

je naopak jejich silným antagonistou. Klasickou kombinací u těchto případů byla kombinace klopazinu s amisulpridem, s dostupností parciálních dopaminových agonistů, to je kombinace klopazinu s aripiprazolem. Tato kombinace byla úspěšná také v redukci negativních příznaků (30). U nemocných s TRS nereagujících na klopazin se v poslední době poukazuje na úspěšnou kombinaci klopazinu s LAI AP. Určitou pozitivní roli u této kombinace hraje zřejmě ovlivnění adherence. Dvanáct observačních studií, zahrnujících zrcadlové studie a kazuistiky hodnotilo kombinaci klopazinu s LAI AP, nejčastěji risperidonem a paliperidonem. Ve sledovaném období (3 měsíce – 3 roky) došlo k signifikantní 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 neurotransmiterové systémy. Byly vyvinuty látky, které současně ovlivňují více neurotransmiterů, 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 signifikantně 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. Vasiliiu 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. *Psychiatrie*. 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 klopazinu 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. Klopazin: 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-