

rů. Důvodem, proč klopazin 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 zmírňuje se s redukcí dávky (14). Největší riziko při podávání klopazinu představuje možnost rozvoje agranulocytózy a nutnost okamžitého vysazení. Pokud představuje z hlediska zvládnutí onemocnění nejúčinnější alternativu, lze zvážit jeho opětovné nasazení, které bylo úspěšné (tj. nedošlo k opětovné neutropenii) až u 2/3 nemocných. Dále lze zvážit současné profylaktické podávání filgrastimu (G-CSF, humánní granulocyty 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 klopazinem. Komplikace jako je ileus a pneumonie mají tendenci se opakovat a jejich výskyt stoupá v čase a s věkem (16). Klopazin je doporučován již u farmakorezistentních 1. epizod schizofrenie (17). Problematika klopazinu 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 kariprazin, relativně nový zástupce AP3G (také nazýván „socializing drug“) (19). U depresivních příznaků pak změna na monoterapii lurasidonem, nebo klopazinem (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, klopazin, amisulprid a olanzapin jsou signifikantně účinnější než ostatní (10).

Kognitivní příznaky lze ovlivnit klopazinem jak potvrzuje recentně publikovaný systematický přehled a metaanalýza efektu klopazinu na kognitivní funkce pacientů s TRS. Klopazin 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 let, 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 hyperprolaktinémie (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 predikujících 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 klopazin. Na základě předpokladu o komplexním farmakologickým profilu, přidáváme ke klopazinu, který je relativně slabý antagonist dopaminových receptorů typu D₂ látky, která