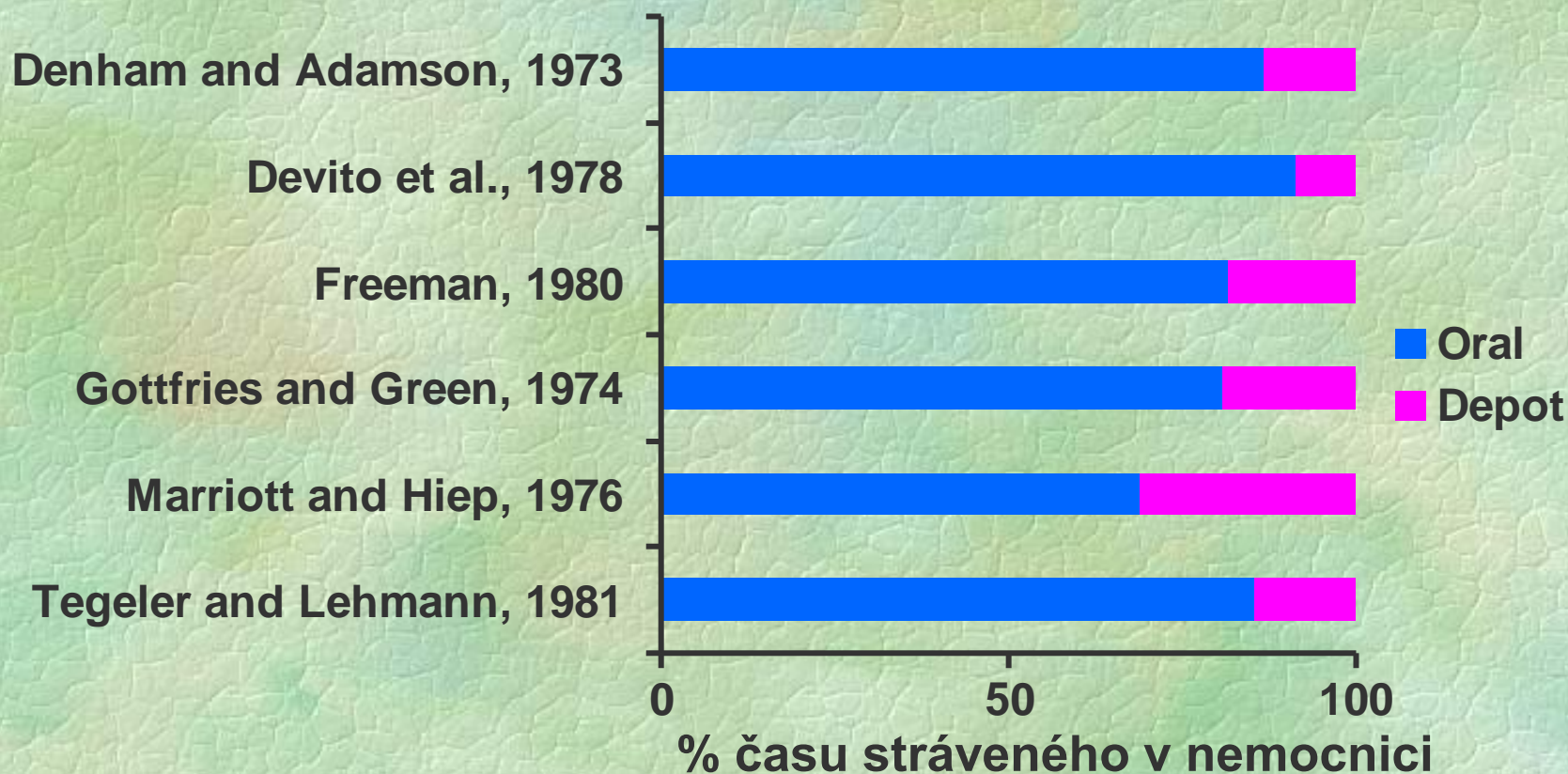
Pooled RD -0.08, 95% CI -0.12 -0.04,
p=0.0001, NNT=13

Dlouhodobá léčba – prevence relapsu

- 6 studií, 983 pac. signif. lepší efekt než placebo
- 11 studií, 2 032 pacientů
- **signif. méně relapsů a neúspěchů léčby s novými AP ve srovnání s konvečními**
- důvody? (lepší adherence?)
- vysazení medikace kvůli vedlejším účinkům se nelišily (tj. nelišily se signif. dropouty)

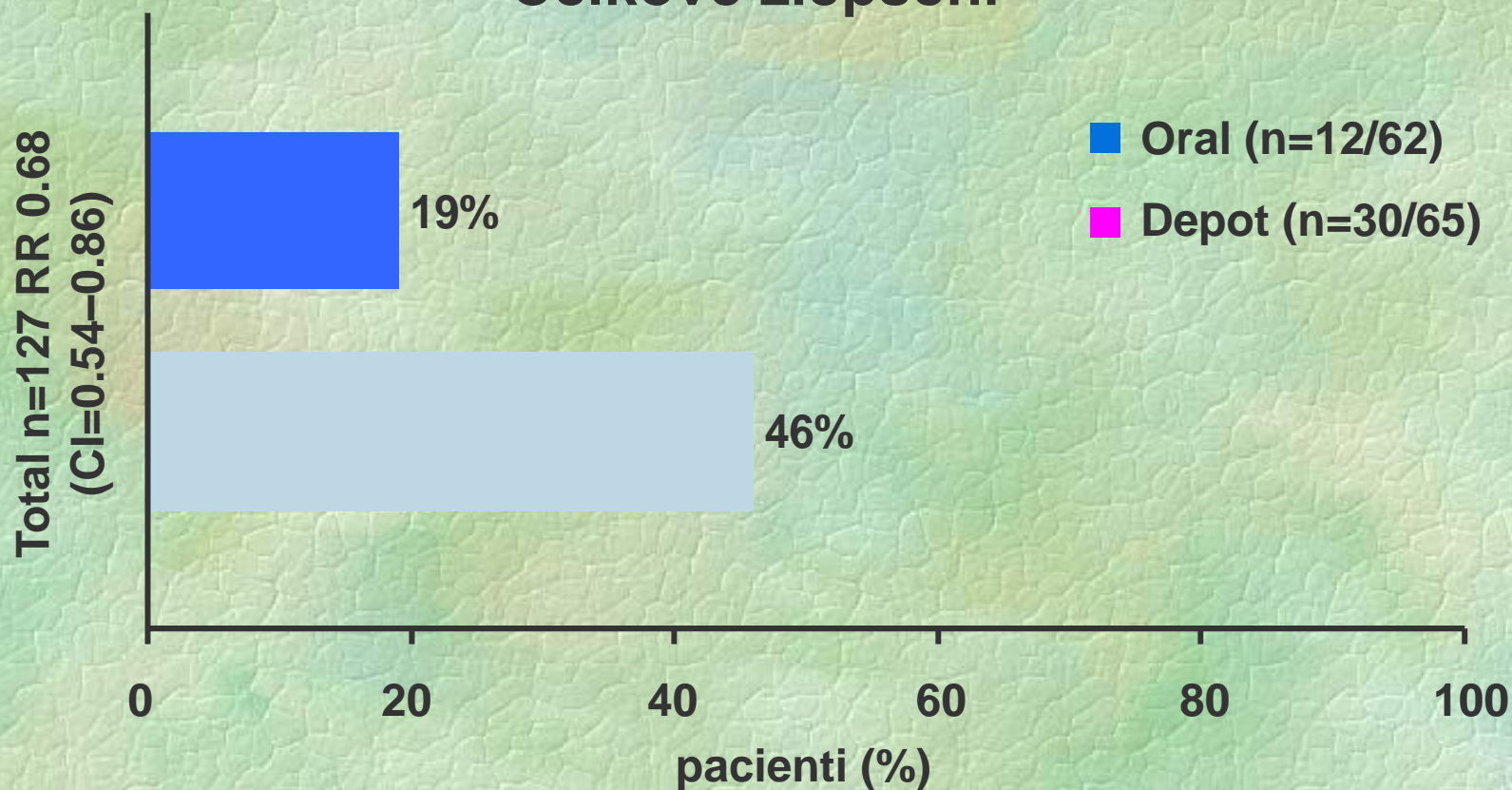
(Leucht et al., 2003)

Dlouhodobá léčba - zrcadlové studie: klasická p.o. vs klasická depotní AP



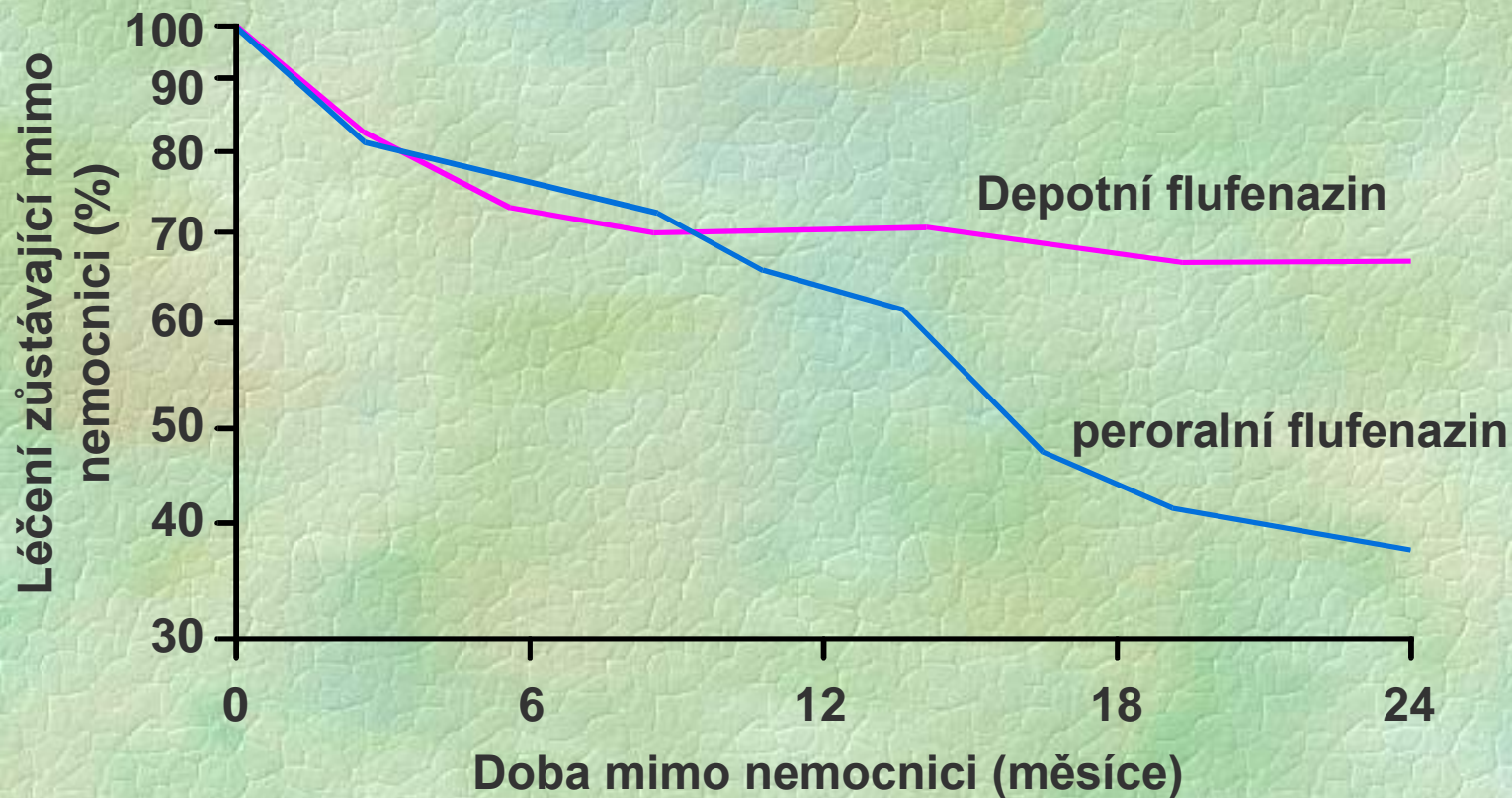
Dlouhodobá léčba: klasická p.o. vs klasická depotní AP

Celkové zlepšení



RR = relativní riziko
CI = confidence interval

Dlouhodobá léčba: Rozdíl v nástupu účinku mezi depotními a p.o. AP



Depotní antipsychotika: Aktuálně užívaná depotní AP v ČR

- Flupfenazin dekanoát/enantát
- Flupenthixol dekanoát
- Haloperidol dekanoát
- Zuclopenthixol dekanoát
- **Risperdal Consta - první injekční
dlouhodobě působící atypické
antipsychotikum**

Depotní antipsychotika – proč je užíváme ?

Zlepšují komplianci:

- řeší problém skryté nonkompliance
 - rychlá identifikace nemocného, který není adherentní k léčbě
 - zajištěno podání léku
- x**
- potenciální nevýhoda - při výskytu vedlejších účinků nelze rychle vysadit

Depotní antipsychotika – proč je užíváme ?

Výhodné farmakokinetické parametry:

- predikovatelné a stabilní lékové hladiny
- nižší účinná dávka, chybí metabolismus prvního průchodu
- snížení interindividuálních rozdílů
- užší vztah mezi koncentrací a dávkou
- dosažení dlouhodobých stabilních hladin - možnost delších intervalů - vynechání injekce nezpůsobí náhlé vysazení

Nové technologie – nové formy AP

- **1. Risperdal Consta: jedná se o vodní suspenzi mikrosfér enkapsulovaných v polymerové matrix, mikrosféry risperidonu jsou uvolňovány z polymerové matrix difuzí, hydrolýzou polymeru a posléze rozpadem matrix**
- **2.rychle v ústech rozpustné („orally desintegrating“) tablety risperidon, olanzapin (risperidon, f.o. Risperdal Quicklet, olanzapin f.o. Veltab)**

Depotní antipsychotika :Risperdal Consta

Výhody klasických depotních (prevence relapsu a zajištění compliance) + **výhody atypických antipsychotik:**

- **kvalita života** (kvalita života měřena pomocí dotazníku Short-Form Health Survey (SF-36))
- **spokojenost pacienta** (dotazník “Drug Attitude Inventory ” (DAI))
- **spotřeba zdravotní péče** (rehosp. 17%)

Léčba 1. epizod schizofrenie: specifické aspekty farmakoterapie

Akutní léčba:

- **větší odpověď na léky (až 90% kvalitní remise), AP zlepšují pozitivní i negativní příznaky**
- **účinné nízké dávky (2-6 ekvivalentů haloperidolu)**
- **citlivější na motorické vedlejší účinky (EPS)**

Vlastní data :

- **75% responderů**
- **74% plných remiterů (pokud nebereme v potaz časový faktor)**
- **přetrvává nedostatek náhledu (přes 50% léčených!)**

(Remington, 1998, Češková et al., v tisku)

Léčba 1. epizod schizofrenie: specifické psychologické aspekty

Mladý člověk s 1. psychotickou epizodou je ve stresu, podezíravý, bojí se - reakce profesionála v této fázi může ovlivnit budoucí průběh:

- **první zkušenost s léčbou ovlivní pac. postoje - maximalizovat efekt, minimalizovat vedlejší účinky !**
- **léčbu cílíme na snížení psychologického stresu, ústup příznaků, pomoc se sociálními problémy a vybudování terapeutického vztahu a explikačního modelu**

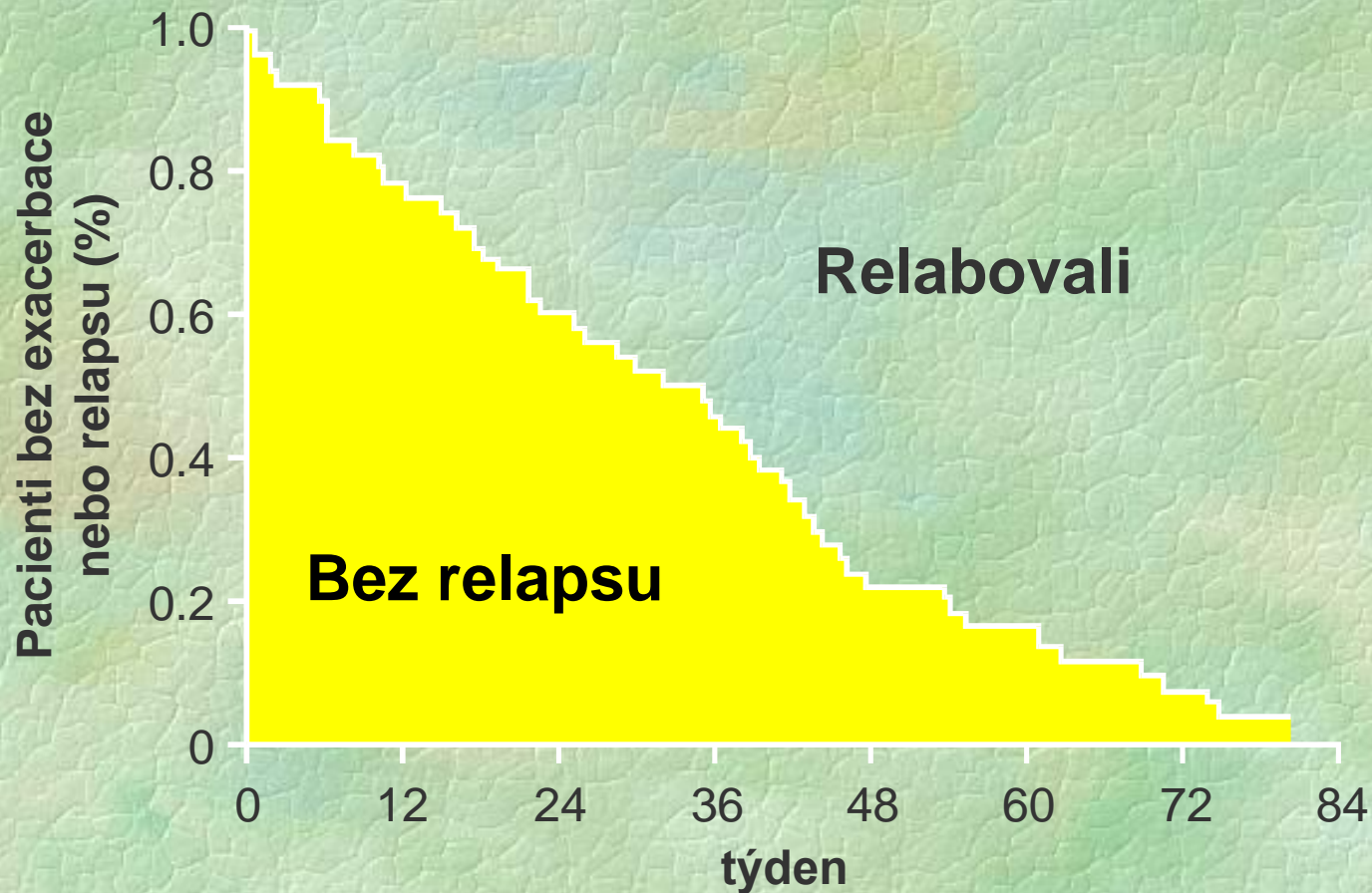
Léčba 1. epizod schizofrenie

problematika relapsu

- **vysoká nonkompliance, neochota brát medikaci dlouhodobě**
- do 5 roků relabuje většina nemocných
- 80% bude mít druhou epizodu a s každou epizodou je úzdrava méně kompletní
- nonkompliance je velká - 75% je bez medikace v průběhu 1 – 2 roků
- remise 5x delší s medikací než bez ní
- možná progrese kognitivního deficitu


(Robinson DG et al., 1999, Lieberman J. et al., 1996, Weiden PJ et Zygmunt AJ, 1997)

Léčba 1. epizod schizofrenie Vysazení medikace – nevyhnutelný relaps



Nové trendy v léčbě schizofrenie

Rozvoj psychofarmak vedl k nutnosti :

- mapovat detailně psychopatologii včetně míry její intenzity
- hodnotit vliv léku na psychopatologii
- léky z tohoto aspektu srovnávat s neúčinnou látkou a vzájemně mezi sebou  vývoj hodnotících škál
- definice lékové odpovědi a remise

Remise - **objektivizace efektu léčby** :

- nové možnosti hodnocení dlouhodobé léčby
- srovnání různých léčebných postupů

Nový způsob hodnocení léčby - remise

První
klinické
studie

Užití **HAMD**
ve výzkumu

Definice odpovědi
($\geq 50\%$ **redukce**
HAMD) a remise
(≥ 7 **HAMD**)

Další vývoj
(zvažovány spec.
symptomy,
funkční kritéria)

1960s

1980s

1990s

2000+

Vlastní hodnotící škály – FKD, FKP!!

(Vinař, 1967, 1969)

Nový způsob hodnocení léčby - remise (definice u schizofrenie dle PANSS)

8 symptomových položek

intenzita ≤ 3

- P1 bludy
- P2 koncepční desorganizace
- P3 halucinatorní chování
- G9 neobvyklý myšlenkový obsah
- G5 manýrování
- N1 oploštělý afekt
- N4 sociální stažení
- N6 snížená spontaneita



Doba trvání ≥ 6 měsíců

(Kane et al., 2003, Andreasen et al., 2005)

Možnosti dosažení remise

Kontinuální dlouhodobá farmakoterapie

- atypická AP
- **nové galenické formy**
 - parenterální dlouhodobě účinné (Consta)
 - perorální (paliperidone ER)
- nové molekuly:
 - asenapin ($D_2/5HT_{2A}$ ant.)
 - bifeprunox (parc. ag. D_2)

Kompliance

Psychosociální intervence

Rettenbacher et al., 2004, Karlsson et al. 2005, Vermeir et al. 2005, Shahid et Wong 2005, Potkin et al. 2005, Hesselink et al.2005, Marquis et al. 2005

Remise - nový cíl léčby schizofrenie

Pozitivní příznaky

60. – 80. léta –
léčba cílena na
pozit. příznaky

**Klasická
antipsychotika**

Negativní příznaky

90. léta – léčba
cílená na negat.
příznaky

Atypická antipsychotika

Kognitivní dysfunkce

Současnost - léčba
cílená na kognit. funkce
dlouhodobou
minimalizaci příznaků
- remise

Pokrok v léčbě schizofrenie



Současné trendy v léčbě schizofrenie – cíle



Remise - nový léčebný cíl: předpoklad úzdravy

Úzdrava („recovery“):

- ✓ remise
- ✓ funkční aspekty (kognice a adekvátní fungování v důležitých oblastech)
- ✓ chybí jednotná definice
- ✓ UCLA kritéria úzdravy (**kombinuje kritéria remise a fungování**) 4 domény, trvání ≥ 2 roky

Nové nástroje hodnocení

- škály pro hodnocení fungování (MSIF, PSP)
(Leucht et Lasser, 2006; Andreasen et al. 2005, Liberman et al. 2002)

Nové nástroje hodnocení :

Multidimenzionální škála nezávislého fungování (Multidimensional Scale of Independent Functioning, MSIF)

- hodnocení na 7-bodové Likertově škále (1-normální fungování, 7 celková neschopnost)
- uvedeny detailně záchytné body

	postavení	podpora	výkon	Celkové hodnocení
práce				
vzdělávání				
bydlení				
celkové hodnocení				

Remise - nový léčebný cíl: předpoklad úzdravy

Úzdrava (remise symptomů a adekvátní sociální a pracovní fungování) po 1. epizodě schizofrenní a schizoafektivní poruchy

Roky po 1. epizodě	Kumulativní procento úzdravy
3	9,7 %
4	12,3%
5	13,7%

Farmakorezistentní schizofrenie

Definice:

- ✓ neúspěch ≥ 3 (2) léčebných kúr, trvajících ≥ 6 týdnů v předchozích 5 letech 2 antipsychotiky z 2 různých chemických tříd v dávkách ekviv. > 1000 mg/denně chlopromazinu
- ✓ přetrvávající psychotické příznaky > 2 roky a ovlivňovaly fungování nemocného
 - 25% - 45%
 - odpověď na léčbu není vše nebo nic, spíše dimenzionální problém - rekonstrukce tradiční úzké definice
 - **oblasti farmakorezistence - pozitivní, negativní, afektivní příznaky, kognitivní dysfunkce**

(Kane et al., 1988, Brenner et al., 1990)

Farmakorezistentní schizofrenie

- **nejproblematictější zhodnocení dosavadní farmakoterapie**
(doba podávání ? dávka? compliance? hladiny?)
- **užití objektivních škál - umožní stanovit výchozí stav a dynamiku!**

Farmakorezistentní schizofrenie

Terapeutické možnosti:

- vysoké dávky AP
- klozapin
- polyfarmacie

Vysoké dávky typických AP

Správná dávka (?):

- ✓ málo studií s fixními dávkami

Megadávky:

- účinnost?
- plateau pro extrapyramidovou symptomatologii
- bezpečnost – rychlá neuroleptizace haloperidolem – popsána úmrtí (náhlá kardiální smrt ?!)

(Ryšánek et al., 1976, Mc Allister-Williams et Ferrier, 2002)

Vysoké dávky atypických AP

- off label užití
- správná dávka ? vysoká dávka ?
- minimum EPS
- dvojitě slepé studie – velká variabilita v dávkách

FDA:

- klozapin 900 mg
- risperidon 16 mg
- olanzapin 20 mg (CATIE !)
- quetiapin 800 mg
- ziprasidon 160 mg

Vysoké dávky atypických AP

Srovnatelná dávka (ekvivalent) 4 mg risperidonu (názor 50 expertů, r. 2003):

- klozapin 340 mg
- ziprasidon 115 mg
- quetiapin 400 mg
- aripiprazol 17 mg
- olanzapin 14 mg

(Kane , 2003)

Vysoké dávky atypických AP

Snášlivost: vztah dávka - vedlejší účinky

- EPS - risperidon, amisulprid
- sedace, hypotenze - klozapin, quetiapin
- přírůstek hmotnosti - dávka nebo citlivost jedince ?
- diabetes a metabolické poruchy ?
- hyperprolaktinémie - risperidon, olanzapin
- sexuální dysfunkce ?
- kardiovaskulární efekt ?

Vysoké dávky atypických AP

Vztah dávka, účinnost a snášenlivost u jednotlivých atypických AP:

Klozapin

- ≥ 900 mg
- nejsou dobře tolerovány - sedace, zácpa, epileptické paroxysmy, kardiální efekt (?)

Risperidon

- vysoké dávky >16 nebo > 4 mg ?
- Consta 36 % pac. 50 mg
75 mg více EPS, stejný efekt
- augmentační studie (kombinace) nízké dávky

(Kane et al., 1988, Marder et al., 1997, Češková et al., 1996, Fleischhacker et al., 2003)

Vysoké dávky atypických AP

Vztah dávka, účinnost a snášenlivost u jednotlivých atypických AP:

Olanzapin

- ≥ 90 mg (!), někteří dobře tolerují
- u akutních pac. účinné vyšší dávky (?)
- anticholinergní vedlejší účinky, sedace, akatízie

Quetiapin

- až 1600 mg, rychlá titrace
- vyšší dávky sedace a hypotenze

(Kelly et al., 2003, Mitchell et al., 2006, Bobes et al., 2002, Arango et Bobes, 2004)

Vysoké dávky atypických AP

Vztah dávka, účinnost a snášenlivost a u jednotlivých atypických AP:

Ziprasidon

- 160 vs 320 mg - vysoké dávky účinné
- QTc prodloužen, nepozorována arytmie (TdP)

Aripiprazol

- účinnost dávek >30 mg ?
- 1/4 farmakorezistentních pac. se zlepšil na dávka 30-60 mg
- dobrá snášenlivost dávek 30-90 mg (akatízie?)
(Levy et al., 2004, Crossman et Lindenmayer, 2006, Saha et al., 2002)

Klozapin

Metaanalýza:

- ✓ jasná superiorita nad 1. generací efekt 30-65%
- ✓ klozapin, olanzapin risperidon a amisulprid > AP 1. generace, klozapin byl nejúčinnější

CATIE:

- ✓ klozapin > ostatní AP 2. generace
(limitace - klozapin podáván otevřeně)

(Davis et Chen, 2004, McEvoy et al., 2006)

Klozapin

Hladiny klozapinu (akutní léčba)

- ✓ minim. účinná 250-450 ng/ml
- ✓ velká variabilita na fixní dávce
- ✓ individualizace pomocí hladin před změnou !
- ✓ norklozapin (menší th. aktivita, menší afinita k 5HT₂) signif. korelace se zvýšením hmotnosti, glukózy a triglyceridů vs žádná korelace s hladinami klozapinu

Klozapin

Hladiny klozapinu (udržovací léčba)

- 102 stabilizovaných pac. 1 rok sledovány hladiny kloz. a norkloz. a psychický stav

Výsledky:

- signif. negat. korelace mezi BPRS a hladinami
- relabujících (33/102) signif nižší hladiny klozapinu (162 vs 237 ng/ml) a klo + norklo (225 vs 301 ng/ml)
- kritická hladina pro rozlišení relabujících a reagujících - 200 ng/ml se senzivitou 73% a specificitou 80%
- prevence relapsu > 200 ng/ml

(Xiang 2006)

Klozapin

40-70% nonrespondéři/ parc. respondéři na klozapinu - jaké jsou další možnosti?

- **kombinace klozapinu s dalšími antipsychotiky**
- **augmentace klozapinu**

Klozapin

Přehled randomizovaných kontrolovaných studií kombinací (augmentace) klozapinu:

- **1980 – 2004**
- **11 studií (n 270) - sulpirid, lithium, lamotrigin, fluoxetin, glycin, d-serin, d-cycloserin a etyleikosapentanoát**
- **8 studií paralelních, 3 průřezové, hladiny pouze ve 3 studiích**
- **hlavní vedlejší účinky - hypersalivace, sedace, diarhea, nausea, hyperprolaktinémie**
- **pozitivní kombinace se sulpiridem, augmentace lamotriginem a EEPA, Li účinné u SA**

(Kontaxakis et al., 2005)

Klozapin

Kombinace s risperidonem - 3 dvojitě slepé placebem kontrolované studie:

- **1/3 pozitivní**
- **2 studie - monitorovány hladiny, nezaznamenána farmakokinetická interakce**
- **1 studie – na aktivní kombinaci zvýšení metabolických parametrů a mírné zhoršení pracovní paměti**

(Josiasen et al., 2005, Anil et al., 2005, Honer et al., 2006)

Co víme o přídatné léčbě? Jakou látku mám přidat?

- další AP (typické/atypické)
- antikonvulziva(valproát, karbamazepin, topiramát, gabapentin)
- Ostatní
 - lithium
 - benzodiazepin(lorazepam, clonazepam)
 - antidopaminergikum
 - inhibitor cholinesterázy

Augmentace valproátem, karbamazepinem a lithiem u schiziofrenie

- **Augmentace valproát po 4 týdnech nesignif. lepší efekt než kombinace s placebem**
(Casey et al., Neuropsychopharmacology, 28, 2003, 182-192)
- **Augmentace karbamazepinem nesignif. lepší než placebem**
(Leucht J., J Clin. Psychiatry, 63, 2002, 218-24)
- **Augmentace lithiem -minim. efekt li** (Leucht J., J Clin. Psychiatry, 65, 2004, 177-86)

Kombinace antipsychotik

- **časté**
- **limitovaná data pro tvorbu návodů**
- **kombinace není substitucí za adekvátní terapeutický pokus monoterapií**
- **nutno definovat cíle a pečlivě monitorovat**

Kombinace antipsychotik

Kdy je kombinace opodstatněná

- během změny z jednoho AP na druhé (nutné dokončit změnu)
- při podávání klozapin - u parciálních responderů
- jako poslední možnost když předchozí strategie selhaly
- monitorovat benefit (pokud je) a kontinuálně jej opakovaně hodnotit

Kombinace AP

- vyšší celková dávka (efekt stropu!)
- subterapeutické dávky
- zvýšení vů
- lékové interakce
- zvýšené riziko nokompliance
- nevíme co děláme a nemáme kontrolu
- nedostatek důkazů

Tandon R. et al., Cur. Psychosis Ther.Rep., 3, 2005, 353-60.