

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 uvážení 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. tachyfylaxe. 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?). Tachyfylaxe 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 tachyfylaxe a v současnosti preferovaná AP3G (AP 3. generace), parciální agonisté dopaminu, k tachyfylaxi 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 aktuálními 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 glutamátergní teorie schizofrenie zmírňuje předpokládanou hypofunkci NMDA recepto-