

Léčba farmakorezistentních stavů v psychiatrii – 1. část: Farmakorezistentní schizofrenie

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Odd. psychiatrie FN Ostrava a LF Ostravské univerzity

Článek se soustředí na farmakoterapii farmakorezistentní schizofrenie. Nejprve je uvedena definice farmakorezistentní schizofrenie a způsoby vyloučení pseudorezistence. Detailněji jsou rozebrány možnosti léčby, tj. změna stávající léčby, augmentace a kombinace antipsychotik. Na závěr je krátce zmíněna perspektivní léčba.

Klíčová slova: farmakorezistentní schizofrenie, pseudorezistence, změna antipsychotika, klozapin, augmentace, kombinace antipsychotik, precizní psychiatrie.

Treatment of pharmacoresistant states in psychiatry – Part 1: Treatment-resistant schizophrenia

The paper is focused on pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia and exclusion of pseudoresistance. The treatment options including switch, augmentation and combination of antipsychotics are described. Finally, perspective substances are briefly mentioned.

Key words: treatment-resistant schizophrenia, pseudoresistance, switch of antipsychotics, clozapine, augmentation, combination of antipsychotics, precision psychiatry.

Úvod

Závažné psychické poruchy (v literatuře označované SMI, severe mental illnesses) zahrnují schizofrenii, depresivní a bipolární poruchu. Jsou zatíženy vysokou mírou farmakorezistence, která se pohybuje v rozmezí 25 % u bipolární poruchy, do 34 % u poruch schizofrenního spektra (1). Postihují jedince všech věkových kategorií, významně narušují kvalitu života a jsou vysokou ekonomickou zátěží pro společnost. Jejich léčba není optimální, často jde u řady léčených o dlouhodobý proces pokus–omyl, než je nalezena správná léčba. Vývoj nových léků je v současné době velmi dlouhý a drahý proces. Již vzhledem k tomu se snažíme maximálně využít stávajících možností.

Definice farmakorezistentní schizofrenie

V české odborné literatuře se běžně hovoří o farmakorezistentní schizofrenii, v anglicky psané literatuře převažuje pojem „na léčbu rezis-

tentní schizofrenie“ (treatment-resistant schizophrenia, TRS), kterou v dalším textu používáme. Meltzer v r. 1997 ve své publikaci o léčbě TRS klozapinem označil za pacienty s TRS nemocné, u kterých přes adekvátní pokus přinejmenším dvěma klasickými neuroleptiky se vyskytují nadále mírné až závažné pozitivní příznaky, včetně dezorganizace, nebo negativní příznaky společně se špatným sociálním nebo pracovním fungováním po delší časové období (2). Kane 2019 uvádí přesnější definici, tj. neúspěch léčby 2 antipsychotiky (AP) v adekvátní dávce (≥ 600 mg chlorpromazinového ekvivalentu) po adekvátní dobu trvání (≥ 6 týdnů, s objektivním hodnocením adherence) (3). Podobná definice je i v novějších mezinárodních doporučených postupech, navíc je dnes obecně akceptováno, že jedno z uvedených AP by mělo být AP 2. generace (AP2G). Měla by být zajištěna adherence, pokud je to nutné stanovením krevních hladin (4). V současnosti je již sledování hladin léku

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2025;26(1):10-14

<https://10.36290/psy.2025.002>

Článek přijat redakcí: 19. 11. 2024

Článek přijat k tisku: 18. 12. 2024

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

eva.ceskova@email.com

považováno za standard. Dále je shoda v tom, že u TRS by měly být jasně definovány přetrvávající příznaky, což se týká hlavně primárních negativních a kognitivních příznaků, které jsou problematicky ovlivnitelné současnou dostupnou léčbou.

V běžné klinické praxi, pokud se pacient nelepší, jdeme do maximálních standardních dávek dle snášenlivosti. Doba podávání bývá spíše kratší a odvisí od řady okolností (zda jde o hospitalizaci či léčbu ambulantní, závažnost a dynamika onemocnění, naléhání nemocného a jeho blízkých). Dle klinických zkušeností při úspěšné léčbě lze vidět určité zlepšení již v průběhu několika dnů. Adherence je větší problém při ambulantní perorální léčbě AP. Důsledky nonadherence mohou být nebezpečné pro nemocného i jeho okolí, proto bychom měli adherenci pravidelně hodnotit. V případě nonadherence nebo problematické adherence volíme nejčastěji depotní látky, nazývané také dlouhodobě účinkující injekční (long-acting injection, LAI) AP. Nejdůležitější je odhalení nedostatečné adherence. Je řada možností, jak adherenci hodnotit. Jednoduché metody zahrnují přímý dotaz, dotazníky, počítání tablet a sledování preskripce. K sofistikovanějším patří tzv. medication event monitoring system (MEMS), kdy víčko krabičky s léky obsahuje elektronické zařízení, které zaznamenává datum a čas otevření a zavření krabičky. Zajímavé jsou nepochybně nové technologie ke zlepšení adherence (Digital Medical system, DMS), kdy je do tablety zabudovaný senzor, který se aktivuje až žaludečními kyselinami, což se z psychofarmak týká konkrétně aripiprazolu (5).

Spolehlivou metodou je nepochybně stanovení plazmatických hladin (therapeutic drug monitoring, TDM). Česká psychiatrická společnost v r. 2018 zařadila kapitolu TDM v psychiatrii do svých doporučených diagnostických a léčebných postupů a aktuálně byla inovována (6, 7). Terapeutická referenční rozmezí jsou téměř u všech psychotropních látek známa. Základní indikací TDM je neúspěch a/nebo nesnášenlivost léku při standardním dávkování. Nejčastější příčiny neúspěšné léčby u nemocných s hladinami mimo terapeutické rozmezí jsou nonadherence, méně často individuální metabolické odchylky či lékové interakce. Všechny tyto příčiny jsou korigovatelné, a proto hovoříme o pseudorezistenci. Individuální metabolismus jedince

lze stanovit pomocí farmakogenetických/genomických testů (PGx). Současné mezinárodní doporučené postupy pro PGx v psychiatrii jsou volně přístupné (www.Pharmgkb.org), doporučují provést genotypizaci CYP2D6 a CYP2C19 (tj. metabolizujících enzymů, které se nejvíce podílí na metabolismu léků, včetně psychofarmak) při výskytu závažných nežádoucích účinků (NÚ), nebo neúčinnosti standardně dávkovaných léků těmito enzymy metabolizovaných, ev. plazmatických koncentrací neodpovídajících dávce. Genotypizaci provádí oddělení lékařské genetiky a genomiky, je hrazeno pojišťovnou (8).

TDM spolu s PGx testováním by mělo být dostupné alespoň ve velkých a fakultních nemocnicích, kde se kumulují farmakorezistentní a problematicky léčitelní pacienti. Jejich uvážená aplikace zkrátí dobu do zahájení vhodné léčebné intervence se všemi pozitivními důsledky pro pacienta a ekonomickými pro společnost. Důležité je věnovat pozornost tomuto tématu při vzdělávání lékařů.

S problematikou farmakorezistence souvisí ještě jeden fenomén, tj. tachyfyaxe. Je definována jako oslabení nebo ztráta farmakologické odpovědi při opakovaném nebo kontinuálním podávání léku. Její příčiny a mechanismy nejsou jasné (farmakologický efekt daný nonadherencí, progresí základního onemocnění, vymizení placebo efektu?). Tachyfyaxe u AP je zřejmě spojena se zvýšeným počtem a senzitivitou dopaminových receptorů typu D₂. Velmi zajímavá starší studie poukazuje na možnost, že jednotlivá AP se liší v jejich schopnosti vzniku tachyfyaxe a v současnosti preferovaná AP3G (AP 3. generace), parciální agonisté dopaminu, k tachyfyaxi nevedou (9).

Možnosti farmakoterapie TRS

Obecně máme 3 možnosti – změnit stávající léčbu, augmentovat stávající léčbu, kombinovat více léků určených pro dané onemocnění.

Změna

Jedná se o nejčastější logický krok při neúspěšné léčbě zohledňující skutečnost, že jedinci se v individuální reaktivitě a snášenlivosti léku liší. Údaje o úspěšnosti změny na jinou konkrétní skupinu či jednotlivá AP jsou sporadické. Orientačně lze vycházet z dostupných metaanalýz. V současnosti máme k dispozici kolem padesáti AP. Při sofistikované metaanalýze randomizovaných kontrolovaných studií (RCT)

nemocných s akutními příznaky schizofrenie (402 studií, n 53 463, 32 testovaných AP) bylo zjištěno, že všechna AP byla účinnější než placebo. Klozapin, amisulprid, zotepin, olanzapin a risperidon byly v průměru o něco účinnější než ostatní AP. Rozdíly v účinku byly malé, naproti tomu byly výrazné ve výskytu a intenzitě NÚ. Metaanalýza dlouhodobých RCT (≥ 6 měsíců) srovnávala jednotlivá AP2G. Celkem bylo zahrnuto 59 studií a 45 787 jedinců. Primárním výstupem bylo vysazení z jakýchkoliv důvodů. Nejdéle setrvali v léčbě nemocní na klozapinu, olanzapinu a risperidonu ve srovnání s dalšími testovanými AP2G (10, 11).

Klozapin

I když je klozapin považován za zlatý standard v léčbě TRS, nabízí se několik alternativ pro nemocné se závažnými NÚ nebo nonreakcí na klozapin. Dong se spoluautory provedli sítovou metaanalýzu s cílem zhodnotit účinnost a snášenlivost různých AP v léčbě TRS. Zahrnuli zaslepené i otevřené studie a použili širokou definici rezistence. Celkem bylo zařazeno 60 studií s 6 838 účastníky. Výsledky sítové metaanalýzy ukázaly, že klozapin a olanzapin byly účinnější než risperidon, haloperidol, flufenazin, sertindol, chlorpromazin, a quetiapin, rozdíl mezi klozapinem a olanzapinem byl minimální. Klozapin a olanzapin byly spojeny s nejvyšším přírůstkem hmotnosti a klozapin navíc se sedací ve srovnání s ostatními AP. Autoři dochází k závěru, že klozapin zůstává zlatým standardem pro TRS a olanzapin je další nejlepší alternativou. Lze ho zkusit před změnou na klozapin (12). Cíleně pomocí RCT zatím nebyla zkoušena nejnovější AP, která se dostala do klinické praxe, konkrétně AP3G, prezentovaná parciálními dopaminovými agonisty. Tato jsou indikována a schválena pro léčbu schizofrenie (ČR), v některých zemích také pro léčbu afektivních poruch.

Klozapin je v USA schválen také jako jediné AP ke snížení rizika suicidálního jednání u schizofrenie. Dále je účinný a doporučovaný u závažné hostility, agresivity, u schizofrenie s komorbidní závislostí na návykových látkách, tardivní dyskineze. Klozapin má velmi komplexní farmakologický profil. Moduluje N-metyl-D-aspartátové (NMDA) receptory, jedny ze tří typů ionotropních glutamátových receptorů (13). Dle glutamátergické teorie schizofrenie zmírňuje předpokládanou hypofunkci NMDA recepto-

rů. Důvodem, proč klozapin je podáván málo a pozdě, jsou pravděpodobně NÚ. Nejčastěji se projevují do 3 měsíců po nasazení léčby, relativně zřídka vedou k vysazení, většina je tranzitorní a zmírní se s redukcí dávky (14). Největší riziko při podávání klozapinu představuje možnost rozvoje agranulocytózy a nutnost okamžitého vysazení. Pokud představuje z hlediska zvládnutí onemocnění nejúčinnější alternativu, lze zvážit jeho opětné nasazení, které bylo úspěšné (tj. nedošlo k opětné neutropenii) až u 2/3 nemocných. Dále lze zvážit současné profylaktické podávání filgrastimu (G-CSF, humánní granulocyt stimulující faktor) (15). Okamžité přerušení léčby je indikováno v případech podezření na myokarditidu nebo kardiomyopatii, kdy jsou důležité hodnoty troponinu nebo C-reaktivního proteinu. V nedávno publikovaném článku upozornil Chengappa, že gastrointestinální hypomotilita a pneumonie si zaslouží stejnou pozornost, jaká je věnována hematologickému monitoringu u léčených klozapinem. Komplikace jako je ileus a pneumonie mají tendenci se opakovat a jejich výskyt stoupá v čase a s věkem (16). Klozapin je doporučován již u farmakorezistentních 1. epizod schizofrenie (17). Problematika klozapinu byla v naší odborné literatuře opakovaně shrnuta (18).

Změna dle přetrvávajících příznaků

Další možnou strategií je změna dle přetrvávajících výrazných příznaků. U negativních příznaků je doporučována změna na amisulprid a olanzapin, které mají v této indikaci úspěšné RCT. V současnosti je považován za lék první volby karpiprazin, relativně nový zástupce AP3G (také nazýván „socializing drug“) (19). U depresivních příznaků pak změna na monoterapii lurasidonem, nebo klozapinem (20). Účinnost některých AP2G na depresivní příznaky ukazuje také Huhnova síťová metaanalýza, i když nebyla cílena na depresivní příznaky u TRS. Autor se svými spolupracovníky v detailnější subanalýze srovnával 28 AP v jejich účinku na depresivní příznaky a zjistil, že sulpirid, klozapin, amisulprid a olanzapin jsou signifikantně účinnější než ostatní (10).

Kognitivní příznaky lze ovlivnit klozapinem jak potvrzuje recentně publikovaný systematický přehled a metaanalýza efektu klozapinu na kognitivní funkce pacientů s TRS. Klozapin zlepšil některé domény kognitivní funkce zvláště po del-

ším podávání, avšak výsledky jednotlivých studií nebyly zcela konzistentní a soubory malé (21).

Nejčastěji provádíme záměnu AP zkříženou titrací, k dispozici je také aplikace switchapp – zobrazení doporučeného postupu při změně léčby AP a AD (22).

Augmentace

Augmentace je převážně cílena na ovlivnění příznaků, které jsou na stávající léčbu rezistentní.

Předmětem našeho zájmu jsou hlavně perzistující negativní příznaky. Negativní a depresivní příznaky spolu do určité míry souvisí a mohou mít společné úspěšné léčebné strategie. Nejstarší a nejvíce zkoumaná je augmentace antidepresivy (23, 20). Recentní RCT v této indikaci ukazují, že augmentace nejen AP1G, ale také AP2G, konkrétně olanzapinu fluoxetinem nebo ziprasidonu sertralinem, je úspěšnější než monoterapie AP (24, 25). Dostačující jsou nižší dávky AP, podobně jako u farmakorezistentní deprese, když použijeme augmentaci antidepresiv AP2G.

U kognitivního deficitu byla zkoušena augmentace glutamatergními látkami převážně zvyšujícími dostupnost glycinu (glycin, D-serin, D-cykloserin, sarkosin, bitopertin) s inkonzistentními výsledky. Spektrum zkoumaných látek se postupně značně rozšířilo. Recentní přehled farmakologických možností léčby kognitivního deficitu u schizofrenie zahrnoval studie publikované v rozmezí r. 2011–2021, celkem 48 publikací a 11 farmakologických tříd (nikotinové, dopaminergní, glutamatergní, noradrenergí, serotonergní, cholinergní/muskarinové látky, dále látky zvyšující bdělost, protizánětlivé působící, hormony modulující, potravinové doplňky, a některé další). Hlavní limitací byly malé počty zařazených ve studiích, heterogenita, rozdíly v metodice. Autoři dochází k závěru, že účinnost není jednoznačně prokázána pro žádnou látku (26). Vzhledem k tomu, že žádná látka není registrována pro léčbu kognitivních příznaků u schizofrenie, je důležitá prevence jejího progresu, ev. jejího rozvoje, ke které patří preference AP2G. Dále se doporučuje vyhnout se dlouhodobému podávání vysokých dávek anticholinergik a benzodiazepinů.

Zajímavou augmentační strategií může být hormonální terapie u žen se schizofrenií v menopauze. V období přechodu, obvykle ve věku 40–55 roků, je žena obzvláště vulnerabilní. Pokud je přítomna psychická porucha, její příznaky se

často zhoršují, reakce na AP se snižuje a řada žen vyžaduje vyšší dávky AP. Na základě těchto poznatků byly publikovány genderově specifické doporučené postupy léčby poruch schizofrenního spektra. Tato doporučení zahrnují pro ženy specifické dávkování řízené pomocí TDM, hormonální substituci raloxifenem u postmenopauzálních žen a přidání aripiprazolu jako nejlépe potvrzenou možnost u AP navozené hyperprolaktinemie (27).

Dostupné údaje naznačují, že protizánětlivé látky mohou být účinnou augmentací u negativních a kognitivních příznaků (28) a umožňují individualizovaný přístup, spočívající ve stanovení snadno dostupného markeru přítomnosti zánětu (C-reaktivního proteinu). Ve srovnání se zdravými kontrolami jsou u nemocných se závažnými psychickými poruchami nacházeny změny ve výskytu imunitních buněk, hladinách a expresi cytokinů a hladinách proteinů akutní fáze v krvi a likvoru. Zahrnují široké spektrum látek, u kterých může být protizánětlivé působení základním mechanismem jejich účinku, nebo jenom jedním z mnoha. Protizánětlivý efekt a potenciál k ovlivnění farmakorezistentních příznaků schizofrenie mají také některá nutraceutika (složky potravin s biologickými účinky), fytoceutika a probiotika. Jsou považována za slibné augmentační intervence u stabilizovaných nemocných se schizofrenií, avšak kvalita důkazů je velmi nízká.

Teoretické zázemí poskytuje neurozánětlivá hypotéza schizofrenie, dle které hraje zánět kritickou roli v etiologii a progresi závažných psychických poruch a látky redukující zánět v CNS mohou působit neuroprotektivně. Další výzkum by měl být zaměřen na identifikaci biomarkerů predikující efekt této léčby v rámci precizní psychiatrie (29).

Kombinace AP (polyfarmacie)

Všechny doporučené postupy považují za základní léčbu monoterapií AP, avšak v běžné klinické praxi užívá řada nemocných se schizofrenií 2–4 AP. Metaanalýza 31 RCT zjistila výhody polyterapie pouze v otevřených a metodicky málo kvalitních studiích (30). Nejvíce opodstatněná je kombinace AP u nemocných nereagujících na klozapin. Na základě předpokladu o komplexním farmakologickém profilu, přidáváme ke klozapinu, který je relativně slabý antagonist dopaminových receptorů typu D₂ látky, která

je naopak jejich silným antagonistou. Klasickou kombinací u těchto případů byla kombinace klozapinu s amisulpridem, s dostupností parciálních dopaminových agonistů, to je kombinace klozapinu s aripiprazolem. Tato kombinace byla úspěšná také v redukci negativních příznaků (30). U nemocných s TRS nereagujících na klozapin se v poslední době poukazuje na úspěšnou kombinaci klozapinu s LAI AP. Určitou pozitivní roli u této kombinace hraje zřejmě ovlivnění adherence. Dvanáct observačních studií, zahrnujících zrcadlové studie a kazuistiky hodnotilo kombinaci klozapinu s LAI AP, nejčastěji risperidonem a paliperidonem. Ve sledovaném období (3 měsíce – 3 roky) došlo k významné redukci příznaků, hospitalizací a délky hospitalizací a nebyly pozorovány žádné závažné NÚ (31). Užitečnost této kombinace potvrzuje i práce publikovaná v české odborné literatuře (32).

Zdravý životní styl

Zájem o zdravý životní styl stále roste v oblasti medicíny hlavně v souvislosti s vizí, že medicína pro 21. století by měla být převážně preventivní a proaktivní, ne reaktivní jak doposud. Propagace zdravého životního stylu u SMI je neoprávněně opomíjena. SMI jsou spojena s vysokou somatickou komorbiditou a časnou mortalitou, tj. o 15–20 r. dříve než u obecné populace. Pravidelná tělesná aktivita může tuto situaci ovlivnit. Zvláště u nemocných s TRS je problém s nízkou adherencí. Dnes však již máme vypracovány a publikovány strategie vedoucí

k pravidelné tělesné aktivitě i u těchto nemocných (začít aktivitami, které vyžadují málo úsilí, jsou příjemné a zábavné, pozitivní posilování odměnou, pochvalou, možnost ovlivnit dopaminergní dráhy důležité pro motivaci) (33).

TRS – perspektiva

Dostupná AP zlepšují obecně prognózu schizofrenie, jsou však relativně málo účinná v ovlivnění negativních a kognitivních příznaků a jsou zatížena řadou problematických NÚ. Nadějně se jeví látky se zcela novými mechanismy účinku, které by efektivně pokryly celou škálu schizofrenních příznaků (1). Dopaminergní hypotéza psychotických poruch je nejstarší a přes pravidelné změny a doplňování žádná jiná patogenetická hypotéza nemá takovou míru podpory. V poslední dekádě byly intenzivně zkoumány jiné patogenetické mechanismy zahrnující další neurotransmitterové systémy. Byly vyvinuty látky, které současně ovlivňují více neurotransmitterů, např. lumateperon. Tato látka moduluje současně serotonin, dopamin a glutamát a byla schválena americkou institucí Food and drug administration v r. 2019 pro léčbu akutní schizofrenie a depresivních epizod bipolární poruchy typu I a II. Odlišnou cestu představují naopak látky, které působí více specificky. Lze v tom do určité míry spatřovat analogický přístup jako u antidepressivně působících látek (multimodální vs. unimodální antidepressiva). K těmto patří pimavanserin, působící převážně na serotonergní systém, schvá-

lený v některých státech pro léčbu psychózy u Parkinsonovy choroby. Z cholinergních látek lze uvést agonistu acetylcholinergních muskarinových receptorů typu M1,4 xanomelinu v kombinaci anticholinergní látkou (trospium), která minimalizuje periferní acetylcholinergní NÚ (1). Snaha ovlivnit glutamatergní systém se soustředí hlavně na NMDA glutamatergní receptory. NMDA receptor je velmi komplexní a má více vazebných míst, které je možné modulovat různými mechanismy (ikleptin, evenamid). Zajímavý přístup představují agonisté receptorů pro stopové aminy 1 (trace amine antagonist receptor, TAAR1). V nedávno publikovaném přehledu nondopaminergních látek, které jsou v konečné druhé a třetí fázi klinického testování, bylo identifikováno 16 látek významně účinnějších než placebo; 8 u pozitivních příznaků, 2 u negativních příznaků a zbývajících 6 bylo účinnější v ovlivnění kognice. Z toho 4 byly zkoumány jako monoterapie, 12 jako přídatná léčba (34).

Shrnutí a závěry

V současné době bychom měli využít všech možností, které máme k dispozici, tj. vyloučit pseudorezistenci a od 1. epizody schizofrenie léčit intenzivně a dostatečně, abychom minimalizovali riziko rozvoje TRS. Lze předpokládat, že v příštích 10–20 letech bude hrát hlavní roli precizní psychiatrie, která nám umožní pomocí biomarkerů vybrat optimální léčbu pro každého konkrétního nemocného.

LITERATURA

1. Vasiliu O, Budeanu B, Cătănescu MŞ. The new horizon of antipsychotics beyond the classic dopaminergic hypothesis – the case of the xanomeline-trospium combination: A systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(5):610.
2. Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia – the role of clozapine. *Curr Med Res Opin*. 1997;14(1):1-20.
3. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, et al. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2019; 80(2):18com12123.
4. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. WFSBP Task Force on treatment guidelines for schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2005;6(3):132-91.
5. Hadzi Boskovic D, Liang S, Parab P, et al. Real-world evidence of aripiprazole tablets with sensor: Treatment patterns and impacts on psychiatric healthcare resource utilization. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2023; 15:487-498.
6. Šilhán P, Hýža M, Ambroš S, et al. Terapeutické monitorování psychofarmak 1: základní principy. *Psychiatrie*. 2023; 27(2):81-89.
7. Hýža M, Šilhán P, Škrda D, et al. Terapeutické monitorování psychofarmak 3: využití u jednotlivých lékových skupin. *Psy-*

chiatrie. 2024;28(1):27-36.

8. Češková E, Valášková I, Pindurová E, et al. Farmakogenetické testy a jejich současné využití v psychiatrické praxi. *Čes a slov Psychiatr*. 2022;118(6):237-239.
9. Goto S, Terao T, Tomita M, et al. Aripiprazole may be free from tachyphylaxis: preliminary findings. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66(2):160-2.
10. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider T, 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;18(4):443-455.
11. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, et al. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry*. 2019;18(2):208-224.
12. Dong S, Schneider-Thoma J, Bighelli I. A network meta-analysis of efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2024; 274(4):917-928.
13. Vinnakota C, Hudson MR, Jones NC, et al. Potential roles for the GluN2D NMDA receptor subunit in schizophrenia. *Int*

J Mol Sci. 2023; 24(14):11835.

14. Gurrera RJ, Gearin PF, Love J, et al. Recognition and management of clozapine adverse effects: A systematic review and qualitative synthesis. *Acta Psychiatr Scand*. 2022; 145(5):423-441.
15. Lichnovský O, Ustohal L. Vysazení klozapinu z důvodu neutropenie a možnosti jeho opětovného nasazení do medikace. *Psychiatrie*. 2022;26(4):167-171.
16. Chengappa KNR, Cotes RO. Clozapine's high incidence of ileus and pneumonia demand better clinical strategies-how do we get there? *Am J Psychiatry*. 2024;181(10):851-853.
17. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, et al. OPTiMiSE study group. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5(10):797-807.
18. Mayerová M, Horská K, Ustohal L. Klozapin: moderní antipsychotikum s dlouhou tradicí. První vydání. Praha: Galén. 2021: 202 s.
19. Morozov P, Bekker R, Bykov Y. Cariprazine's potential in improving social dysfunction in patients with schizophrenia: A perspective. *Front Psychiatry*. 2022;13:868751.
20. Ceskova E. Pharmacological strategies for the manage-

ment of comorbid depression and schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21(4):459-465.

21. Cheuk NKW, Tse W, Tsui HKH, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of clozapine on cognitive functions in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res.* 2024;268:205-222.

22. Votava M, Podgorna G, Nguyen T, et al. Switchapp – aplikace pro zobrazení doporučeného postupu při změně léčby antipsychotiky a antidepresiv. *Čes a slov Psychiatr.* 2021;117(4):185-189.

23. Galling B, Vernon JA, Pagsberg AK, et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(3):187-20.

24. Xiu M, Zhao L, Sun Q, et al. Efficacy of low-dose olanzapine in combination with sertraline on negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: A randomized controlled trial. *Curr Neuropharmacol.* 2024; 22(8):1406-1413.

25. Shi H, Xu J, Lang X, et al. Comparison of efficacy and safety between low-dose ziprasidone in combination with sertrali-

ne and ziprasidone monotherapy for treatment-resistant patients with acute exacerbation schizophrenia: A randomized controlled trial. *Front. Pharmacol.* 2022;13:863588.

26. Arsenault-Mehta K, Hochman-Bérard M, Johnson A, et al. Pharmacological management of neurocognitive impairment in schizophrenia: A narrative review. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2024; 44(1):2-16.

27. Brand BA, Willemsse EJM, Hamers IMH, et al. Evidence-based recommendations for the pharmacological treatment of women with schizophrenia spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2023; 25(11):723-733.

28. Fond G, Mallet J, Urbach M, et al. Adjunctive agents to antipsychotics in schizophrenia: a systematic umbrella review and recommendations for amino acids, hormonal therapies and anti-inflammatory drugs. *BMJ Ment Health.* 2023;26(1):e300771.

29. Messina A, Concerto C, Rodolico A, et al. Is it time for a paradigm shift in the treatment of schizophrenia? The use of inflammation-reducing and neuroprotective drugs-A review. *Brain Sci.* 2023;13(6):957.

30. Galling B, Roldán A, Hagi K, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry.* 2017;16(1):77-89.

31. Oloyede E, Dima A, Taylor D, et al. Clozapine augmentation with long-acting antipsychotic injections: A case series and systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2023;148(6):538-552.

32. Nováková M, Hammer T, Nováková E, et al. Možnost ovlivnění duševního zdraví u pacientů s farmakorezistentní schizofrenií – augmentace klozapinu dlouhodobě působícími parenterálními antipsychotiky: série případů. *Čes. slov. Farm.* 2023;72(6):276-286.

33. Arnautovska U, Kesby JP, Korman N, et al. Biopsychology of physical activity in people with schizophrenia: An integrative perspective on barriers and intervention strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:2917-2926.

34. Komatsu Y, Takehara M, Hart X, et al. Advancements in non-dopaminergic treatments for schizophrenia: A systematic review of pipeline developments. *Pharmacopsychiatry.* 2024; 57(5):221-231.