

Nové trendy v léčbě schizofrenie

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.^{1,2}, prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.³, doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.⁴

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²Psychiatrická a psychologická klinika 3. LF UK, Praha

³Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁴Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Antipsychotika jsou základním pilířem léčby schizofrenie. V rámci bio-psycho-sociálního přístupu v léčbě schizofrenie tvoří psychofarmaka, repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) či elektrokonvulzivní terapie (ECT) složku biologickou, která je doplňována na všech úrovních léčby psychosociálními intervencemi. Cílem léčby schizofrenie není pouze redukce pozitivních příznaků, jak tomu bylo v minulosti, ale dosažení funkční remise. Léčbu schizofrenie si lze představit jako postupné zdolávání schodů, kdy každá úroveň schodiště představuje specifický léčebný cíl. Léčba schizofrenie jedním antipsychotikem je spíše výjimkou. Častěji se jedná o sekvenci léčebných intervencí, které reagují na efekt, ale i snášenlivost léčby.

Klíčová slova: schizofrenie, léčba, přehled, nežádoucí účinky

New trends in schizophrenia treatment

Antipsychotics are the mainstay of schizophrenia treatment. Psychopharmac, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or electroconvulsive therapy (ECT) form a biological component that is supplemented at all levels of treatment with psychosocial interventions within the bio-psycho-social approach in the treatment of schizophrenia. The goal of schizophrenia treatment is not only the reduction of positive symptoms, as was the case in the past, but the achievement of functional remission. The treatment of schizophrenia can be thought of as a step-by-step climbing of stairs, where each level of the staircase represents a specific treatment goal. The treatment of schizophrenia with one antipsychotic is rather an exception. More often, it is a sequence of therapeutic interventions that respond to the effect but also tolerability of the treatment.

Key words: schizophrenia, treatment, review, side effect

Úvod

Od padesátých let minulého století tvoří základní pilíř léčby schizofrenie antipsychotika, která jsou antagonisty D2 receptorů. V rámci bio-psycho-sociálního přístupu v léčbě schizofrenie tvoří antipsychotika případně repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) či elektrokonvulzivní léčba (ECT) složku biologickou, která je doplňována na všech úrovních léčby psychosociálními intervencemi. Antipsychotika se dělí do 2. generací. První generace je s výjimkou haloperidolu a některých převážně depotních antipsychotik 1. generace postupně opouštěna, především pro svoji horší snášenlivost a riziko extrapyramidových nežádoucích účinků. V léčbě schizofrenie převažují nyní antipsychotika 2. generace, která se dělí do 4 hlavních podskupin a to na 1) selektivní antagonisty dopaminových D2/D3 receptorů (neboli dle koncovky ridy – amisulprid, sulpirid), 2) antagonisty serotoninových a dopaminových receptorů (SDA, neboli dony – lurasidon, ziprasidon, risperidon, paliperidon), 3) multireceptorové antagonisty (MARTA – neboli piny – kvetiapin,

olanzapin, klozapin) a nejnovější skupinu 4) parciální dopaminové agonisty – DRPA (neboli prazoly a prazin – aripiprazol, brexpiprazol, karpiprazin) (Tab. 1).

Léčba schizofrenie se obvykle dělí na 3 hlavní fáze a to na akutní, udržovací a profylaktickou léčbu (1, 2). Léčbu schizofrenie si můžeme představit také jako postupné zdolávání cílů, kdy jednotlivé fáze léčby představují pomyslné stupínky schodiště a léčbu upravujeme dle toho, v jaké fázi léčby se pacient aktuálně nachází (obrázek 1). Cílem léčby je dosažení funkční remise a v ideálním případě i uzdravy pacienta.

Léčba neklidu

Fáze neklidu je akutní stádium nemoci, kdy je nutné pacifikovat a zklidnit pacienta, který ohrožuje sebe nebo okolí. Léčba tohoto stádia není v zásadě odlišná od symptomatické léčby neklidu, agitace a násilného chování v rámci jiných akutních psychotických stavů. Ne všichni pacienti přichází do kontaktu se zdravotníky v tomto stadiu a tak v doporučených postupech není toto stadium obvykle uváděno v léčbě schizofrenie,

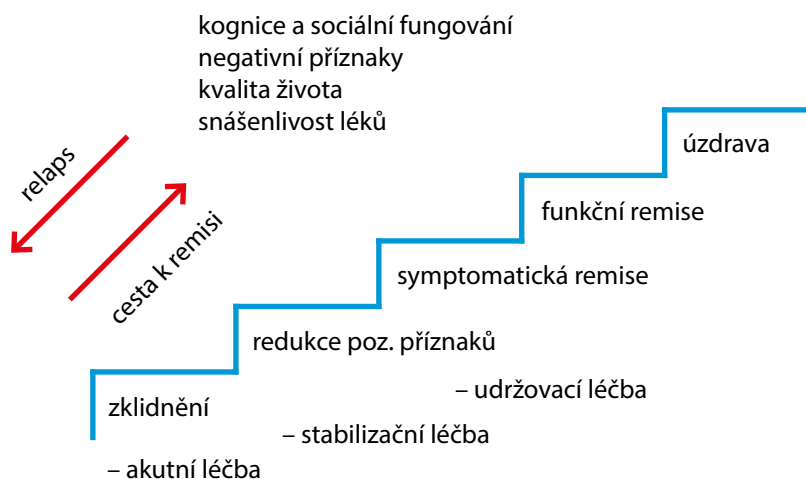
ale jako samostatný postup platný obecně pro neklidné pacienty. Léčbu neklidu zahajujeme technikou deescalace, kdy navazujeme s pacientem verbální kontakt, aplikujeme taktiku vyjednávání a dle vyhodnocení situace pokračujeme dále v behaviorálních technikách či zvolíme farmakologickou intervenci. U spolupracujícího pacienta zahájíme intervenci aplikací per orálního (p. o.) antipsychotika nejlépe v roztoku: např. haloperidol 2–5 mg, risperidon 2–5 mg či rychle rozpustných tabletách olanzapinu 10–20 mg, který v případě většího neklidu doplníme paralelně či sekvenčně benzodiazepiny (BZD) p.o. klonazepam 2 mg/d nebo diazepam 10 mg/d. U nespolečných pacientů aplikujeme intramuskulární injekci (i.m.) olanzapinu 1 ampule (amp.) nebo haloperidolu 1 amp. či levomepromazinu 1–2 amp., kterou můžeme v případě většího neklidu doplnit paralelně či sekvenčně opět BZD (3). Pokud to jde, tak se klonazepam či diazepam doporučují i v akutním stadiu podat p. o., neboť tato cesta aplikace má obvykle rychlejší nástup účinku než podání ve formě i. m. injekcí (4). To neplatí

Tab. 1. Rozdelení antipsychotík 2. generácie podľa mechanizmu účinku a jejich receptorový profil vzťahený vzhľadom k afinitě k D₂/ D₃ receptorům

Farmakodynamický účinek	Antipsychotika	Blokáda receptorů				
		D ₂ / D ₃	5-HT _{2A}	α ₁	H ₁	M
Selektivní antagonisté dopaminových D₂/D₃ receptorů	amisulprid	+				
Antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů (SDA)	lurasidon	+	+			
	ziprasidon	+	+	+	±	
	sertindol	+	+	+		
	risperidon	+	+	+	±	
	paliperidon	+	+	+		
Multireceptorové antagonisté (MARTA)	kvetiapin	+	+	+	+	+
	olanzapin	+	+		+	+
	klozapin	+	+	+	+	+
Parciální dopaminové agonisté (DRPA)	aripiprazol	+ (PA)	±	±		
	brexpiprazol	+ (PA)	+	+		
	kariprazin	+ (PA)	±	±		

5-HT_{2A} – serotoninové receptory, α₁ – alfa-adrenergní receptory, D₂/ D₃ – dopaminové receptory, H₁ – histaminové receptory, M – muskarinové receptory, PA – parciální agonismus

Obr. 1. Cesta k funkční remisi a úzdavě



pro midazolam jehož i. m. aplikace má rychlejší nástup účinku než podání p. o. K fyzickému omezení pacienta přistupujeme až jako k nejzašší alternativě (5). Zklidnění pacienta má za cíl ochránit pacienta, spolupacienty i personál. Umožní provést další nutná vyšetření a pomůže zajistit léčebnou spolupráci pacienta.

Akutní etapa léčby (0–3 měsíce)

V akutní etapě léčby potlačují všechna antipsychotika 1. a 2. generace pozitivní příznaky schizofrenie (bludy, halucinace, desorganizované myšlení) více jak placebo, ale s rozdílnou velikostí efektu (6). Léčbu antipsychotiky doplňuje podpurná psychoterapie a ev. za podpory službami, které jsou nabízeny pacientům v jejich přirozeném prostředí (komunitě). V případě dobré spolupráce a nerezistentní formy schizofrenie do-

chází k nejvyšší míře redukce příznaků během 2–4 týdnů setrvalé léčby antipsychotiky (7). Pokud tomu tak není, je vhodné ověřit lékovou adherenci pomocí TDM (therapeutic drug monitoring), tedy stanovení koncentrací antipsychotik v krvi (8), a vyloučit, pokud tak nebylo provedeno dříve, užívání návykových látek (tetrahydrokanabinol, amfetamin, metamfetamin, kokain, alkohol). Pokud přetrvává pozitivní symptomatika i přes dostatečnou koncentraci antipsychotik v krvi, a je vyloučeno souběžné užívání návykových látek, přechází se na další antipsychotikum nejčastěji s jiným mechanismem účinku (Tab. 1). Přednost má spíše amisulprid, dony a piny před prazoly a prazinem, protože ve studiích akutní léčby schizofrenie dosahovaly vyšší míru redukce pozitivní symptomatiky (6). Při pokračujícím zneužívání návykových látek je nezbytná abstinence,

jinak nelze docílit trvalé úpravy stavu, a zde je vhodné doporučit systém péče o tzv. duální diagnózy.

Při vhodné zvolené léčbě u nekomplikovaných forem schizofrenie vymizí neklid v rámci hodin až dnů (první schod), ke snížení pozitivních příznaků dojde během 2 týdnů a do 4–6 týdnů dojde ke snížení úzkosti, úpravě spánku a lepší kontrole impulzů. Odpověď na léčbu je definována jako pokles příznaků ve škále pozitivních a negativních příznaků schizofrenie (PANNS) o ≥ 25 % (druhý schod).

V této etapě léčby již není nezbytná hospitalizace, ale přesto se mnozí pacienti nejsou schopni vrátit plnohodnotně do pracovního procesu, ke společenskému životu, a obvykle trvá dočasná pracovní neschopnost.

Je známým faktem, že nemocní z mnoha důvodů neužívají medikaci spolehlivě. Nonadherence v časných etapách léčby je velice častá a nezbytné je analyzovat příčiny nespolupráce (nežádoucí účinky antipsychotik, absence náhledu, užívání návykových látek, kognitivní deficit) a reagovat na to změnou antipsychotik či intenzivním podpurným anebo psychoterapeutickým působením. Dále je vhodné zvážit aplikaci dlouhodobě účinkujících injekčních antipsychotik, která lze podávat ve frekvenci 1x za 14 dní až 1x za 3 měsíce (Tab. 3). Při perzistenci psychotických příznaků, přestože jsou doložené minimálně 2 léčebné pokusy antipsychotiky v adekvátní délce (každý 4–6 týdnů), v maximální dávce a při potvrzené spolupráci pacienta pomocí TDM, je vhodné zvážit aplikaci klozapinu, který je zlatým standardem léčby rezistentní formy schizofrenie (9–10). Další možností je v případě farmakorezistentních sluchových halucinací aplikace rTMS (11) či ECT (12).

Kromě nonadherence je tato etapa léčby doprovázena mnoha typickými událostmi. Extrémně rizikovým obdobím je přechod pacienta, který je hospitalizován, zpět do domácího prostředí. Hospitalizace nebývá vnímána, zvláště pokud je samotné přijetí provázeno dramatickými okolnostmi, jako příjemná záležitost. Pobyt ve zdravotnickém zařízení umožní, do té doby často izolovaným pacientům, dostat se do mezilidských

Tab. 2. Doporučení pro změnu antipsychotika z důvodu špatné snášenlivosti, upraveno dle (13)

Nežádoucí účinek	Doporučené antipsychotikum	Další možnost
Akutní extrapyramidové příznaky	aripiprazol brexpiprazol kariprazin olanzapin kvetiapin	klozapin lurasidon ziprasidon
Akatizie	olanzapin kvetiapin	brexpiprazol klozapin
Dyslipidemie	amisulprid aripiprazol lurasidon ziprasidon	brexpiprazol kariprazin
Hyperprolaktinemie	aripiprazol brexpiprazol kariprazin lurasidon kvetiapin	klozapin olanzapin ziprasidon
Nárůst hmotnosti	amisulprid aripiprazol* brexpiprazol kariprazin lurasidon ziprasidon	haloperidol
Porucha glukózové tolerance	amisulprid aripiprazol lurasidon ziprasidon	brexpiprazol kariprazin haloperidol
Posturální hypotenze	amisulprid aripiprazol brexpiprazol kariprazin lurasidon	haloperidol sulpirid
Prodloužení QTc intervalu	aripiprazol brexpiprazol kariprazin lurasidon paliperidon	nízká dávka AP neprodlužující QTc v monoterapii (kontrola EKG)
Sedace	amisulprid aripiprazol brexpiprazol kariprazin risperidon sulpirid	haloperidol ziprasidon
Sexuální dysfunkce	aripiprazol brexpiprazol kariprazin lurasidon kvetiapin	klozapin
Tardivní dyskineze	klozapin	aripiprazol olanzapin kvetiapin

*převod na aripiprazol stejně jako jeho adjuvantní podání ke stávajícímu antipsychotiku je spojeno se snížením hmotnosti a hladiny prolaktinu, zlepšením lipidového profilu a snížením hladiny glukózy

kontaktů s dalšími nemocnými a personálem, což může mít terapeutický potenciál. Nezanedbatelným faktorem, který nemocniční prostředí poskytuje, je synchronizace a upevnění cirkadiálního rytmu (sociální kontakty, fyzická aktivita, příjem potravy, podávání léčivých přípravků, spánek/bdění). Oproti tomu návrat zpět do určité sociální izolace, rozpad struktury dne a vlastního cirkadiálního rytmu, ztráta adherence, užívání psychoaktivních látek, to vše

mohou být faktory, které se spolupodílí na relapsu nebo rizikové suicidální aktivitě, která se velmi často právě po dimisi objevuje. Stresovým faktorem je samozřejmě i stigmatizace a její doprovodné fenomény.

Obecně vlastní přechod nemocného z lůžkového zařízení zpět do domácího prostředí vypadá na první pohled jako jednoduchá záležitost, ale opak bývá pravdou. Tento proces bývá komplikován reálnou kapacitou ambulantních služeb,

kteřá může ovlivnit např. i to, zda bude mít pacient dostatek léčivých přípravků. Je téměř jisté, že pokud propouštěný pacient obdrží léčivé přípravky pouze na dobu tří dnů, je silně ohrožena kontinuita antipsychotické léčby, zvláště je-li propuštění realizováno na konci pracovního týdne. Některá zdravotnická zařízení již vybavují pacienty recepty anebo si přechodně nemocného ponechávají v ambulantní péči a následně předávají specialistům.

S vedomím, že existujú regionálne špecifické výjimky, lze konstatovať, že je minimálne uplatňovaná reflexe či zpeťná väzba medzi lôžkovým zariadením a ambulatným špecialistom. Dočasnou výjimkou mohli vytvárať situácie v oblasti dlhodobě pôsobících antipsychotik, kedy sa „lôžkoví“ lekári domlovali s ambulatnými kolegami, zda jsou ochotni a majú kapacitu aplikovať tyto léčivé prípravky. Druhou výjimkou jsou situácie rehospitalizací, ktoré ambulatní špecialista iniciuje a komunikuje s lôžkovým zariadením. Ideálnym je, pokud se lékař, který působí před svou atestací v určitém lôžkovém zariadení, následně rozhodně rozvíjet svou praxi v oblasti, ve které zdravotnické zariadení zajišťuje zdravotní péči.

Dôležitou súčasťou posthospitalizačnej starostlivosti je monitorovanie dopadu zahájenej antipsychotickej liečby na telesný stav nemocného. V rámci časovo omezeného pobytu v lôžkovom zariadení lze zachytiť pouze nejbližšie nastupujúce nežádúce účinky, ke ktorým patrí predovšetkým extrapyramidové príznaky, elevácie jaterných testů nebo změny převodních parametrů na EKG. Za problematické je nutné považovať obdobie po propustení, kedy sa povetšinou plíživě rozvíjejú kardiometabolické nežádúce účinky. Sledovanie nežádúce účinků především kardiometabolického původu ovlivňuje do určité míry další osud pacientů a určuje délku jejich života. Pokud jsou identifikovány závažné rizikové hodnoty (Tab. 4), je nezbytné přistoupit ke změně psychofarmakologické léčby a podávat kardiometabolicky šetrné přípravky.

Za velmi užitečný koncept lze považovať poskytovanie multidisciplinárnej starostlivosti komunitnými službami, ktoré zahŕňujú rovněž péči o telesné zdravie pacientů trpících nejzávažnějšími formami

duševních onemocnění, které jsou velmi často doprovázeny vážným kognitivním narušením. Multidisciplinárny tím v ideálnym prípade naváže kontakt s pacientem již v době akutní hospitalizace a dle stavu a potřeb nemocného může moderovat i samotný přechod do domácího prostředí.

Stabilizační etapa léčby (3–6 měsíců)

Toto období terapie následuje bezprostředně po akutní etapě léčby, když již nejsou přítomny akutní příznaky onemocnění a časne nastupující nežádúce účinky. Pacient se nachází v převážně většině v ambulatní péči. Základním cílem této etapy je udržení remise pozitivních příznaků, minimalizace dalších příznaků schizofrenie a zvládnutí nežádúce účinků léčby (Tab. 2). Tato etapa léčby je někdy označována jako postakutní fáze léčby schizofrenie.

Nemocného začleňujeme do jeho běžného života s využitím dalších nefarmakologických léčebných možností včetně péče multidisciplinárneho tímu. Ve stabilizační etapě je doporučováno pokračovat v podávání vhodné dávky antipsychotika, která byla účinná v akutní etapě léčby, pokud se neobjevily nežádúce účinky, které mohou významně ovlivnit léčebnou spolupráci pacienta.

Udržovací etapa léčby (6 měsíců – 2 roky)

Stabilizační etapa léčby schizofrenie přechází v tzv. udržovací léčbu, kdy se někteří pacienti dostávají do tzv. symptomatické remise, kterou se snažíme udržet pokračující léčbou antipsychotiky a vhodnými psychosociálními intervencemi. V udržující etapě dávku daného antipsychotika postupně upravíme tak, aby byla zajištěna prevence relapsu, případně

nemocného převádíme na antipsychotikum s bezpečnějším profilem nežádúce účinků. Je třeba varovat před příliš nízkými dávkami antipsychotik, které mohou pravděpodobnost rozvoje relapsu zvyšovat, a pokud jejich dávku snižujeme za účelem minimalizovat nežádúce účinky, je vhodné zvážit volbu šetrného antipsychotika v prokazatelně účinné dávce (tabulka 2). Dlouhodobě pôsobících injekčních antipsychotik jsou určena pro pacienty, kteří preferujú léčbu dlouhodobým injekčným preparátem, jsou nonadherentní či často relabujú (13) (Tab. 3).

Pokud pacient nedostatečně odpovídá na léčbu, nespolupracuje v léčbě či léky netoleruje, symptomatické remise nemusí být dosaženo a stav může přecházet do chronického průběhu schizofrenie. Symptomatická remise (3 schod) je definována intenzitou 8 vybraných příznaků ze škály PANSS (bludy, dezorganizace myšlení, halucinace, citová oploštělost, sociální stažení, ztráta spontaneity a plynulé konverzace, manýrování a zaujímaní neobvyklých postojů, neobvyklým myšlenkovým obsahem), jež mohou být max. střední intenzity (≤ 3 z 7) a jsou stabilní po dobu 6 měsíců (14). Návrat sociálních dovedností, trénink kognice, edukace o nemoci a psychosociální intervence je možné pozvolna aplikovat již od období redukce pozitivních příznaků, kdy na to má již pacient dostatečnou funkční kapacitu a snížení nedůvěry zlepšuje jeho spolupráci. Psychosociální intervence byly hlavním úkolem následné psychiatrické péče, která byla v minulosti pěstována především v psychiatrických nemocnicích, ale postupně se dostává do gesce denních stacionářů (DS) či nově vznikajících center duševního zdraví (CDZ). Výše

Tab. 4. Definice vysokého kardiometabolického rizika (upraveno podle (26))

- pacienti s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním (KVO)
- pacienti s diabetes mellitus
- pacienti s chronickým onemocněním ledvin
- pacienti s familiárním hypercholesterolemií
- pacienti s obezitou při BMI ≥ 35
- asymptomatictí jedinci, u kterých je vysoké nebo velmi vysoké ($\geq 5\%$) riziko kardiovaskulární příhody v příštích deseti letech (tzv. SCORE2 – viz u-prevent.com)
- pacienti se zvýšenými hodnotami izolovaných rizikových faktorů (celkový cholesterol: 8 mmol/l, LDL-cholesterol: 6 mmol/l, krevní tlak: 180/110 mm Hg a vyšší)

Tab. 3. Základní charakteristiky dlouhodobě pôsobících injekčních antipsychotik

Léčivo	Obvyklá jednorázová dávka (mg)	Interval dávkování (týdny)
Haloperidol-dekanoát	25–150	2–4
Zuklopentixol-dekanoát	100–400	2–4
Flupentixol-dekanoát	20–80	2–4
Flufenazin-dekanoát	12,5–75	2–5
Risperidon mikrosféry	25–50	2
Olanzapin-pamoát	150–405	2–4
Aripiprazol monohydrát	300–400	4
Paliperidon-palmitát	1 M 25–150	4
	3 M 175–525	12

uvedená definice symptomatické remise schizofrenie dovoluje přetrvávání některých příznaků střední intenzity, což znesnadňuje plnohodnotné zapojení pacientů do společnosti. Aby stav přešel do tzv. funkční remise (4 schod), která znamená kvalitní fungování pacienta ve společnosti i v zaměstnání či studiu je vhodné identifikovat důvody, které brání v přechodu pacienta na vyšší úroveň fungování (Obr. 1). Většina antipsychotik nemá dostatečný efekt na zlepšení kognitivních funkcí a k jejich úpravě se využívá kognitivní trénink. V nedávné síťové metaanalýze byla léčba lurasidonem a amisulpridem spojena s největším pozitivním efektem na kompozitní skóre kognice, ale mezi antipsychotiky nebyly významné rozdíly v sociální kognici a vizuální paměti (15).

Depresivní symptomatiku je vhodné řešit antidepresivy, psychoterapií, snížením nadměrných dávek antipsychotik zejména 1. generace, ECT či převedením na antipsychotika 2. generace. V recentní metaanalýze byly sulpirid, klozapin, amisulprid a olanzapin účinnější v redukci depresivních příznaků u nemocných během akutního relapsu schizofrenie než většina ostatních antipsychotik (6). Diferenciální diagnostika mezi depresí u schizofrenie a negativními příznaky je někdy obtížná. Podle autorů systematického přehledu má větší specifitu pro depresi u schizofrenie pokleslá nálada, suicidální myšlenky a pesimismus, naopak alogie a opoštění těla emotivita jsou spíše negativními příznaky; anhedonie, anergie a abulie jsou společné pro depresi i negativní symptomatiku (16).

Tab. 5. Relativní riziko vzniku metabolických poruch při léčbě antipsychotiky (27–28)

Riziko	Antipsychotika
Vysoké	klozapin
	olanzapin
	chlorpromazin
Střední	quetiapin
	risperidon
	paliperidon
	sertindol
	amisulprid
Nízké	lurasidon
	aripiprazol
	ziprasidon
	haloperidol
	kariiprazin
	brexipiprazol

Častěji než deprese se u pacientů se schizofrenií vyskytuje negativní symptomatika, kam patří pět kardinálních příznaků (v angličtině 5A), které jsou (sociální stažení/associality, ztráta vůle/abulie, ztráta potěšení/anhedonie, emoční oploštění/affective flatenning a zchudnutí řeči/alogia). Tyto příznaky mohou přetrvávat dlouhodobě a tvoří odolné jádro schizofrenie (17). Nejsilnější důkazy pro léčbu persistentních negativních příznaků jsou pro kariiprazin, který je parciálním agonistou D3 receptorů (18). Dále existují důkazy pro efekt nízkých dávek amisulpridu do 200 mg/d či olanzapinu 5 mg/d. Velká očekávání vzbuzuje parciální agonista TAAR1 receptoru a 5HT1A receptoru Ulotaront, který prošel úspěšně studiemi typu 2 a nyní běží studie typu 3 (19). Do komplexní léčby chronického onemocnění jakým je schizofrenie patří i sociální poradenství či tzv. case management, který řeší individualizovaně sociální (např. možnost nároků na sociální dávky, invalidní důchod) a pracovní situaci pacienta. V pracovní sféře jsou nápomocné programy podpůrného zaměstnávání pacientů, jako jsou např. kavárny na půl cesty či chráněné dílny. Pro osamostatnění pacientů je také přínosné chráněné bydlení. Dosažení plné a trvalé úzdravy, které by znamenalo plné kompetence srovnatelné se zdravými jedinci ve společnosti, zatím neumíme u většiny pacientů se schizofrenií dosáhnout, protože léčba schizofrenie je prozatím symptomatická nikoliv kauzální.

Kardiometabolické riziko u nemocných schizofrenií a možnosti jeho ovlivnění

Nemocní schizofrenií mají 2–3× vyšší riziko mortality ve srovnání s obecnou populací. Většinou jsou jeho příčinou přirozené příčiny jako kardiometabolická a respirační onemocnění. Pacienti se schizofrenií mají vrozenou dispozici k metabolickým, imunitním a endokrinním abnormalitám již v počátku onemocnění. Dalším důvodem jsou příznaky a projevy onemocnění (negativní příznaky, kognitivní příznaky, nedostatečný náhled, nespolečnost, chronický stres) a také nezdravý životní styl spojený s nedostatkem pohybu, špatným stravováním a kouře-

ním, případně abúzem alkoholu a drog. Problémem je snížená dostupnost zdravotní péče pro pacienty se závažnou duševní poruchou. Tito lidé jsou méně často vyšetřováni a léčeni pro tělesné obtíže než obecná populace, nezdědka jsou léčeni pro somatické poruchy až při ohrožení na životě (20). Dalším z rizikových faktorů je podávání psychofarmak – antipsychotik, stabilizátorů nálady a antidepresiv (v uvedeném pořadí) či jejich kombinací, z nichž řada má negativní vliv na tělesné zdraví pacientů (21). Nárůst hmotnosti pacienti považují za jeden z nejvíce obtěžujících nežádoucích účinků, což vede k vysazování medikace (22). Metabolické nežádoucí účinky také zvyšují náklady na zdravotní péči. Nejméně nákladná se ve studii ukázala léčba metabolicky šetrným lurasidonem (23).

Z uvedených důvodů je nutné monitorování tělesného zdraví pacientů se závažnými duševními poruchami (zvyšovaná morbidita a mortalita se týká vedle schizofrenie také bipolární poruchy a deprese). Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP obsahují kapitolu o sledování tělesného zdraví pacientů se závažnými duševními poruchami (24).

Současná doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) se zaměřují především na prevenci aterosklerotických KVO (ASKVO). Hlavní úsilí je přitom zaměřeno na identifikaci pacientů, kteří budou nejvíce profitovat z léčby rizikových faktorů. Čím vyšší je absolutní riziko, tím vyšší je profit z léčby rizikových faktorů, a tím nižší je počet pacientů, které je třeba léčit k zabránění jedné kardiovaskulární (KV) příhody v určitém časovém období. Hlavními kauzálními a modifikovatelnými faktory ASKVO jsou lipoproteiny (nejvýznamnější LDL cholesterol), vysoký krevní tlak, kouření cigaret a diabetes. Dalším významným rizikovým faktorem je obezita, která zvyšuje riziko KVO cestou hlavních obvyklých rizikových faktorů a jinými mechanismy. Kromě toho existují další rizikové faktory, modifikátory rizika a klinické situace přispívající ke zvýšení rizika. Ve výčtu specifických pacientských skupin, u kterých je kardiovaskulární riziko (KV) zvýšené, najdeme také pacienty s psychiatrickými onemocněními

mi. Doporučení si všímajú niekoľko dôležitých aspektů: KV riziko týchto pacientů je často zvýšeno v dôsledku vysokej prevalence rizikových faktorů (zejména kouření či abusu ďalších návykových látok, nízke pohybové aktivity, nevhodné diéty apod.), zvýšenej miery stresu, metabolických nežádoucích účinků psychofarmakoterapie a v neposlední rade v dôsledku nonadherence k doporučením. V dôsledku toho sa ASKVO vyskytujú u pacientů s psychiatrickou diagnózou približne o 10 let dříve než v bežnej populácii. I preto je management rizikových faktorů včeteň hypolipidemické farmakoterapie u týchto pacientů indikován (25, 26).

Doporučení pro léčbu rizikových faktorů jsou obecně založena na kategoriích KV rizika: nízké až středně závažné riziko, vysoké riziko a velmi vysoké riziko (Tab. 4).

Míru kardiovaskulárního rizika určujeme odhadem 10letého rizika (fatálního i nefatálního) KVO na základě rizikových faktorů, tzv. SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation). V současné době používáme nejnovější verzi SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) pro pacienty do 70 let věku, a SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) pro pacienty nad 70 let věku (25, 26).

Doporučení jsou uvedena jak pro zdravé dospělé všech věkových kategorií, tak pro pacienty s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetem. Ve všech věkových skupinách mohou být vodítkem pro rozhodnutí o léčbě modifikátory rizika, celoživotní riziko KVO, profit z léčby, komorbidita, křehkost pacientů a pacientovy preference. Pro rychlé stanovení kardiovaskulárního rizika pomocí SCORE2 lze využít webovou stránku u-prevent.com.

Základem jsou intervence týkající se zdravého životního stylu (pohyb, dietní opatření, stop kouření). Při nedostatečném efektu tohoto postupu je doporučen převod na metabolicky šetrné antipsychotikum (přehled viz Tab. 5).

Tělesné změny jsou pozorovány již u pacientů s první epizodou schizofrenie, tedy před začátkem léčby. Jedná se o imunitní, kardiometabolické a změny v ose hypofýza-hypotalamus-nadledviny. Psychotické poruchy tedy

zasahují do více systémů již na počátku onemocnění. Uvedené parametry mohou být příčinou nebo důsledkem dysfunkce CNS u psychózy nebo epifenomenem (28). Nadváha/obezita navíc může být nezávislým rizikovým faktorem pro difúzní mozkové změny a urychlovat stárnutí mozku pacientů s psychózou (29). U nemocných s první epizodou schizofrenie byl zjištěn vyšší mozkový věk ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Významnější byl nález u pacientů s vyšším BMI, přičemž navýšení tohoto parametru o jeden bod znamenalo urychlení stárnutí mozku o jeden měsíc v průběhu jednoho roku. To bylo spojeno s vyšším výskytem negativních příznaků a nižšími funkčními schopnostmi (30). Kritická je zejména doba prvního 1–2 roků léčby, kdy nemocní přiberou v průměru 10 kilogramů a prudce se zvyšuje jejich kardiometabolické riziko (2). Proto jsou nutné intervence již v postakutní fázi onemocnění. Pokud při léčbě antipsychotikem dojde k nárůstu hmotnosti, je doporučeno přikombinovat moderní metabolicky šetrné antipsychotikum (lurasidon nebo DRPA) a provést postupnou záměnu, případně ponechat nižší dávku původního léku (2). Podle recentní studie je nejvyšší riziko nárůstu hmotnosti a metabolických změn u pacientů s první epizodou schizofrenie, kteří mají nízké nebo normální BMI (Body Mass Index) na začátku léčby (31). U těchto nemocných tedy přichází v úvahu brzký převod na metabolicky šetrné antipsychotikum již v postakutní fázi onemocnění.

Závěr

Schizofrenie je chronické onemocnění a její léčbu si lze představit jako postupné zdolávání schodů, kdy každá úroveň schodiště představuje specifický léčebný cíl. Cílem léčby schizofrenie není pouze redukce pozitivních příznaků, jak tomu bylo v minulosti, ale dosažení funkční remise. Ne vždy jde projít pomyslným schodištěm s jedním antipsychotikem. K cíli lze dospět správně zvolenou sekvencí léčby, která bere v potaz nejenom sledování efektu léčby, ale i výskyt nežádoucích účinků a monitorování tělesného zdraví nemocných schizofrenií.

Literatura

1. Ustohal L, Kašpárek T. Léčba akutní epizody schizofrenie – aktualizace doporučených postupů. *Psychiatr.* 2023;27(1):35-39.
2. Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Available from: Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. 2022 <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/lecba-akutni-epizody-schizofrenie>.
3. Bak M, Weltens I, Bervoets C, et al. The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry.* 2019;57:78-100.
4. Veveřa J. Diazepam i.m. – nejčastěji užívaný, ale nevhodný lék ke zvládnutí akutní úzkosti, agitovanosti a agresivity. *Cesk Slov Neurol.* 2014;N 77/110 (6):760-764.
5. Kališová L, Kitzlerová E, Petr T. Používání omezovacích prostředků. In *Psychiatrická společnost ČLS JEP: Doporučené postupy psychiatrické péče 2021*. Available from: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/omezovaci-prostredky/pouzivani-omezovaci-prostredku>.
6. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, 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. *Lancet.* 2019;394(10202):939-951.
7. Sherwood M, Thornton AE, Honer WG. A meta-analysis of profile and time-course of symptom change in acute schizophrenia treated with atypical antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(3):357-66.
8. Češková E, Šilhán P, Kacířová I, et al. Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii. Available from: Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. 2018. <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/monitorovani-lecby-psychofarmaky/terapeuticke-monitorovani-leciv-v-psychiatrii>.
9. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, et al. 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.
10. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(9):789-96.
11. Klířová M., Novák T, Buday J. 2023 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). Available from: In *Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP*. 2023. <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/biologicke-metody/rtms>.
12. Buday J, Klířová M, Novák T. 2023 Elektrokonvulzivní terapie (EKT). Available from: Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. 2023. <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/biologicke-metody/ekt>.
13. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 14th ed. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons. 2021;956.
14. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):441-9.
15. Baldez DP, Biazus TB, Rabelo-da-Ponte FD, et al. The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;126:265-275.
16. Krynicki CR, Upthegrove R, Deakin JFW, et al. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(5):380-390.
17. Libiger J. Negativní symptomy: odolné jádro schizofrenie. *Psychiatrie* 2018;22(1):39-47.
18. Masopust J, Mohr P, Kopeček M. Antipsychotika v léčbě predominantních negativních příznaků schizofrenie: aktualizace doporučených postupů. *Psychiatrie.* 2020;24(1):40-43.
19. Achtyes ED, Hopkins SC, Dedic N, et al. Ulotaront: review of preliminary evidence for the efficacy and safety of a TAAR1

- agonist in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(7):1543-1556.
20. Mitchell AJ, Lord O, Malone D. Differences in the prescribing of medication for physical disorders in individuals with v. without mental illness: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2012;201:435-443.
21. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14:119-136.
22. Achtyes E, Simmons A, Skabevic A, et al. Patient preferences concerning the efficacy and side-effect profile of schizophrenia medications: a survey of patients living with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):292.
23. Kearns B, Cooper K, Cantrell A, et al. Schizophrenia Treatment with Second-Generation Antipsychotics: A Multi-Country Comparison of the Costs of Cardiovascular and Metabolic Adverse Events and Weight Gain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:125-137.
24. Masopust J, Kopeček M, Blaha V. Sledování tělesného zdraví u pacientů závažnými neorganickými duševními poruchami (psychózy, bipolární porucha, depresivní porucha). Available from: Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. 2023. <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>.
25. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
26. Vrablík M, Cífková R, Tuka V, et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa*. 2022;64(2):165-211.
27. Abosi O, Lopes S, Schmitz S, et al. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018; 36(1):/j/hmbci.2018.36.issue-1/hmbci-2017-0065/hmbci-2017-0065.xml.
28. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:64-77.
29. Kolenic M, Franke K, Hlinka J, et al. Obesity, dyslipidemia and brain age in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res* 2018;99:151-158.
30. McWhinney S, Kolenic M, Franke K, et al. Obesity as a Risk Factor for Accelerated Brain Ageing in First-Episode Psychosis-A Longitudinal Study. *Schizophr Bull*. 2021;47(6):1772-1781.
31. Vochoskova K, McWhinney SR, Fialova M, et al. Weight and metabolic changes in early psychosis-association with daily quantification of medication exposure during the first hospitalization. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;148(3):265-276.

Článek je převzatý z:
Psychiatr. praxi. 2023;24(3):140-147

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.
Národní ústav duševního zdraví, Klecany
miloslav.kopecek@nudz.cz