

Racionálne kombinácie antipsychotík v terapii schizofrénie

MUDr. Adam Nemček^{1,2}

¹Psychiatrické oddelenie FNŠP Nové Zámky

²Ústav farmakológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave

Kombinovaná liečba antipsychotikami je napriek skromnej podpore terapeutických štandardov častejšia ako by sme očakávali. Tento fakt zrejme poukazuje na opodstatnenosť kombinácie antipsychotík v určitých špecifických situáciách bežnej klinickej praxe. Výsledky štúdií o efektivite a bezpečnosti kombinovanej antipsychotickej terapie sa významne líšia v závislosti od ich dizajnu. Podporu dôkazov pre kombinovanú liečbu nachádzame hlavne vo veľkých kohortových štúdiách, ktoré zrejme lepšie selektujú pacientov, ktorí môžu z kombinovanej antipsychotickej liečby benefitovať. Každopádne, po kombinácii antipsychotík je racionálne siahnuť až po adekvátnom terapeutickom pokuse s monoterapiou klozapínom a po vylúčení pseudorezistencie. Ak sa rozhodneme ku kombinovanej liečbe pristúpiť, je nutné zvážiť viacero farmakodynamických a farmakokinetických faktorov, ktoré v konečnom dôsledku determinujú efektivitu a bezpečnosť tohto terapeutického postupu.

Kľúčové slová: kombinácia antipsychotík, polyfarmácia, schizofrénia, farmakodynamika, farmakokinetika

Rational combinations of antipsychotics in the treatment of schizophrenia

Despite modest support from the therapeutic guidelines, antipsychotics combination in treatment of schizophrenia is more common than we would expect. This fact highlights the rationale of the combination of antipsychotics in certain specific situations of common clinical practice. The results of studies on the efficacy and safety of combination of antipsychotics vary significantly depending on their design. Evidence for combination therapy is found mainly in large cohort studies, which appear to better select patients who may benefit from combination treatment. In any case, it is rational to use a combination of antipsychotics only after an adequate therapeutic trial with clozapine monotherapy and after ruling out pseudo-resistance. If we decide to use combination therapy, it is necessary to consider several pharmacodynamic and pharmacokinetic factors that ultimately determine the effectiveness and safety of this therapeutic approach.

Key words: antipsychotics combination, polypharmacy, schizophrenia, pharmacodynamics, pharmacokinetics

Psychiatr. prax, 2022;23(1):6-10

Kombinácia antipsychotík – definícia, prevalencia, dôvody kombinácie

Polyfarmácia antipsychotikami (APF) predstavuje jav, keď sú pacientovi podávané dve alebo viaceré antipsychotiká súčasne po dostatočne dlhý čas. Za polyfarmáciu sa spravidla nepovažujú krátke obdobia kombinovanej antipsychotickej liečby v rámci ich skríženej titrácie. Ganguly a kolektív stanovili hranicu APF na minimálne 14 dní súčasného podávania antipsychotík (1).

Napriek zdržanlivému postoju väčšiny štandardných terapeutických postupov je prevalencia APF pomerne vysoká a vykazuje značnú regionálnu variabilitu. Najmenej častá je v Severnej Amerike, častejšia v Európe a Ázii (2). Rozpory medzi relatívne vysokou reálnou prevalenciou APF napriek odporúčaniam väčšiny štandardných terapeutických postupov poukazujú na fakt, že takýto postup sa v špecifických klinických situáciách javí ako racionálny.

Azda najčastejším dôvodom pre APF je snaha o rozšírenie účinnosti antipsychotík na ďalšie symptómové domény. Na terapiu často refraktérne negatívne a kognitívne príznaky sú limitujúce z hľadiska kvalitného psychosociálneho fungovania a funkčného postihnutia pri schizofrénii (3, 4). Rozšírenie spektra účinnosti antipsychotík sa môže týkať aj úzkosti a porúch spánku. V takomto prípade sa predpis sedatívneho antipsychotika namiesto benzodiazepínového preparátu (BZD) javí ako racionálny pre návykový potenciál BZD, riziko suicídia, zhoršenie kognitívnych funkcií a koncentrácie pri dlhodobom užívaní BZD (5, 6). Iným dôvodom na kombináciu antipsychotík je snaha o redukciu nežiaducich účinkov antipsychotík. Spomenúť možno antipsychotikami indukovanú hyperprolaktinémiu, ktorú je možné zmierňovať pridaním parciálnych agonistov D₂ receptorov k pôvodnej antipsychotickej terapii (7). Ďalším dôvodom na začatie APF je intolerancia klozapínu (napríklad

pre agranulocytózu), ak monoterapia inými antipsychotikami nie je efektívna. Hlavným kritériom úspešnej liečby je však stále jej efektivita a bezpečnosť.

Efektivita a bezpečnosť polyfarmácie antipsychotikami – výsledky štúdií

Výsledky nedávnej metaanalýzy 31 randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií poukázali na pozitívny efekt APF na redukciu intenzity symptómov v porovnaní s monoterapiou antipsychotikami (8). Sklamaním bolo, že tento efekt bol výrazný len v rámci otvorených, nezaslepených štúdií nízkej kvality a nepotvrdil sa v rámci dvojito zaslepených štúdií vysokej kvality. Zaujímavým výsledkom bolo zlepšenie negatívnych príznakov po pridaní aripirazolu k antagonistom D₂ receptorov a tento jav bol zaznamenaný aj vo vysokokvalitných štúdiách. Pri kombinácii antipsychotík s aripirazolom došlo aj k redukcii hmotnosti a zníženiu hladín

prolaktínu. Napriek zmiešaným výsledkom tejto metaanalýzy, je pre klinickú prax významné zistenie o redukcii intenzity negatívnych príznakov schizofrénie pri kombinácii antipsychotika s parciálnym agonistom D₂ receptorov pri zachovaní bezpečnosti terapie. Pri selekcii pacientov do dvojito zaslepených randomizovaných klinických štúdií môže dôjsť k vyradeniu pacientov, ktorí by z kombinácie antipsychotík mohli benefitovať. Ide hlavne o pacientov so závažnejším priebehom poruchy, ktorí nie sú schopní vyhovieť komplikovaným protokolom uvedených štúdií. Iným metodologickým nedostatkom dvojito zaslepených randomizovaných klinických štúdií sú obmedzené možnosti dlhodobého sledovania. Z tohto pohľadu sa ako výhodnejšie na skúmanie efektivity a bezpečnosti APF v reálnej klinickej praxi javia kohortové štúdie. Práve jedna z nich, ktorá zahŕňala 62 250 pacientov so schizofréniou, priniesla zaujímavé výsledky (9). Zistilo sa, že APF znižuje riziko hospitalizácie v porovnaní s monoterapiou o 7 – 13 %. Najlepšie výsledky dosahovala kombinácia klozapínu a aripiprazolu. Podobné výsledky priniesla aj celonárodná štúdia z Maďarska porovnávajúca APF a monoterapiu v súvislosti s rizikom hospitalizácie a mortality (10). V oboch prípadoch sa obe nežiaduce udalosti vyskytovali častejšie u skupiny užívajúcej monoterapiu (hazard ratio [HR] pre hospitalizáciu 1,69 a hazard ratio [HR] pre mortalitu 1,62 pri monoterapii).

Bezpečnosť APF v porovnaní s monoterapiou hodnotila štúdia z Japonska. U skupiny s APF napriek očakávaniam neboli častejšie nežiaduce účinky v zmysle hyperglykémie, hyperprolaktinémie, extrapyramídových príznakov a predĺženia QTc intervalu (11). Obdobne ani vyššie uvedená metaanalýza nepotvrdila vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov a vyšší počet prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov pri APF v porovnaní s monoterapiou (8). Vyšší celkový výskyt nežiaducich účinkov opisujú vo svojej práci Gallego a kolektív (12). Samotní autori však upozorňujú, že tieto závery sú odvodené od výsledkov spravidla malých, nekontrolovaných štúdií. Obavy zo zvýšenej mortality spôsobenej kombinova-

nou liečbou antipsychotikami rozptýlili štúdie, ktoré nepotvrdili zvýšené riziko mortality pri APF v porovnaní s monoterapiou (13, 14). Váhanie pri zahájení APF môže podmieňovať aj strach zo zhoršenia klinického obrazu pri neskoršej snahe o redukciiu APF na monoterapiu. Uistením o opaku je štúdia Essocka a kolektívu (15). V rámci nej až u 69 % pacientov, ktorým bola zredukovaná APF na monoterapiu, v priebehu 30 dní nedošlo k zhoršeniu psychopatológie a k hospitalizácii v porovnaní so skupinou, u ktorej pokračovala APF.

Rozhodnutie iniciovať kombinovanú antipsychotickú liečbu musí byť triezvo uvážené po zvážení individuálnych charakteristík pacienta a bezpečnostných profilov antipsychotík a zhodnotení pomeru prípadného rizika a benefitu.

Kombinovaná liečba antipsychotikami – kedy áno a kedy nie

Väčšina svetovo uznávaných štandardných terapeutických postupov sa zhoduje na kombinácii antipsychotík ako ďalšom kroku po neúspešnom pokuse o monoterapiu klozapínom. Napriek metaanalýzami potvrdenej superiorite klozapínu, až u 40 % pacientov liečených monoterapiou klozapínom nie je zaznamenaná adekvátna odpoveď na liečbu (16). Práve táto pomerne veľká časť pacientov (takmer polovica) predstavuje ideálnych kandidátov pre kombinovanú liečbu antipsychotikami. V prípade zlyhania monoterapie klozapínom pri adekvátnom dávkovaní a adekvátnej dĺžke terapie je teda namieste pristúpiť k APF. Schulte definuje ako adekvátny terapeutický pokus s klozapínom jeho podávanie v dávke, pri ktorej je plazmatická hladina klozapínu na úrovni vyššej ako 350 – 400 µg/l po dobu minimálne 8 týždňov (17). Ak po dôslednom zvážení rizika a benefitu pristúpime k APF, kombinácia antipsychotík musí dávať zmysel z farmakodynamického i farmakokinetického hľadiska.

Farmakodynamický aspekt

Základom antipsychotickej účinnosti antipsychotík (s výnimkou u nás neregistrovaného pimavanserínu, ktorý

má špecifickú indikáciu) je antagonistická aktivita na D₂ receptoroch. Jednotlivé antipsychotiká sa však líšia afinitou k dopamínovým (vrátane rôznych podtypov) receptorom, afinitou k iným receptorom (serotonínové, histamínové, muskarínové, adrenergické a noradrenergické receptory), pomerom afinity k D₂ receptorom a iným druhom receptorov a rýchlosťou disociácie z dopamínových receptorov (obrázok 1 a 2). Práve tieto charakteristiky sú z farmakodynamického pohľadu kľúčové pre pôsobenie antipsychotika vrátane očakávaných terapeutických i nežiaducich účinkov. Ak chceme, aby kombinácia antipsychotík z farmakodynamického aspektu bola racionálna, je nutné tieto vyššie uvedené mechanizmy brať do úvahy a pridržať sa základných pravidiel:

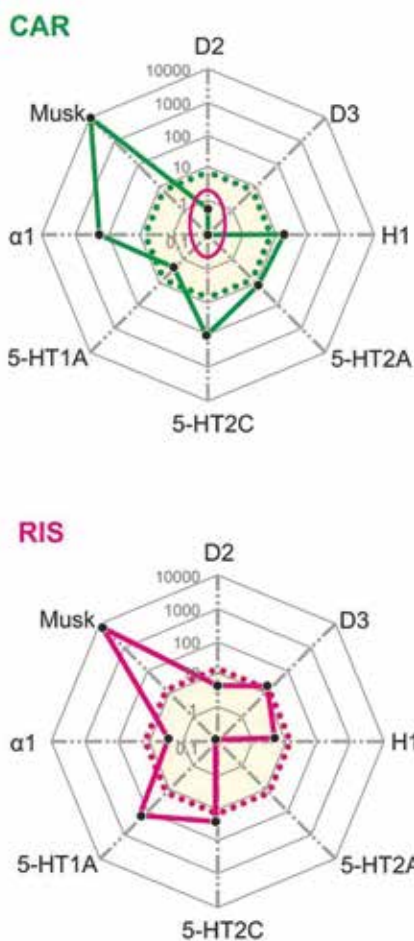
1. Nekombinovať antipsychotiká, ktoré budú pôsobiť na tie isté receptory – nevhodná kombinácia
2. Nekombinovať antipsychotiká, ktoré sa budú „doplňať“ v pôsobení na receptoroch vedúcich k nežiaducim účinkom – nevhodná kombinácia
3. Nekombinovať antipsychotiká, pri ktorých je ťažké predikovať výsledný efekt kombinácie – sporná kombinácia, za určitých okolností prípustná
4. Kombinovať antipsychotiká s komplementárnym receptorovým profilom za účelom ovplyvnenia pozitívnych a negatívnych príznakov – žiaduca kombinácia

V praxi teda môžu nastať štyri situácie, ktoré sú prediskutované v texte nižšie.

Kombinácia antipsychotík, ktoré pôsobia na tie isté receptory

Z farmakodynamického aspektu je nežiaduca kombinácia antipsychotík z rovnakej skupiny. Antipsychotiká zaradené do jednotlivých skupín majú viac alebo menej príbuzné receptorové profily. Takáto kombinácia vedie v konečnom dôsledku k sumácii efektu na príslušných receptoroch a k vysokému riziku očakávaných (podľa skupiny antipsychotík) nežiaducich účinkov, pričom nedochádza k rozšíreniu terapeutického spektra pôvodného antipsychotika. Ako príklad možno uviesť kombináciu klozapínu a kvetiapínu (obrázok 3). Obe antipsychotiká majú nízku afinitu k D₂ re-

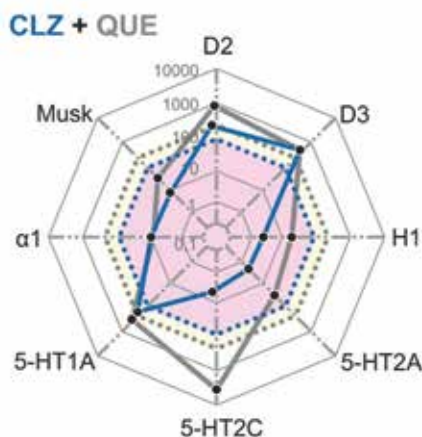
Obrázok 1 a 2. Receptorové profily kariprazínu (CAR) a risperidónu (RIS). Upravené a použité so súhlasom Hjortha S. (24)



Legenda: Vo vrcholoch osemuholníka sa nachádzajú jednotlivé receptory (D2, D3, H1, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT1A, $\alpha 1$, muskarínové). Čísla smerujúce od stredu osemuholníka smerom k jednotlivým receptorom predstavujú disociačné konštanty. Čím je disociačná konštantá nižšia, tým je afinita antipsychotika ku konkrétnemu receptoru vyššia. Najvyššia afinita pre kariprazín pri terapeutických dávkach najvyššia afinita k D3 receptorom, nižšia k D2 receptorom a 5-HT1A receptorom. Risperidón má pri terapeutickom dávkovaní najvyššiu afinitu k 5-HT2A receptorom, nižšiu k $\alpha 1$ receptorom, H1 receptorom a D2 receptorom.

ceptorom, rýchlo z nich disociujú a viažu sa na celé spektrum ďalších receptorov (histamínové, muskarínové, adrenergické a iné). Z uvedeného vyplýva minimálny potenciál komplementárneho pôsobenia, avšak vysoké riziko objavenia sa nežiaducich účinkov, konkrétne metabolických, hypotenzie, sedácie a obštipácie. V literatúre sa nachádza málo relevantných údajov o tejto kombinácii, avšak tie, ktoré sú dostupné, potvrdzujú farmakodynamické očakávania (18).

Obrázok 3. Receptorový profil kombinácie klozapínu (CLZ) a kvetiapínu (QUE). Upravené a použité so súhlasom Hjortha S. (24)



Legenda: Pri terapeutických dávkach obidve antipsychotiká obsadzujú prakticky tie isté receptory, čo v konečnom dôsledku vedie k sumácii pri vzniku nežiaducich účinkov, závislých od pôsobenia na dané receptory. Pôsobenie na H1 – sedácia, hmotnostný prírastok, muskarínové receptory – obštipácia, $\alpha 1$ – hypotenzia, sedácia.

Kombinácia antipsychotík, ktoré sa „dopĺňajú“ v spektre nežiaducich účinkov

Iným typom nevhodnej kombinácie je kombinácia antipsychotík s rizikom indukcie nežiaducich účinkov rôzneho charakteru. Takáto naoko „komplementárna“ kombinácia sa môže javiť ako vyhovujúca (klozapín a risperidón), ale výsledným efektom je rozšírenie spektra nežiaducich účinkov, zmazanie priaznivého bezpečnostného profilu pôvodného antipsychotika (vo vzťahu k extrapyramídovému príznakom a elevácii prolaktínu) a sporný benefit (obrázok 4). Okrem doplnenia spektra nežiaducich účinkov, obe antipsychotiká majú výraznú afinitu k $\alpha 1$ adrenoreceptorom a histamínovým H₁ receptorom. Teoreticky sa teda môžu potenciovať v riziku indukcie ortostatickej hypotenzie a sedácie. Výsledkom je riziko celej plejády prakticky všetkých možných nežiaducich účinkov antipsychotík. Tieto teoretické východiská potvrdzujú aj štúdie s dostatočnou kvalitou, ktoré nezaznamenali výrazný rozdiel v redukcii príznakov medzi kombináciou klozapínu s risperidónom a klozapínu s placebom (19).

Kombinácia antipsychotík, pri ktorých je ťažké predikovať výsledný efekt kombinácie

K uvedeným kombináciám patria kombinácie, ktoré na základe recepto-

Obrázok 4. Receptorový profil kombinácie klozapínu (CLZ) a risperidónu (RIS). Upravené a použité so súhlasom Hjortha S. (24)



Legenda: V terapeutických dávkach sa obe antipsychotiká dopĺňajú v pôsobení na receptory, ktoré vedú ku vzniku nežiaducich účinkov. Nízka afinita k D2 receptorom klozapínu a tým nízke riziko EPS je zmazaná afinitou risperidónu k D2 receptorom, nízka afinita k muskarínovým receptorom u risperidónu je negovaná vysokou afinitou k uvedeným receptorom klozapínu. Obe antipsychotiká majú podobnú afinitu k $\alpha 1$ a H1 receptorom a teda sa ich efekt sumuje pri indukcii hypotenzie a sedácie.

rového profilu môžu predstavovať určitý benefit, existujú však pri nich určité faktory, ktoré znemožňujú s istotou predpovedať, či bude aj výsledný efekt totožný s očakávaným. K takejto kombinácii patrí napríklad kombinácia risperidónu, prípadne haloperidolu a kariprazínu. Pridanie kariprazínu k risperidónu či haloperidolu sa môže javiť ako výhodné, pretože sa celkový receptorový profil obohatí o komplementárny D₃ receptor. To sľubuje zlepšenie kognitívnych a negatívnych symptómov a vzhľadom na relatívne nízku afinitu kariprazínu k iným receptorom, je malé riziko rozšírenia spektra nežiaducich účinkov o nové. Teoreticky môže pridanie kariprazínu s aktivitou parciálneho agonistu na D₂ receptoroch viesť k zmierneniu elevácie prolaktínu, ako to býva uvedené pri aripiprazole (8). Na druhej strane vysoká afinita haloperidolu a risperidónu k D₂ receptorom už v terapeutických dávkach môže viesť k vyblokovaniu kariprazínu z pôsobenia na D₂ receptory.

Kombinácia antipsychotík s komplementárnym receptorovým profilom

Z hľadiska snahy o ovplyvnenie perzistujúcich negatívnych a kognitívnych príznakov pri neúspechu mono-

Obrázok 5. Receptorový profil kombinácie klozapínu (CLZ) a kariprazínu (CAR). Upravené a použité so súhlasom Hjortha S. (24)



Legenda: Komplementárne receptorové profily umožňujú naplno rozvinúť terapeutický potenciál oboch liečiv bez rizika sumácie či kombinácie nežiaducich účinkov. Nízka afinita k D2 receptorom klozapínu umožňuje plne rozvinúť parciálny agonizmus kariprazínu na D2 a D3 receptoroch. Nízka afinita kariprazínu k iným receptorovým cieľom klozapínu predpokladá nízky potenciál pre sumáciu nežiaducich účinkov závislých od príslušných receptorov.

terapie predstavuje zaujímavú voľbu aripiprazol a najmä kariprazín. Okrem podobnosti v dualistickom spôsobe ovplyvnenia dopamínových receptorov existujú medzi oboma liečivami aj určité odlišnosti. Jednou z významných je výrazne vyššia afinita kariprazínu k D₃ receptorom v porovnaní s D₂ receptormi (20). Práve výrazná afinita a pôsobenie na D₃ receptoroch je predpokladom ovplyvnenia negatívnych príznakov schizofrénie (21). Pozitívne očakávania vyplývajúce z teoretických modelov a farmakodynamického profilu pri kombinácii aripiprazolu s inými antipsychotikami sa potvrdili aj v oboch vyššie uvádzaných štúdiách (8, 10). Na základe podobnosti ich receptorových profilov môžeme očakávať podobné výsledky aj pri kariprazíne, podrobnejšie štúdie však chýbajú. Ako vhodne antipsychotiká do kombinácie s parciálnymi agonistami sa s ohľadom na komplementaritu receptorových profilov javia klozapín, olanzapín či kvetiapín. Tieto antipsychotiká majú na rozdiel od aripiprazolu a kariprazínu nízku afinitu k dopamínovým receptorom a preto interakcia na týchto receptoroch pri terapeutických dávkach nie je pravdepodobná. Pri ich kombinácii nedôjde ani k rozšíreniu spektra nežiaducich účinkov, nakoľko aj tieto liečivá patria k antipsy-

chotikám s nízkym potenciálom k vyvoľaniu extrapyramídových príznakov či elevácie prolaktínu (obrázok 5).

Farmakokinetický aspekt

Pri kombinovaní antipsychotík je z farmakokinetického hľadiska dôležité myslieť hlavne na dva aspekty. Prvým je ovplyvnenie biologickej dostupnosti liečiv na podklade farmakokinetických interakcií a druhým je možnosť variabilného ovplyvnenia dopamínových receptorov z ohľadom na odlišný eliminačný polčas antipsychotík.

Napriek tomu, že farmakokinetické interakcie antipsychotík medzi sebou na úrovni izoenzýmov CYP450 sú zriedkavé, môžu sa objaviť napríklad v súvislosti s fajčením. Z tohto pohľadu sú najrizikovejšie olanzapín a klozapín, kde u fajčiarov dochádza k významným zmenám v plazmatických koncentráciách v porovnaní s nefajčiarmi (22). Tieto interakcie pri kombinácii antipsychotík zhoršujú predvídateľnosť konečného výsledku aj tej najlepšie myslenej kombinácie.

Zaujímavú možnosť predstavuje pri APF možnosť kombinácie antipsychotík s rôznym eliminačným polčasom, čo umožní zabezpečiť lepšiu kontrolu kolísania obsadenosti dopamínových receptorov. Z tohto pohľadu je vhodná kombinácia antipsychotika s dlhým eliminačným polčasom s antipsychotikami s krátkym eliminačným polčasom, ako sú napríklad klozapín či kvetiapín (23). Medzi antipsychotiká s najdlhším eliminačným polčasom patria práve parciálne agonisty dopamínových receptorov a obzvlášť aktívny metabolit kariprazínu. Práve didezmetylkariiprazín má eliminačný polčas až 1 – 3 týždne a v prípade prerušenia liečby klesajú priemerné koncentrácie didezmetylkariiprazínu o 90 % až v priebehu 4 týždňov (20). V kombinácii s klozapínom či kvetiapínom s krátkymi eliminačnými polčasmi teda predstavuje akýsi nárazník pri vysadení týchto antipsychotík.

Záver

Napriek odporúčaniam terapeutických štandardov prakticky z celého sveta je kombinovaná terapia antipsychotikami podstatne častejšia, ako by sme očakávali. Tento fakt môže reflek-

tovať jej užitočnosť v bežnej klinickej praxi. Výsledky štúdií zameraných na bezpečnosť a efektívnosť APF sú zmiešané. Vo všeobecnosti hovoria v neprospech APF hlavne výsledky randomizovaných klinických štúdií s kvalitným dizajnom. Výnimku tvorí kombinácia antipsychotík s aripiprazolom, pri ktorej aj tieto štúdie zistili benefit. Randomizované klinické štúdie v dôsledku svojej prísnej metodológie nemusia zahŕňať tú časť populácie pacientov so schizofréniou, ktorí by z kombinovanej antipsychotickej liečby mohli benefitovať najviac. Preto boli realizované veľké kohortové štúdie, ktoré naopak hovoria v prospech efektivity a bezpečnosti APF. Z uvedeného vyplýva, že striktné odmietanie kombinovanej antipsychotickej liečby môže časť pacientov pripraviť o adekvátnu a bezpečnú liečbu. Zdržanlivosť je však namieste. S kombinovanou antipsychoticou liečbou sa odporúča začať až po adekvátnom terapeutickom pokuse s klozapínom, ktorý ale nemusí byť efektívny až u 40 % pacientov. Ak pristúpime k APF, je nevyhnutné dodržať určité zásady. Z farmakodynamického hľadiska je vhodné kombinovať antipsychotiká s komplementárnym receptorovým profilom hlavne za účelom ovplyvnenia perzistujúcich negatívnych príznakov. Ako vhodná voľba sa javí kombinácia antipsychotík zo skupiny multireceptorových antagonistov (MARTA) s parciálnymi agonistami dopamínových receptorov (aripiprazol, kariprazín). Z farmakokinetického hľadiska je vhodné kombinovať antipsychotiká s krátkym eliminačným polčasom s antipsychotikami s dlhým eliminačným polčasom, čím zabezpečíme optimálne obsadenie dopamínových receptorov v čase. Ak je kombinovaná antipsychotická terapia správne indikovaná, premyslená a správne administrovaná, jej benefit pre veľkú časť pacientov so schizofréniou môže byť zásadný.

Autor čestne vyhlasuje, že uvedený článok vznikol s podporou firmy Gedeon Richter Slovakia, s.r.o.

Literatúra

1. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiat* 2004;65(10):1377-1388.

2. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizop Res* 2012;138(1):18-28.
3. Dragašek J, Šutovský S. Psychosociálne fungovanie u pacientov so schizofréniou. *Psychiatr prax* 2012;13(3):98-103.
4. Shamsi S, Lau A, Lencz T, et al. Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizop Res* 2011;126(1-3):257-264.
5. Dodds TJ. Prescribed benzodiazepines and suicide risk: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017;19(2):0-0.
6. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. *CNS drugs* 2004;18(1):37-48.
7. Meiling M, Wei LI, Zhang S, et al. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015;27(1):4.
8. Galling B, Roldan 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.
9. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, et al. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiat* 2019;76(5):499-507.
10. Katona L, Czobor P, Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: to switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizop Res* 2014;152(1):246-254.
11. Hatta K, Hasegawa H, Amai A, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy and polytherapy in 1543 patients with acute-phase schizophrenia. *Asian J Psychiatr* 2019;40:82-87.
12. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, et al. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(4):527-542
13. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiat* 2009;70(2):0-0.
14. Chen Y, Yang X, Qin X, et al. Antipsychotics and risk of natural death in patients with schizophrenia. *Neuropsych Dis Treat* 2019;15:1863.
15. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, et al. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiat* 2011;168(7):702-708.
16. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2017;62(11):772-777.
17. Schulte PFJ. What is an adequate trial with clozapine? *Clin Pharmacokinet* 2003;42(7):607-618.
18. Genc Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther* 2007;24(1):1-13.
19. Siskind DJ, Lee M, Ravindran A, et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Aus N J Z Psychiatry* 2018;52(8):751-767.
20. Dragašek J, Vančová Z. Aripiprazol a kariprazín: podobnosti a odlišnosti parciálnych agonistov. *Psychiatr prax* 2019;20(2):51-54.
21. Collo G, Mucci A, Giordano GM, et al. Negative symptoms of schizophrenia and dopaminergic transmission: Translational models and perspectives opened by iPSC techniques. *Front Neurosci* 2020;14:632.
22. Nemček A. Fajčenie ako atribút interindividuálnej variability plazmatických hladín antipsychotík. *Ceska Slov Psychiatr* 2018;114(1).
23. Jonsson AK, Spigset O, Reis M. A Compilation of Serum Concentrations of 12 Antipsychotic Drugs in a Therapeutic Drug Monitoring Setting. *Ther Drug Monit* 2019; 41(3):348-356.
24. Hjorth S. The More, The Merrier...? Antipsychotic Polypharmacy Treatment Strategies from a Pharmacology Perspective. *Front Psychiatry* 2021;2049.

MUDr. Adam Nemček
 Psychiatrické oddelenie
 FNŠP Nové Zámky
 Slovenská 11/a, 940 01 Nové Zámky
 adnemcek@gmail.com

