

ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP

60. metodický list racionálnej farmakoterapie

Racionálna liečba antipsychotikami

1 Úvod

V skupine psychofarmák s označením **antipsychotiká** (starší názov neuroleptiká) je vývoj od 50. rokov 20. storočia vedený snahou o zlepšenie bezpečnostných parametrov pri súčasnom zachovaní, resp. rozšírení spektra antipsychotického účinku. Termín **antipsychotiká (AP)** vystihuje hlavný očakávaný účinok – priaznivé ovplyvnenie porúch integrácie psychických funkcií a procesov (**antipsychotický efekt**). AP preto predstavujú základ farmakoterapie psychotických porúch.

Predkladané **klinické odporúčania** predstavujú aktuálizáciu predchádzajúceho odborného usmernenia (Metodický list 31/2003). Pribudli nové hodnotenia účinnosti a bezpečnosti, rozšírenia indikácií AP a zavedenie nových liečív, resp. nových liekových foriem AP. Ako zdroje hodnotenia efektu a bezpečnosti sme použili aktuálne systematické prehľadové práce a metaanalýzy uverejnené v časopisoch s impakтом faktorom minimálne 2. Porovnali sme algoritmy uvedené v aktuálnych národných a medzinárodných odporúčaniach. *Odporúčania sú určené predovšetkým psychiatrom. Obsahujú odkazy na všetky v súčasnosti aktuálne liečebné postupy, avšak ich ľažisko je vzhľadom na charakter a poslanie metodických listov v oblasti racionálnej farmakoterapie. Odporúčania pre nepsyhiatrov sú uvedené v kapitole diagnostiky, aj liečby psychóz. K jednotlivých klinickým odporúčaniam uvádzame EBM úroveň (angl. level) dôkazu [A, B, C], prípadne EBM stupeň (angl. grade) dôkazu [1, 2].*

1.1 Psychóza – vymedzenie pojmu

Pojem **psychóza** je popisný. Vyjadruje hĺbkou psychickej poruchy bez ohľadu na jej pôvod (príčinu). Ide o **najťažšiu** psychickú poruchu. Pacient má zmenený vzťah k realite. Dôvodom je *narušené vnímanie a/alebo prežívanie a/alebo narušená interpretácia reality*. Stav môže byť spojený s celkovou dezintegráciou psychických funkcií a procesov. Kritický náhľad na poruchu chýba alebo je neúplný. Vonkajšími prejavmi sú zmeny v správaní a obmedzenia v každodennom fungovaní, v komunikácii a medziľudských vzťahoch. S psychotic-

kým stavom sú spojené významné právne súvislosti, napr. zmena právnej spôsobilosti, trestná zodpovednosť a pod.

V **patoziologii** psychóz sa predpokladajú poruchy dopamínovej neurotransmisie v mezolimbických (zvýšenie) a mezokortikálnych (zniženie) okruhoch. Môže ísť o priamu zmenu uvoľňovania dopamínu, zmenu na úrovni postsynaptických dopamínových receptorov, ale aj o dôsledok porúch iných neurotransmitterových systémov, napr. serotoninergického, glutamátergického.

1.2 Diagnostika psychotických stavov

Kvalifikovaná diagnostika a diferenciálna diagnostika psychotického stavu patria do kompetencie psychiatra. Základom diagnostiky je **klinické psychiatricke vyšetrenie** zamerané na identifikáciu psychotických a ďalších, už patognomických príznakov (napr. pre schizofréniu, afektívnu poruchu, kvalitatívnu poruchu vedomia, demenciu a pod.). Následná **psychopathologická analýza** je prostriedkom na hľadanie súvislostí medzi jednotlivými príznakmi (identifikácia primárneho osového syndrómu), ďalej na hodnotenie závažnosti príznakov, na prítomnosť rizikových príznakov a na stupeň obmedzenia v jednotlivých oblastiach fungovania. Významnou súčasťou vyšetrenia je dôkladná **anamnéza** (vrátane heteroanamnézy). Vek, pohlavie, okolnosti vzniku, rýchlosť rozvoja a dĺžka trvania príznakov, ich variabilita, systemizácia, postoj pacienta k príznakom tvoria dôležité východiská pri diagnostike a diferenciálnej diagnostike psychotických porúch. Štandardnou súčasťou diagnostiky je psychodiagnostické vyšetrenie. **Doplňujúce** laboratórne, prístrojové, klinické vyšetrenia (napr. neurologické, interné a pod.) vyberáme cielene. Poskytujú nám údaje potrebné pri výbere AP pre individuálneho pacienta. Predovšetkým sú však zamerané na **vylúčenie exogénej príčiny** psychotického stavu, napr. cerebrálnej alebo inej telesnej, toxickej, farmakogénnej. V tab. 1.2 uvádzame stručný prehľad porúch s psychotickými, resp. potenciálnymi psychotickými príznakmi v poradí, v akom sú zaradené v MKCH-10. V prípade exogénej príčiny je v **liečbe** rozhodujúce ovplyvnenie tejto príčiny a liečba **AP** je skôr **symptoma-**

tická. Jej dĺžka závisí od pretrvávajúceho psychotogénneho potenciálu primárnej príčiny (cerebrálnej, extracebrálnej). **Psychózy z diagnostických okruhov F20-29, F30-33 tvoria primárne indikácie antipsychotík pre všetky fázy liečby.**

Tab. 1.2 Prehľad psychických porúch s psychotickými prejavmi podľa MKCH-10

Organické a symptomatické psychické poruchy: F00-F06
Demencie *
Delirium /mrákontný stav nezavinený alkoholom alebo psychoaktívnymi látkami
Organická halucinóza
Organická katatónna porucha
Organická porucha s bludmi
Poruchy psychiky a správania zapríčinené užitím (užívaním) psychoaktívnych látok: F10-F19
Abstinenciálny syndróm s delíriom
Psychotické poruchy
Reziduálna neskoro nastupujúca psychotická porucha
Schizofrénia a iné psychotické poruchy: F20-F29
Schizofrénia
Schizotypová porucha*
Pretrvávajúce poruchy s bludmi
Akúme a prechodné psychotické poruchy
Indukovaná porucha s bludmi
Schizoafektívne poruchy
Iné neorganické a nešpecifikované psychotické poruchy
Afektívne poruchy: F30-F33
Manická epizóda bez a s psychotickými príznakmi
Bipolárna afektívna porucha, terajšia fáza manická
Bipolárna afektívna porucha, terajšia fáza hlbokej depresie a depresie s psychotickými príznakmi
Depresívna epizóda a recidivujúca depresívna porucha tiažkého stupňa a depresie s psychotickými príznakmi
Poruchy osobnosti*
Paranooidná
Hrančiná – emočne nestabilná

* psychická porucha s potenciálom psychotických príznakov

2 Rozdelenie a základná klinicko-farmakologická charakteristika AP

Rozdelenie AP podľa chemickej štruktúry nemá praktický význam. Všeobecne prijaté a klinicky relevantné je súčasné **generačné** rozdelenie AP. Zaraduje ich do dvoch hlavných skupín: AP prvej generácie (**AP1G**, označované aj ako *klasicke*) a AP druhej generácie (**AP2G** alebo *atypické*). U AP1G je stále aktuálne Lambertovo rozdelenie na bazálne (nízkopotentné) a incizívne (vysokopotentné), ktoré vyjadruje potenciú AP blokovat' postsynaptické dopamínové receptory.

AP2G môžeme z hľadiska receptorovej afinitu rozdeliť na selektívne **antagonisty dopamínových** receptorov (skupina substituovaných benzimidov), na antagonisty **serotonin/dopamínových** receptorov, skratka **SDA** (skupina benzisoxazolov) a **multireceptorové** látky, skratka **MARTA** (skupina dibenzodiazepínov). Novou skupinou sú **dualisty dopamínových D2/D3 a antagonisty serotoninových S2 receptorov**. Zástupcom je zatial difenylbutylpiperazin aripiprazol. Dualistický účinok znamená, že aripiprazol pôsobí agonisticky na presynaptické a antagonisticky na postsynaptické D2 receptory. Používa sa aj označenie **parciálny funkčný agonista D2 receptorov**, čo znamená, že typ afinitu závisí od stupňa dopamínovej aktivity.

Odlišnosti v profile receptorovej afinity v hlavných skupinách AP zodpovedajú za rozdiely v spektri terapeutického účinku a nežiaducích účinkov (NÚ).

Typickou vlastnosťou **AP1G** je ich antidopamínové pôsobenie. Sprostredkuje antipsychotický a čiastočne aj

nešpecifický pacifikačný efekt, zodpovedá za niektoré NÚ, predovšetkým extrapyramídové a endokrinné. **AP2G** dosahujú žiaduce parametre bezpečnosti a účinnosti vďaka **selektivite** antidopamínového pôsobenia (extrastriatálne), ďalej **nepriamou moduláciou** dopamínergického systému prostredníctvom sérotonínových, glutamátových a cholecystokinínových receptorov. Hlavné klinické charakteristiky skupín uvádzame v tab. 2.1, 2.2 a 2.3.

Tab. 2.1 Charakteristika bazálnych AP1G (modifikácia podľa Kořínského, 2006)

Najstaršia skupina AP, celkový pokles klinického použitia (preferenčne v pacifikačnej indikácii)
Nízka potencia miligramovej (antipsychotickej) účinnosti, účinok sedatívny/nešpecificky pacifikačný*, anxiolytický, antiemetický, hypotermický,
Od dávky závislé riziko extrapyramídových NÚ, menší depresogenný potenciál
Vysie riziko kardiovaskulárnych, anticholinergických NÚ

* registrovaná indikácia - vybrané prípravky

Tab. 2.2 Charakteristika incizívnych AP1G (modifikácia podľa Kořínského, 2006)

Vysoká potencia miligramovej (antipsychotickej) účinnosti: vyššie dávky na tzv. pozitívne, nižšie dávky efekt aj na tzv. negatívne príznaky schizofrénie
Spoľahlivý nešpecifický pacifikačný efekt*
Od dávky závislé riziko extrapyramídových nežiaducích NÚ a dôsledkov hyperprolaktinémie
Riziko predĺženie QTc (i.v. aplikácia)
Dostupné v rôznych liekových formách, vrátane depotnej

* registrovaná indikácia – vybrané prípravky

Tab. 2.3 Charakteristika atypických AP2G (modifikácia podľa Kořínského, 2006)

Sú zastúpené staršie aj novšie látky
Súčasťou sú podskupiny AP s odlišným mechanizmom účinku, s odlišnou miligramovou antipsychotickou účinnosťou
Existujú rozdiely medzi podskupinami v spektre klinického účinku: antipsychotického (na pozitívne aj negatívne príznaky), anxiolytického, antimaničkého, antidepresívneho, antiagresívneho účinku, priaživného vplyvu na kognitívne funkcie
Je nízke riziko extrapyramídových NÚ
Existujú rozdiely medzi podskupinami v spektre NÚ: zvýšenie hmotnosti, metabolický syndróm, hyperprolaktinémia, sexuálne NÚ, sedácia, predĺženie QTc, hemotoxicita, zníženie prahu pre paroxyzmy
Sú dostupné v rôznych liekových formách vrátane depotnej

3 Liečba antipsychotikami

3.1 Indikácie a kontraindikácie AP

Indikácie pre liečbu AP sú psychotické poruchy uvedené v tab. 1.2. Primárnu a adekvátnu na úrovni EMB dokumentovanou indikáciu AP vo všetkých fázach liečby je **schizofrénia**. AP tvoria základ farmakoterapie psychotických porúch nielen celého spektra porúch z jej okruhu, ale aj afektívnych porúch s psychotickými príznakmi a ďalších porúch s psychotickými príznakmi rôznej etiologie. Indikácia niektorých AP2G v liečbe bipolárnej afektívnej porúchy súvisí ich **tymostabilizačnými** (antimaničkými a antidepresívnymi) a tymoprofilaktickými účinkami.

Nešpecifický, pacifikačný účinok AP sa využíva na zvládnutie stavov nepokoja, agresie rôznej etiologie, napríklad pri kvalitatívnych porúchách vedomia (delíriá) a pri demenciách. Najčastejšie sa na pacifikáciu používa **tiaprid**. Dôvodom sú výhodné farmakokinetické aj bez-

tická. Jej dĺžka závisí od pretrvávajúceho psychotogénneho potenciálu primárnej príčiny (cerebrálnej, extracebrálnej). **Psychózy z diagnostických okruhov F20-29, F30-33 tvoria primárne indikácie antipsychotík pre všetky fázy liečby.**

Tab. 1.2 Prehľad psychických porúch s psychotickými prejavmi podľa MKCH-10

Organické a symptomatické psychické poruchy: F00-F06
Demencie *
Delirium /mrákontný stav nezavinený alkoholom alebo psychoaktívnymi látkami
Organická halucinóza
Organická katatónna porucha
Organická porucha s bludmi
Poruchy psychiky a správania zapríčinené užitím (užívaním) psychoaktívnych látok: F10-F19
Abstinencný syndróm s deliriom
Psychotické poruchy
Reziduálna neskoro nastupujúca psychotická porucha
Schizofrénia a iné psychotické poruchy: F20-F29
Schizofrénia
Schizotypová porucha*
Pretrvávajúce poruchy s bludmi
Akútne a prechodné psychotické poruchy
Indukovaná porucha s bludmi
Schizoafektívne poruchy
Iné neorganické a nešpecifikované psychotické poruchy
Afektívne poruchy: F30-F33
Manická epizóda bez a s psychotickými príznakmi
Bipolárna afektívna porucha, terajšia fáza manická
Bipolárna afektívna porucha, terajšia fáza hlbokej depresie a depresie s psychotickými príznakmi
Depresívna epizóda a recidivujúca depresívna porucha tiažkého stupňa a depresie s psychotickými príznakmi
Poruchy osobnosti*
Paranojdňá
Hraničná – emočne nestabilná

* psychická porucha s potenciálom psychotických príznakov

2 Rozdelenie a základná klinicko-farmakologická charakteristika AP

Rozdelenie AP podľa chemickej štruktúry nemá praktický význam. Všeobecne prijaté a klinicky relevantné je súčasné **generačné** rozdelenie AP. Zaraduje ich do dvoch hlavných skupín: AP prvej generácie (**AP1G**, označované aj ako *klasicke*) a AP druhej generácie (**AP2G** alebo *atypické*). U AP1G je stále aktuálne Lambertovo rozdelenie na bazálne (nízkopotentné) a incizívne (vysokopotentné), ktoré vyjadruje potenciú AP blokovat' postsynaptické dopamínové receptory.

AP2G môžeme z hľadiska receptorovej afinitu rozdeliť na selektívne **antagonisty dopamínových** receptorov (skupina substituovaných benzimidov), na antagonisty **serotonín/dopamínových** receptorov, skratka **SDA** (skupina benzisoxazolov) a **multireceptorové** látky, skratka **MARTA** (skupina dibenzodiazepínov). Novou skupinou sú **dualisty dopamínových D2/D3 a antagonisty serotonínových S2 receptorov**. Zástupcom je zatiaľ difenylbutylpiperazin aripiprazol. Dualistickej účinku znamená, že aripiprazol pôsobí agonisticky na presynaptické a antagonisticky na postsynaptické D2 receptory. Používa sa aj označenie **parciálny funkčný agonista D2 receptorov**, čo znamená, že typ afinitu závisí od stupňa dopamínovej aktivity.

Odlišnosti v profile receptorovej afinity v hlavných skupinách AP zodpovedajú za rozdiely v spektri terapeutického účinku a nežiaducích účinkov (NÚ).

Typickou vlastnosťou **AP1G** je ich antidopamínové pôsobenie. Sprostredkuje antipsychotický a čiastočne aj

nešpecifický pacifikačný efekt, zodpovedá za niektoré NÚ, predovšetkým extrapyramídové a endokrinné. **AP2G** dosahujú žiaduce parametre bezpečnosti a účinnosti vďaka **selektivite** antidopamínového pôsobenia (extrastriatálne), ďalej **nepriamou moduláciou** dopamínergického systému prostredníctvom sérotonínových, glutamátových a cholecystokinínových receptorov. Hlavné klinické charakteristiky skupín uvádzame v tab. 2.1, 2.2 a 2.3.

Tab. 2.1 Charakteristika bazálnych AP1G (modifikácia podľa Kořínského, 2006)

Najstaršia skupina AP, celkový pokles klinického použitia (preferenčne v pacifikačnej indikácii)
Nízka potencia miligramovej (antipsychotickej) účinnosti, účinok sedatívny/nešpecificky pacifikačný*, anxiolytický, antiemetický, hypotermický,
Od dávky závislé riziko extrapyramídových NÚ, menší depresogénny potenciál
Vysíce riziko kardiovaskulárnych, anticholinergických NÚ

* registrovaná indikácia - vybrané prípravky

Tab. 2.2 Charakteristika incizívnych AP1G (modifikácia podľa Kořínského, 2006)

Vysoká potencia miligramovej (antipsychotickej) účinnosti: vyššie dávky na tzv. pozitívne, nižšie dávky efekt aj na tzv. negatívne príznaky schizofrénie
Spoľahlivý nešpecifický pacifikačný efekt*
Od dávky závislé riziko extrapyramídových nežiaducích NÚ a dôsledkov hyperprolaktinémie
Riziko predĺženie QTc (i.v. aplikácia)
Dostupné v rôznych liekových formách, vrátane depotnej

* registrovaná indikácia – vybrané prípravky

Tab. 2.3 Charakteristika atypických AP2G (modifikácia podľa Kořínského, 2006)

Sú zastúpené staršie aj novšie látky
Súčasťou sú podskupiny AP s odlišným mechanizmom účinku, s odlišnou miligramovou antipsychotickou účinnosťou
Existujú rozdiely medzi podskupinami v spektre klinického účinku: antipsychotického (na pozitívne aj negatívne príznaky), anxiolytického, antimanickejho, antidepresívneho, antiagresívneho účinku, priaživného vplyvu na kognitívne funkcie
Je nízke riziko extrapyramídových NÚ
Existujú rozdiely medzi podskupinami v spektre NÚ: zvýšenie hmotnosti, metabolický syndróm, hyperprolaktinémia, sexuálne NÚ, sedácia, predĺženie QTc, hemotoxicita, zníženie prahu pre paroxyzmy
Sú dostupné v rôznych liekových formách vrátane depotnej

3 Liečba antipsychotikami

3.1 Indikácie a kontraindikácie AP

Indikácie pre liečbu AP sú psychotické poruchy uvedené v tab. 1.2. Primárnu a adekvátnu na úrovni EMB dokumentovanou indikáciu AP vo všetkých fázach liečby je **schizofrénia**. AP tvoria základ farmakoterapie psychotických porúch nielen celého spektra porúch z jej okruhu, ale aj afektívnych porúch s psychotickými príznakmi a ďalších porúch s psychotickými príznakmi rôznej etiologie. Indikácia niektorých AP2G v liečbe bipolárnej afektívnej porúchy súvisí ich **tymostabilizačnými** (antimanickejmi a antidepresívnymi) a tymoprofilaktickými účinkami.

Nešpecifický, pacifikačný účinok AP sa využíva na zvládnutie stavov nepokoja, agresie rôznej etiologie, napríklad pri kvalitatívnych porúchách vedomia (delíria) a pri demenciách. Najčastejšie sa na pacifikáciu používa **tiaprid**. Dôvodom sú výhodné farmakokinetické aj bez-

pečnosné parametre. Nemá registrované použitie v liečbe schizofrénie, ani iných primárnych psychóz. Dôvodom je nízka antipsychotická účinnosť.

Nešpecifický sedatívny/anxiolytický, hypnotický účinok je najčastejším „off-label“ využitím AP.

Absolútnymi kontraindikáciami AP sú stavy intoxikácie alkoholom a látkami s centrálnym tlmivým účinkom. **Relativnými** kontraindikáciami sú chronické obličkové a pečeňové poruchy, poruchy krvotvorby, kardiale poruchy (prevodové, arytmie), parkinsonský syndróm (nefarmakogénny), malígny neuroleptický syndróm v anamnéze, príznaky tardiívnej dyskinézy, demencia s Lewyho telieskami, detský vek 5 – 12 rokov (pozri kapitolu 5.2), vyšší vek (pozri kapitolu 5.1), ľachavosť a dojčenie (pozri kapitolu 5.3). Pre liečbu AP s anticholinergickými účinkami patria k relativným kontraindikáciám glaukom s uzavretým uhlom a hypertrofia prostaty.

3.2 Bezpečnosť a znášanlivosť liečby AP

Antipsychotiká patria k bezpečným farmakám s **vysokým terapeutickým indexom**. Letálne dôsledky intoxikácie sú zriedkavé. Nižší terapeutický index majú bazálne AP v porovnaní s incizívnymi a atypickými. Hodnota indexu väčšiny incizívnych AP je okolo 1000.

NÚ sa pri liečbe AP1G aj AP2G vyskytujú často, popisujú sa cca u 40 – 70 % pacientov [A]. Ide o predikovateľné a s mechanizmom účinku súvisiace NÚ – **A-typu**. Najčastejšie postihujú CNS, kardiovaskulárny, vegetatívny a endokrinný systém. **Včasné NÚ** sú obvykle závislé od dávky. Z hľadiska úpravy a ovplyvniteľnosti ide prevažne o **reverzibilné NÚ**. Nežiaduce účinky **B-typu – ne-predikovateľné** sa vyskytujú veľmi zriedka (menej ako 1 % liečených pacientov). **K závažným zriedkavým NÚ** patriap. *malígny neuroleptický syndróm (MNS)*, *agranulocytóza*, *post-injekčný syndróm*.

AP2G splnili očakávania vyššej bezpečnosti z hľadiska rizík extrapyramídových NÚ [A]. **Z týchto dôvodov sa AP2G (s výnimkou klozapínu) stali liekmi prvého výberu** [A], a to aj v prípade novovznikutej psychotickej epizódy (vrátane prípadov, keď nie je možné vylúčiť toxicú alebo psychogénnu psychózu). Rovnako aj v prípadoch komorbidity psychózy a závislosti od návykových látok.

Relatívne rozdiely v profile a frekvencii vzniku NÚ AP1G a AP2G uvádzame v tab. 3.2.1.

Zvýšenú pozornosť je potrebné venovať **častým a menej častým klinicky relevantným NÚ A-typu** (napr. meta-

bolickému syndrómu, zvýšeniu hmotnosti, zníženiu prahu pre epi paroxyzmy), ale aj **NÚ B-typu** (hemotoxicita, post-injekčný syndróm). Potvrdené zvýšené riziko rozvoja **metabolického syndrómu** a **zvýšenia hmotnosti** (ako nezávislého faktora) pri liečbe olanzapínom a klozapínom (EMB sila dôkazu na úrovni C) viedlo k zaradeniu komplexu vyšetrení monitorujúcich toto riziko. V odporúčaniach pri liečbe AP je monitoring formulovaný všeobecnejšie (tab. 3.2.2).

Od roku 2012 je možné využívať na predikciu rizika vzniku metabolického syndrómu ABSI (A Body Shape Index). Zohľadňuje nielen výšku a BMI, ale aj obvod pása (OP). $ABSI = OP/BMI^{2/3} \times \text{výška v cm}^{1/2}$.

V tab. 3.2.3 uvádzame **špeciálne upozornenia pri liečbe AP**. Týkajú sa rizika vzniku NÚ pre vybrané skupiny pacientov špecifické z hľadiska veku, pohlavia a/alebo fyziologického, resp. patologického telesného stavu. Majú podstatný význam pri výbere AP pre individuálneho pacienta.

Na **povinný monitoring** je viazané použitie AP, ktoré majú preukázateľne významný terapeutický efekt, ale pri liečbe sa vyskytli závažné, aj keď zriedkavé NÚ typu B. Klozapín má reguláciu použitia v treťom a ďalšom kroku liečby z dôvodu rizika hemotoxicity. Na toto riziko je zamerný **monitoring povinný pri liečbe klozapínom** (tab. 3.2.4). Z dôvodu monitorovania zriedkavého, ale závažného **post-injekčného syndrómu** (včasné kvantitatívne a kvalitatívne poruchy vedomia, poruchy motoriky a rovnováhy) je liečba injekčnou formou olanzapínu s predĺženým účinkom viazaná na osobitné podmienky administrácie (v SR aj na indikačné obmedzenie).

Tab. 3.2.2 Doporučené monitorovanie pri liečbe antipsychotikami* (modifikácia podľa Gaspera, 2006)

Vyšetrenie	Vstupné	Po mesiaci	Po 2 mes.	Štvrtročne	Ročne
Anamnéza	x				x
Hmotnosť – BMI	x	x	x	x	x
Obvod pása	x	x	x	x	x
Tlak krvi	x	x	x	x	x
EKG (QTc)	x				x
Glykémia nalačno	x			x	x
Lipidový profil	x			x	x
KO	x				x
Hepatálne testy	x				x

* najvyššie riziko metabolického syndrómu: olanzapín, klozapín, stredný stupeň rizika: kvetiapín, bazálne AP1G, najnižší stupeň rizika: aripiprazol, sertindol, ziprazidón, incizívne AP1G

Tab. 3.2.1 Relatívne rozdiely v profile NÚ AP (modifikácia podľa Kopečka, 2012)

AP	EPS	Antichol	Útlm	↑ Hmotnosť*	↓ TK	↑ PRL	QTc	Epi	Sex. dysf.
Levopromazín	+	+++	+++	++	++	++	++	0	+++
Haloperidol	+++	0	+	+	+	+++	+	+	+++
Azenapín	+	+	++	++	++	+	0	0	+
Paliperidón	+	0	+	+	+	++	+	0	+
Risperidón	+	0	+	++	+	+++	+	0	++
Sertindol	0	0	0	0	+	+	++	0	++
Ziprazidón	0	0	0	0	+	+	++	0	+
Klozapín	0	+++	+++	+++	+++	0	0	++	+
Kvetiapín	0	+	++	++	++	0	0	0	+
Olanzapín	0	+	++	+++	+	+	0	0	+
Zotepín	+	+	+++	+++	+	++	+	++	+
Loxapín	+	0	+++	++	++	+	0	0	+
Amisulprid	+	0	0	+	0	+++	0	0	++
Sulpírid	+	0	0	+	0	+++	0	0	+
Tiaprid	+	0	+	0	+	+	+	0	+
Aripiprazol	0	0	+	0	+	0	0	+	+

Antichol = anticholinergický

Tab. 3.2.3 Špeciálne upozornenia pri liečbe AP (modifikácia podľa Kořínského, 2006)

Skupina	Riziko	Antipsychotikum
Detský, dorastový vek Ženy v menopauze	Hyperprolaktinémia	Sulpírid, amisulpríd, risperidón, incizívne AP1G
Starší vek Parkinsonský sy. nefarmakogenný	extrapyramídové NÚ	Incizívne AP1G, vyššie dávky AP2G
Starší vek- demencia	NCMP	AP2G
Kardiopatie – poruchy prevodu, poruchy rytmu	arytmogenný NÚ*	Klozapín, ziprazidón, sertindol
Ochorenie dýchacích ciest	bronchospazmus	Loxapín
Epilepsia	zniženie záchvatového prahu	Klozapín, bazálne AP1G, zotepín
Poruchy krvotvorby	hemotoxický NÚ	Klozapín, bazálne AP1G
DM, obezita	zmena účinnosti antidiabetik zvýšenie hmotnosti	Olanzapín, klozapín, kvetiapín, bazálne AP1G
Gravidita/laktácia	len vybrané indikácie	Pozri kapitolu 5.3.

* zvýšené pri i.v. podaní, ďalej v kombinácii s liekmi predĺžujúcimi QTc a liekmi spôsobujúcimi hypokalémiu

Tab. 3.2.4 Odporúčaný postup monitoringu hemotoxickej rizika pri liečbe klozapínom (modifikácia podľa Gaspera, 2006)

Situácia	Hematologické hodnoty leukocytov (Le) a neutrofilov (Ne)	Frekvencia kontrol leukocytov (Le) a neutrofilov (Ne)
V úvode liečby	Le \geq 3500 / mm ³ Ne \geq 2000 / mm ³	Týždenne raz po dobu 24 týždňov
6 – 12 mesiac liečby	Le \geq 3500 / mm ³ Ne \geq 2000 / mm ³	Každá dva týždne po dobu 6 mesiacov
12 mesiacov liečby a viac	Le \geq 3500 / mm ³ Ne \geq 2000 / mm ³	Každé 4 týždne
Pokles hodnôt Le, Ne	3 týždne po sebe Le \geq 3000/mm ³ 3 týždne po sebe Ne \geq 1500/mm ³	Opakovať vyšetrenie V prípade pretrvávania poklesu kontrola dvakrát týždenne
Mierna leuko/ neutrocytopénia	Le \geq 3000/mm ³ Ne \geq 1500/mm ³	Pri hodnotách Le 3000/mm ³ , Ne 2000/mm ³ kontroly v predchádzajúcej frekvencii
Stredne závažná leuko/ neutrocytopénia	Le \geq 2000 / mm ³ Ne \geq 1000 / mm ³	Prerušenie liečby klozapínom Denná kontrola KO, až kým Le \geq 3500/mm ³ , Ne \geq 2000/mm ³ Znovunasadenie liečby Týždenne raz kontrola KO po dobu 1 roka, potom pôvodná schéma kontrol
Závažná leuko/ neutrocytopénia	Le \leq 2000 / mm ³ Ne \leq 1000 / mm ³	Trvalé vysadenie klozapínu Denne kontrola KO minimálne 4 týždne, až kým hodnoty Le \geq 3000/mm ³ a Ne \geq 1500/mm ³ Kontrola dvakrát týždenne, až kým hodnoty Le \geq 3500/mm ³ a Ne \geq 2000/mm ³ , potom raz týždenne
Agranulo- cytóza	Ne \leq 500 / mm ³	Trvalé vysadenie klozapínu Denne kontrola KO minimálne 4 týždne, až kým hodnoty Le \geq 3000/mm ³ a Ne \geq 1500/mm ³ Kontrola dvakrát týždenne, až kým hodnoty Le \geq 3500/mm ³ a Ne \geq 2000/mm ³ , potom raz týždenne

3.3 Interakcie AP

Farmakodynamické interakcie sú charakteristické skôr pre bazálne AP1G a pre skupinu MARTA z AP2G.

Rizikové kombinácie sú súčasťou kontraindikácií resp. upozornení na potrebu monitorovať rizikové NÚ (tab. 3.2.5). Z hľadiska možností kombinácií s inými psychofarmakami má najviac obmedzení klozapín, najmenej benzamidy. Z psychotropnej komedikácie zvýšenú opatrnosť a monitoring NÚ vyžaduje sprievodná liečba karbamazepínom alebo niektorými AD – inhibitormi CYP 450 3A4, 2D6 a 1A2, ktorých substraťmi je väčšina AP.

4 Liečba schizofrénie a psychóz z okruhu schizofrénie (F20-29)

4.1 Všeobecné zásady liečby, výber a dávkovanie AP

Od roku 1999 Svetová psychiatrická spoločnosť (WPA) ako aj medzinárodné odporúčania (WPA 2002, NICE 2002, APA 2004, WFBP 2013, CANMAT 2013) **uvádzajú AP2G ako lieky prvej voľby v liečbe psychóz z okruhu schizofrénie** [1]. Aj keď v celkovom ovplyvnení príznakov boli AP1G a 2G porovnatelné (60%), AP2G preukázali komplexnejšiu účinnosť (účinnosť nielen na pozitívne, ale aj na depresívne, negatívne a čiastočne aj na kognitívne príznaky) a lepšiu znášanlivosť (nižší výskyt EPS hlavne tardívnych dyskinéz), čo v dlhodobej liečbe prináša aj lepšiu adherenciu. V profile účinku, ako aj v profile NÚ jednotlivých AP2G sú tiež významné rozdiely, preto je správne prispôsobiť voľbu konkrétneho AP príznakom a individuálnej citlivosti konkrétneho pacienta. Pri výbere rozhodujeme nielen z hľadiska akútnej, krátkodobej účinnosti, ale aj ohľadom na dlhodobú účinnosť, dobrú znášanlivosť a subjektívne prežívanie liečby, čo sú predpoklady dlhodobého zotrvenia na liečbe.

Pri liečbe AP rešpektujeme tieto zásady:

1. Základným predpokladom je správna diagnóza a jej opakovane overenie v prípade nedostatočného efektu liečby.
2. V akútnej fáze pri voľbe konkrétnej antipsychotickej liečby vychádzame z klinického stavu pacienta (psychického aj somatického) a volíme konkrétnie antipsychotikum pomocou pragmatických kritérií (obrázok 1).
3. Pacienta a/alebo najbližších príbuzných informujeme o antipsychotickej liečbe, o NÚ a predpokladanej dĺžke liečby a ideálne spoločne o nej rozhodujeme.
4. Uprednostňujeme monoterapiu. Keď to dovoľuje klinický stav, liečbu začíname najnizšími účinnými dávkami a dávku postupne titrujeme podľa tolerancie a účinnosti. Preferujeme nízke a stredné dávkovanie, takéto dávky sú zvyčajne dostatočné a vyhneme sa nimi EPS (tab. 4.1.1). Pri liečbe kvetiapínom a ziprasidónom sa doporučuje vyššie dávkovanie, ktoré sa pri týchto AP dá dosiahnuť pomerne rýchlo. Nástup účinku antipsychotickej liečby je po jednom až dvoch týždňoch. Terapiu treba prispôsobiť klinickému obrazu, výskytu nežiaducich účinkov, ale vzhľadom na dlhý polčas vylučovania AP sa terapia nemá často meniť. Platí to hlavne pre aripiprazol, ktorý má polčas vylučovania podstatne dlhší ako ostatné AP.
5. Účinnosť liečby hodnotíme po minimálne 2 – 3 týždňoch terapeutickou dávkou AP. Skôr meníme len v prípade NÚ, ktoré nie sú riešiteľné redukciou dávok alebo komedikáciou.
6. V prípade nedostatočného efektu AP aj po 3 týždňoch liečby v účinnom dávkovaní je na mieste (po prehodnotení diagnózy a spôsobilosti užívania pri dobrej tolerancii) zvýšenie dávky, resp. zaistenie

Tab. 3.2.5 Interakcie AP (modifikácia podľa Korinková, 2006)

Liečivo	Interakcia s liečivom/ skupinou	Výsledok interakcie	Mechanizmus	Poznámka
Bazálne AP	<i>CNS tlmiče látky****</i>	Potenciácia efektu (NÚ)	Blokáda H1 rec.	Kontraindikácia
Atypické AP SDA, MARTA	<i>Antihypertenzíva</i> Enalapril*** Klonidín*** Metylídopa***		Blokáda α -1, α -2 receptorov	Riziko starší Nevhodná kombinácia
Incizívne AP	Cisaprid*** Estrogény*** L-dopa*** Metoklopramid***	Extrapyramídové NÚ	Antidopamínový + neúplná blokáda D2 rec.	Nevhodná kombinácia
Fenotiazíny Klopapin	ECT	Predĺženie účinku succinylcholinjodidu Prokonvulzívne NÚ		Nevhodná kombinácia
Klopapin	Antibiotiká*** Fenotiazínové NL*** Karbamazepín***	Riziko hemotoxických NÚ		Kontraindikácia
Fenotiazíny Klopapin Kvetiapín Risperidón Sertindol Ziprasdón	<i>Antihistaminiká****</i> Astemizol, terfenadin <i>Antibiotiká****</i> Erytromycín, spiramycin Antimykotiká**** Ketokonazol, itraconazol Antidepresíva*** TCA, maprotilín, fluoxetín Beta-agonisty*** Salbutamol, fenoterol Ca-blokátory*** Nifedipín, nemedipín, nikardin, bepridil Iné*** Cisaprid, ketanserín, prednizolon, tamoxifén	Riziko predĺženia QTc	Viac mechanizmov	Nevhodné pre rizikových pac. Kontrola EKG, ionogramu pred a počas liečby Predĺženie QTc o 25% inic. hod. alebo > 450ms = prerušiť liečbu
Klopapin Kvetiapín Ziprazidón	Antibiotiká*** Erytromycín Inhibitory proteáz*** Antimykotiká*** Ketokonazol	Riziko NÚ AP	↑ hladina AP, inhibícia CYP 3A4	Znižiť dávku AP
Haloperidol Klopapin Olanzapín	Karbamazepín***	Zniženie účinku AP Pri vysadení CBZ riziko toxickej hladiny AP	↓ hladiny AP enzymová indukcia	Úprava dávky AP
Všetky AP	Nikotín** Rifampicín***	Zniženie účinku AP	↓ hladiny AP enzymová indukcia	Úprava dávky AP

** klinický význam interakcie neboli jednoznačne potvrdený (kazuistiky)

*** klinicky významné interakcie/ interakcia môže viest' k zmene farmakoterapie, je známy mechanizmus účinku

**** dobre dokumentované klinicky významné interakcie /interakcia má za následok zlyhanie terapie, závažný NÚ, je známy mechanizmus účinku

lepšej biologickej dostupnosti parenterálnou cestou podania.

7. Ak sa rozhodneme pre výmenu antipsychotickej liečby, realizujeme ju podľa možnosti cielene (volíme AP s predpokladom lepšej účinnosti a tolerability), zachovávame pritom pravidlá výmeny (pozri podkapitolu výmena antipsychotickej liečby).
8. Ak sa liečba ukáže ako efektívna a dobre tolerovaná, pokračujeme v udržiavacej liečbe v rovnakom dávkovaní minimálne 6 mesiacov vo fáze stabilizácie, ktorá prechádza do profilaktickej fázy. Profylaktická fáza nie je časovo ohraničená a podľa väčšiny doporučení by mala trvať už po prvej epizóde 2 roky (minimálne rok za predpokladu plnej remisie symptomov) a v prípade opakovanej epizód bez časového ohraničenia.
9. Pri rozhodovaní o ukončení AP liečby je potrebné zvážiť všetky riziká a rozhodnúť spoločne s pacientom, liečbu vysadzovať postupne, monitorovať stav pacienta aj po ukončení liečby minimálne 2 roky.
10. Počas liečby antipsychotikami okrem hodnotenia klinického stavu a monitorovania nežiaducich účinkov kontrolujeme v pravidelných intervaloch aj niektoré základné laboratórne ukazovatele (tab. 3.2.2).

Antipsychotická liečba je základom liečby schizofrénie a psychóz z jej okruhu, ale nenahraditeľnou súčasťou komplexnej liečby sú aj psychoterapeutické postupy, ktoré pomáhajú zlepšiť komunikáciu, nadobudnúť pôvodné zručnosti a sebavedomie, zvýšiť odolnosť voči záťaži. Veľmi dôležitá je aj podpora a spolupráca rodiny, preto podľa možnosti aj najbližšiu rodinu včas informujeme o chorobe, plánovanej liečbe, vyhliadkach a ich možnej spoluúčasti.

4.2 Fázy liečby – dĺžka a ciele

Krátkodobé podávanie AP je indikované pri akútnej organických poruchách (napr. rišenie nepokoja pri stavoch zmätenosti), v akútnej fáze liečby afektívnych porúch s psychotickou symptomatikou.

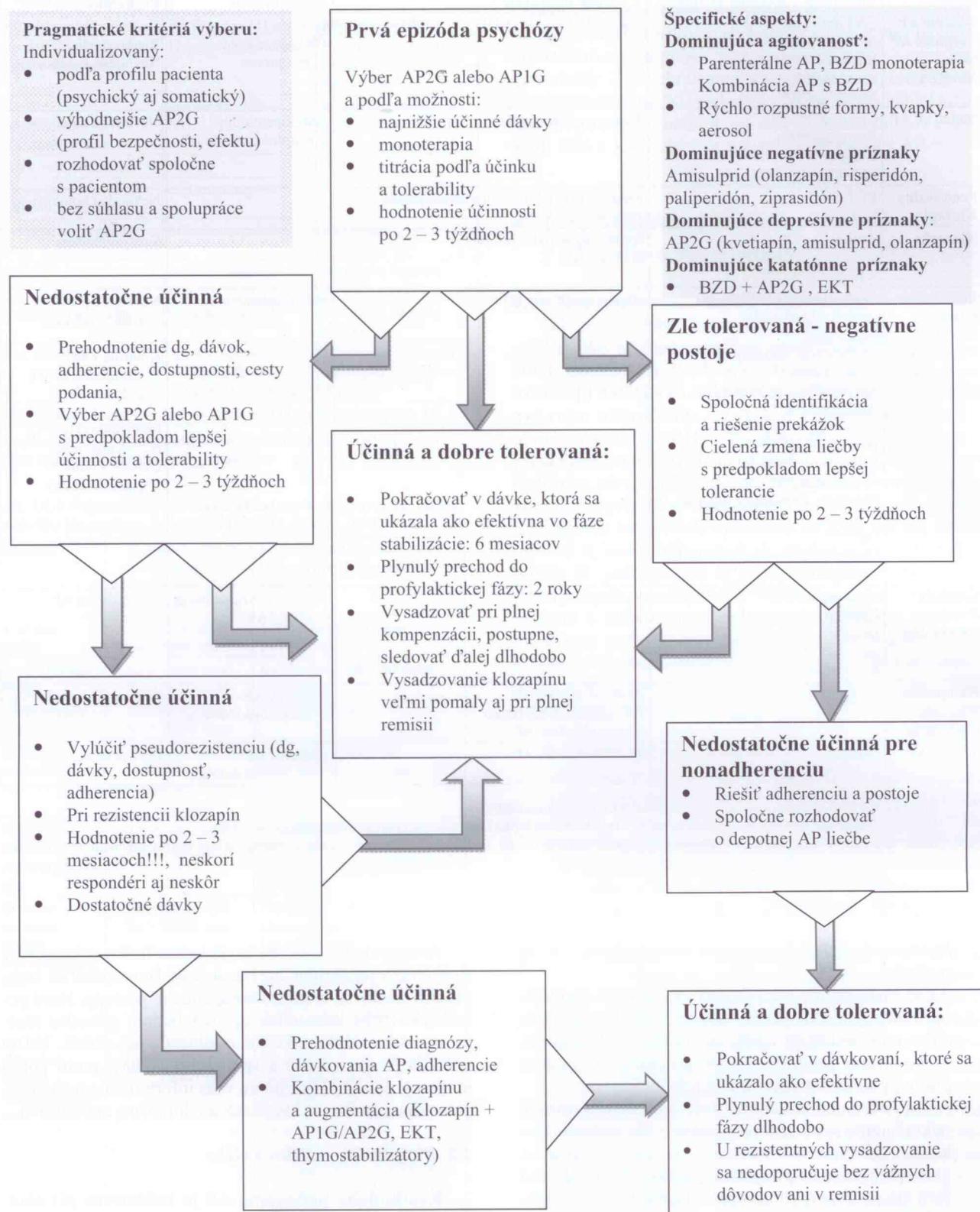
Dlhodobé podávanie

V liečbe schizofrénie a porúch z jej okruhu majú AP kľúčové miesto a liečba je spravidla dlhodobá. Priebeh liečby môžeme rozdeliť do 3 fáz, akútnej, stabilizačnej a profilaktickej.

Akútna fáza liečby

Trvá obvykle 6 – 8 týždňov, cieľom je potlačenie psychotických príznakov. Účinnosť liečby posudzujeme až

Obr. 1 Základný algoritmus liečby



po 2 – 4 týždňoch a jej zmena v prvých dvoch týždňoch je indikovaná len v prípade výrazných nežiaducích účinkov alebo intolerancie.

Pokračujúca (stabilizačná) fáza

Po odznení akútnej psychózy nasleduje 3- až 6-mesačné obdobie stabilizácie, počas ktorého by sa malo pokračovať v rovnakom dávkovaní AP liečby ako aj v starostli-

vom sledovaní pacientov. V tomto období je najväčšie riziko relapsu, preto je dôležité zaistiť plynulý prechod do ambulantnej starostlivosti, minimalizovať stresové situácie a pomáhať pacientovi v adaptácii na bežný život.

Udržiavacia (profylaktická) fáza

Po stabilizácii a primeranej adaptácii nasleduje fáza udržiavacej liečby, ktorá časovo nie je ohraničená a je za-

Tab. 4.1.1 Odporúčané iniciálne a terapeutické dávky perorálnych AP v akúnej/ udržiavacej fáze liečby

Skupina AP / podskupina	Generický názov AP	Iniciálna dávka mg/d	Terapeutická dávka (mg/d)	Poznámka
AP1G	Chlórpromazín	25	50 – 700	
	Chlóprotixen	25	50 – 500	
	Levopromazín	25	50 – 600	
	Zuklopentixol	10	10 – 100	
	Haloperidol	1	5 – 20	
AP2G – MARTA	Klozapín	25 – 50	200 – 600	Kontrola KO
	Kvetiapín	25 – 50	300 – 900	
	Olanzapín	5	10 – 20	
	Zotepín	25 – 50	150 – 300	
	Loxapín	5	10 – 20	Liečba agitovanosti, schizofrénie, manickej poruchy
AP2G- SDA	Azenapín	5	10 – 20	Liečba manickej epizódy
	Paliperidón	3	3 – 12	
	Risperidón	1	4 – 6	
	Sertindol	4	12 – 16	Kontrola EKG
AP2G- selektívne antagonisty S2/S3	Ziprasidón	40	80 – 160	Kontrola EKG
	Amisulprid	100	100 – 1200	Profil účinku závislý od dávky
	Sulpírid	100	100 – 1600	Profil účinku závislý od dávky
	Tiapríd	50	50 – 800	Exogénne psychózy, pacifikácia
AP2G - parciálny funkčný agonista D2	Aripiprazol	5	10 – 30	

meraná na udržanie dosiahnutej úrovne remisie a na prevenciu relapsu psychózy.

4.2.1 Akútnej fáze liečby a riešenie psychomotorického nepokoja (agitovanosti, agresie)

V akútej fáze liečby psychóz, ale aj iných psychickejch porúch, napr. kvalitatívnych porúch vedomia, je často potrebné ovplyvniť **agitovanosť a/alebo agresiu**. Je to **krátkodobý cieľ**, ktorý treba dosiahnuť v čo najkratšom čase (minuty – hodina). V prípade **miernych a stredne závažných prejavov** agitovanosti a aspoň čiastočne spolupracujúcich pacientoch využívame perorálnu **rýchlo rozpustnú alebo kvapkovú formu AP**.

V liečbe akútnych psychotických príznakov, **agitovanosť a agresivity** hlavne v situáciach, ktoré sú spojené s **ohrozením pacienta alebo jeho okolia**, je často potrebná **parenterálna** aplikácia medikácie. V **prvom** kroku sú z hľadiska rýchlosťi nástupu tlmivého účinku vhodnejšie **benzodiazepíny** [B]. Podobne rýchly nástup účinku má inhalačná forma aplikácie AP loxapínu, ktorá má špecificky registrovanú túto indikáciu. V prípade pretrvávajúceho nepokoja podávame **intramuskulárne AP** v monoterapii [B] alebo v kombinácii s parenterálnymi **benzodiazepínnymi** diazepam, midazolam [B]. Kombinácia umožňuje použitie menších dávok AP a priaznivo oplyňuje existujúce alebo hroziacie EPS. V prípade olanzapínu sa odporúča opatrnosť pri kombinácii pre riziko potenciácie tlmivého účinku. Prevažne sa podávajú intramuskulárne a len prechodne (niekoľko dní). Intravenózne môžeme podávať diazepam. Intramuskulárne podávanie olanzapinu, ziprasidónu alebo aripiprazolu vedie menej

často k EPS v porovnaní s haloperidolom, ale môže vyvolat iné nežiaduce účinky (olanzapín: hypotenzia, bradikardia, ziprasidón: predĺženie QT intervalu). Haloperidol je vhodné kombinovať s prometazínom alebo s diazepamom, aby sme znížili riziko akútnych dyskinéz či akatizie. Dostupné formy a dávky antipsychotík a benzodiazepínov vhodných na riešenie akútnych stavov nepokoja sú uvedené v tab. 4.2.1.

4.3 Postup v stabilizačnej a profilaktickej fáze liečby – nonadherencia ako problém liečby AP – liečba depotnými AP

Dlhodobá a neprerušovaná AP liečba je základným predpokladom účinnej liečby schizofrénie. Spolupráca pacienta pri užívaní AP (adherencia) je kľúčovým faktorom ovplyvňujúcim výsledok liečby. Nepravidelné užívanie (čiastočná adherencia) alebo odmietanie liečby (non-adherencia) sa vyskytuje približne u polovice pacientov a je najčastejšou príčinou relapsu ochorenia. Snaha zlepšiť výsledky liečby schizofrénie a riešiť problém nonadherencie je dlhodobá. Už v 60. rokoch 20. storočia boli syntetizované prvé tzv. **depotné AP** (DAP), neskôr prvogeneračné (DAP1G), neskôr DAP2G. Novšie sú označované ako dlhodobo účinkujúce injekčné antipsychotiká („long-acting antipsychotic injections“: **LAI**), ktoré sa tiež delia na prvogeneračné (AP1G-LAI) a na druhogeneračné (AP2G-LAI). Aktuálne metaanalýzy, aj naturalistickej a pragmatickej štúdie dokumentovali významne nižšiu potrebu rehospitalizácie a prerusenia liečby z akýchkoľvek dôvodov pri liečbe depotnými AP v porovnaní s perorálnymi AP [B].

Tab. 4.2.1 Antipsychotiká a benzodiazepíny pri liečbe agitovanosti

Tekutá forma	Rýchlo rozpustné tablety	Intramuskulárna injekcia	Intravenózna injekcia
Haloperidol (2 mg v 1 ml)	Risperidón (2 mg)	Haloperidol (5mg)	Diazepam (10 mg v 2 ml)
Risperidón (1 mg v 1 ml)	Olanzapín (5 a 10 mg)	Olanzapín (10 mg)	
Loxapín - aerosol (10 mg/dávka)	Aripiprazol (10 a 15 mg)	Aripiprazol (7,5 mg v 1 ml)	

4.3.1 Indikácia depotnej AP liečby

Výsledky kontrolovaných prospektívnych štúdií potvrdili význam depotných AP v dlhodobej liečbe, nielen u pacientov s častými recidívami a chronickým priebehom, ale aj u pacientov po prvej epizóde. V novších odporúčaniach je evidentný posun **indikácie predovšetkým DAP2G na začiatok liečby schizofrénie** (kritické obdobie prvých 2 – 5 rokov trvania choroby).

Základnou **indikáciou depotných antipsychotik zo- stáva nadálej udržiavacia liečba schizofrénie u pacien- tov s opakovanými relapsami pre nonadherenciu.** Klinický účinok depotných antipsychotík nastupuje s latenciou niekoľkých dní (v prípade depotného risperidónu 2 – 3 týždňov), preto nie sú vhodné na riešenie akút- nych stavov. Pri indikácii depotnej liečby je dôležitá aj preferencia pacienta, preto sa odporúča dôkladné informovanie a spoločné rozhodovanie. V prípade nedostatočného efektu perorálnej AP liečby predstavujú DAP jednu z možností zaistenia dostupnosti AP.

DAP sú výhodnejšie ako perorálne AP pre:

- lepšiu spoluprácu pri liečbe (pravidelnejší a častejší kontakt s ambulanciou, menej obmedzuje a prináša lepší komfort, je menšia potreba kontroly užívania v rodine);
- lepšiu kontrolu liečby, účinnejšiu identifikáciu a pre- venciu relapsov;
- zníženie miery variability absorpcie a obchádzanie tzv. „first-pass efektu“;
- stabilnejšie plazmatické hladiny a lepšiu biologickú dostupnosť;
- vylúčenie rizika náhodného alebo svojvoľného pre- dávkowania;
- 100% konzistenciu medzi preskripciou a použitím lie- ku (čo je predpísané, je aj použité).

DAP sú menej výhodné ako perorálne AP pre:

- menšiu flexibilitu pri úprave dávkowania, či vysadení (potreba rýchnej úpravy dávkowania alebo vysadenia pre interakcie s kumuláciou AP, pre väzne NÚ a soma- tické komplikácie, v tehotenstve);
- pomalší ústup NÚ po vysadení;
- možné nežiaduce lokálne reakcie v miestne aplikácii (bolesť, edém, rezistencia).

Neexistujú presvedčivé údaje o nižšom výskytu NÚ pri liečbe DAP v porovnaní s perorálnymi AP, ale lepšia biologická dostupnosť a stabilnejšie plazmatické hladiny umožňujú aplikáciu nižších celkových dávok AP, a tak nepriamo aj nižšie riziko NÚ.

4.3.2 Výber, dávkovanie, nastavovanie a výmena DAP

Depotné antipsychotiká by mali byť indikované preferenčne u pacientov stabilizovaných na perorálnom AP, aby sme mohli určiť ekvipotentnú dávku depotného anti- psychotika. V prípade relapsu či nedostatočného efektu perorálnej AP liečby pre nondherenciu je vhodné pláno- vat depotnú liečbu už na začiatku liečby vol'bou perorál- nego AP, ktoré chceme podávať aj v depotnej forme a na- statovanie realizovať už vo fáze stabilizácie. Pre konkrétny DAP sa rozhodujeme tak, ako pri perorálnej liečbe, podľa predpokladaného profilu účinku a NU u konkrétneho pacienta.

Hlavnou nevýhodou DAP1G je vyšie riziko výskytu EPS vrátane tardívnych dyskinéz, hyperprolaktinémie, sekundárnych negatívnych príznakov a depresie. To je významnou nevýhodou v porovnaní s DAP2G, a to naj- mä na začiatku ochorenia. Indikátorom rizika sú EPS pri-

perorálnej forme DAP1G. Z hľadiska komplexnej účin- nosti aj z hľadiska NÚ, predovšetkým EPS, sú výhodnej- šie DAP2G, ale aj medzi jednotlivými DAP2G sú vý- znamné rozdiely.

Depotný risperidón je **výhodný** pre dlhodobé skúse- nosti a spoľahlivú účinnosť predovšetkým na pozitívnu symptomatiku. Na druhej strane **nevýhodou** je aplikácia v 14-dňových intervaloch. Vyššie dávky sú spojené s rizi- kom EPS a hyperprolaktinémiou.

Depotný olanzapín je jediné dostupné depotné anti- psychotikum zo skupiny MARTA. Dlhodobé skúsenosti s molekulou, komplexnejšia účinnosť a bezpečnosť z hľa- diska EPS a hyperprolaktinémie sú jeho hlavné **výhody**. Na druhej strane väčšia pravdepodobnosť zvýšenia hmot- nosťi, výskytu metabolických nežiaducích účinkov a po- treba 3-hodinového sledovania po aplikácii pre možný vznik tzv. post-injekčného syndrómu sú jeho najvýznam- nejšie **limitujúce** faktory.

Depotný paliperidón ako molekula má **nevýhody** pre menšie skúsenosti, možnosť výskytu EPS a hyperprolak- tinémie u citlivejších pacientov pri vyšom dávkovaní. Na druhej strane je **výhodný** z hľadiska nárastu hmotnosti a metabolických NU, tiež pre minimálnu možnosť farma- kokinetických interakcií. Praktickú výhodu predstavuje injekcia pripravená na aplikáciu a overená iniciačná dáv- kovacia schéma umožňujúca rýchle nastavenie pacienta.

Depotný aripiprazol je depotnou formou jediného **parciálneho funkčného agonistu D2** receptorov. S pero- rálnej formou aripiprazolu máme viaceročné skúsenosti. Obvyklá dávka depotného aripiprazolu je 400 mg každé 4 týždne. Po podaní iniciačnej dávky depotného aripipra- zolu 14 dní pokračuje súbežná perorálna medikácia aripipra- zolom 10 – 20 mg/deň. Najvýznamnejšie **výhody** pred- stavuje unikátny duálny mechanizmus účinku, priaznivý profil NÚ z hľadiska metabolických, EPS NU a hyperpro- laktinémie. V prípade potreby liečby potentnými inhibít- ormi CYP2D6 (kinidín, fluoxetín, paroxetín) alebo CYP3A4 (ketokonazol, HIV inhibítory proteáz) presahu- júcej 14dní, je nutná **redukcia** dávky depotného aripipra- zolu na 300, resp. 200 mg. Súbežná liečba induktormi uvedených enzymov (napr. karbamazepínom) sa neodpo- rúča.

Liečbu DAP je vhodné **začať** nižšími dávkami, a to nielen pre lepšiu znášanlivosť, ale aj pre porovnatelný klinický účinok ako pri vyšom dávkovaní.

Vhodné je **podávať DAP v najdlhších intervaloch** odporučených výrobcom. Skrátenie intervalov nezvyšuje klinický účinok a viedie ku kumulácií lieku a k častejším NÚ. Obvykle sú potrebné 2 – 4 dávkovacie cykly na do- siahnutie rovnovážneho stavu. Podobný čas je potrebný na úplné vylúčenie AP po jeho vysadení.

Rovnako ako v prípade perorálnej liečby je veľmi ľaž- ke určiť **ekvipotentné dávky** jednotlivých DAP, ale pri nastavovaní alebo pri výmene aspoň orientačne pomôžu **prepočty** troch úrovni dávkowania dostupných DAP1G a DAP2G uvedené v tab. 4.3.2 v porovnaní s 3 dávkami perorálneho olanzapínu – mg/deň.

4.4 Kombinácie AP

Problém antipsychotickej liečby predstavuje kom- plexný účinok antipsychotíka na všetky príznaky schi- zofrénie. Stúdie uvádzajú, že asi 30 % pacientov nedosta- točne odpovedá na monoterapiu AP. Na komplexné ovplyvnenie symptomatiky sa používajú rôzne terapeutické stratégie (tab. 4.4.1).

V klinickej praxi sú kombinácie AP pomerne časté. V literatúre sa uvádzajú použitie až u 40 – 90 % pacientov.

Tab. 4.3.2 Orientačná antipsychotická ekvipotencia 3 rôznych dávok perorálneho olanzapínu a 3 úrovňí dávkovania dostupných DAP1G a DAP2G (podľa Gardner et. al. 2010, Basire 2012)

DAP1G/DAP2G	Interval podávania	Olanzapín p.o. 10 mg/d	Olanzapín p.o. 15 mg/d	Olanzapín p.o. 20 mg/d
Fluphenazin decanoát 25 mg v 1 ml	14 – 28 dní	25 mg á 28 dní 1 amp. á 28 dní	37,5 mg á 28 dní 1 amp. á 21 dní	50 mg á 28 dní . 1 amp. á 14 dní 2 amp. á 28 dní
Zuclopenthixol decanoát 200 mg v 1 ml	14 – 28 dní	200 mg á 28 dní 1 amp. á 28 dní	300 mg á 28 dní 1 amp. á 21 dní	400 mg á 28 dní 1 amp. á 14 dní 2 amp. á 28 dní
Flupenthixol decanoát 20 mg v 1 ml	14 – 21 dní	40 mg á 28 dní 1 amp. á 14 dní	60 mg á 28 dní 2 amp. á 21 dní	80 mg á 28 dní 2 amp. á 14 dní
Haloperidol decanoát 50 mg v 1 ml	28 dní	50 mg á 28 dní 1 amp. á 28 dní	100 mg á 28 dní 2 amp. á 28 dní	150 mg á 28 dní 3 amp. á 28 dní
Risperidón mikrosféry 25/37,5/50 mg	14 dni	25 mg á 14 dni	37,5 mg á 14 dní	50 mg á 14 dní
Olanzapín pamoát 210/300/405 mg	14/28 dní	300 mg á 28 dní	210 mg á 14 dní 405 mg á 28 dní	300 mg á 14 dni
Paliperidón palmitát 50/75/100/150 mg	28 dní	50 mg á 28 dní	75 mg á 28	100 mg á 28 dni
Aripiprazol depot 300/400mg	28 dní	200 – 300 mg/28 dní		400 mg/28 dní

Kombinujú sa nielen perorálne AP, ale časté sú aj kombinácie depotného a perorálneho AP. Kombinácia AP nemá byť východiskom zo situácie, keď prvé AP nedostatočne ovplyvní celú symptomatiku schizofrénie. Očakávaný **prienos kombinácie** AP, napr. zvýšenie a rozšírenie účinnosti AP, zniženie celkovej dávky AP, nie je podporený výsledkami randomizovaných kontrolovaných štúdií [C]. Otvorené štúdie a kazuistiky naznačujú výhody kombinovanej antipsychotickej liečby v akútnej fáze liečby. Ukazuje sa, že v dlhodobej liečbe kombinácia neprináša pre pacienta významnejší benefit.

Tab. 4.4.1 Terapeutické stratégie antipsychotickej liečby

Monoterapia	Liečba jedným antipsychotikom bez kombinácie s inými liekmi. Lieky určené na liečbu somatických ochorení nie sú zahrnuté.
Augmentácia	Liečba antipsychotikom v kombinácii s iným ne-antipsychotikom, napr. stabilizátorom nálady, ktorá zvyšuje účinnosť antipsychotika na pozitívne a/alebo negatívne symptómy.
Kombinácia	Liečba viac ako jedným antipsychotikom, okrem situácií, keď sa menia lieky
Adjuvantná liečba	Liečba antipsychotikom v kombinácii s iným ne-antipsychotickým psychotropným liekom, ktorý rozširuje účinnosť antipsychotika na nejadrové príznaky schizofrénie, napr. afektívne a kognitívne symptómy, alebo ovplyvňuje nežiaduce účinky antipsychotickej liečby.

Pravidelne sa s kombináciou AP stretávame pri skríženom modeli výmeny AP (bližšie v podkapitole výmena AP). V súčasnosti sa použitie kombinácie AP odporúča v prípadoch, keď je splnené aspoň jedno z kritérií uvedených v tab. 4.4.2.

Tab. 4.4.2 Kritériá pre použitie kombinácie AP

Monoterapia AP nedostatočne ovplyvňuje jadrové príznaky schizofrénie.
Monoterapia AP nedostatočne ovplyvňuje ostatné príznaky schizofrénie.
Konkrétna kombinovaná liečba AP sa použije „de novo“ v indikovaných prípadoch .
Kombinovaná liečba AP umožní znížiť dávku jednotlivých antipsychotik, čím sa zvýší tolerancia liečby.

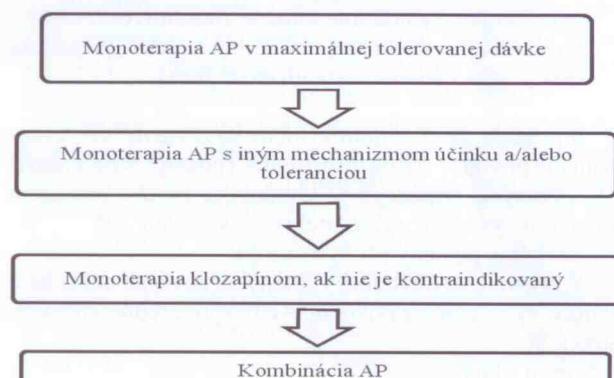
Pri hodnotení nedostatočnej účinnosti monoterapie je potrebný komplexný prístup (tab. 4.4.3).

Tab. 4.4.3 Komplexné hodnotenie nedostatočnej účinnosti monoterapie AP

Overiť správnosť diagnózy schizofrénie.
Dodržať terapeutické dávky AP.
Hodnotiť účinok po dostatočnom čase liečby (minimálne 2 týždne).
Overiť spoluprácu pacienta pri liečbe.
Vylúčiť liekové interakcie, ktoré ovplyvňujú plazmatické koncentrácie AP.
Zhodnotiť, či NÚ nemaskujú účinok AP.

Začatie kombinovanej liečby AP sa odporúča až po vyčerpaní iných terapeutických stratégí (obr. 2). Vhodná je kombinácia AP s vysokou afinitou k D₂-receptorom a AP s nízkou afinitou k D₂ receptorom (klozapín, kvetiapín).

Obr. 2 Postup pred začatím kombinovanej liečby AP



Vzhľadom na riziká kombinovanej liečby je potrebné dobre zdokumentovať použité terapeutické stratégie, ich nedostatočnú účinnosť a/alebo zlú toleranciu liečby pri dočasnej spolupráci pacienta. Zaznamenať je vhodné aj ciele a očakávania od kombinovanej liečby, dosiahnutý efekt kombinovanej liečby. Potrebné je prísnejšie dokumentovať a monitorovať priebeh liečby. Odporúča sa sledovanie EKG pre sumáciu účinku AP na predĺžovanie QT intervalu. Pri

Tab. 4.3.2 Orientačná antipsychotická ekvipotencia 3 rôznych dávok perorálneho olanzapínu a 3 úrovňí dávkovania dostupných DAP1G a DAP2G (podľa Gardner et. al. 2010, Basire 2012)

DAP1G/DAP2G	Interval podávania	Olanzapín p.o. 10 mg/d	Olanzapín p.o. 15 mg/d	Olanzapín p.o. 20 mg/d
Fluphenazin decanoát 25 mg v 1 ml	14 – 28 dní	25 mg á 28 dní 1 amp. á 28 dní	37,5 mg á 28 dní 1 amp. á 21 dní	50 mg á 28 dní . 1 amp. á 14 dní 2 amp. á 28 dní
Zuclopenthixol decanoát 200 mg v 1 ml	14 – 28 dní	200 mg á 28 dní 1 amp. á 28 dní	300 mg á 28 dní 1 amp. á 21 dní	400 mg á 28 dní 1 amp. á 14 dní 2 amp. á 28 dní
Flupenthixol decanoát 20 mg v 1 ml	14 – 21 dní	40 mg á 28 dní 1 amp. á 14 dní	60 mg á 28 dní 2 amp. á 21 dní	80 mg á 28 dní 2 amp. á 14 dní
Haloperidol decanoát 50 mg v 1 ml	28 dní	50 mg á 28 dní 1 amp. á 28 dní	100 mg á 28 dní 2 amp. á 28 dní	150 mg á 28 dní 3 amp. á 28 dní
Risperidón mikrosféry 25/37,5/50 mg	14 dni	25 mg á 14 dní	37,5 mg á 14 dní	50 mg á 14 dní
Olanzapín pamoát 210/300/405 mg	14/28 dní	300 mg á 28 dní	210 mg á 14 dní 405 mg á 28 dní	300 mg á 14 dni
Paliperidón palmitát 50/75/100/150 mg	28 dní	50 mg á 28 dní	75 mg á 28	100 mg á 28 dni
Aripiprazol depot 300/400mg	28 dní	200 – 300 mg/28 dní		400 mg/28 dní

Kombinujú sa nielen perorálne AP, ale časté sú aj kombinácie depotného a perorálneho AP. Kombinácia AP nemá byť východiskom zo situácie, keď prvé AP nedostatočne ovplyvní celú symptomatiku schizofrénie. Očakávaný **prínos kombinácie** AP, napr. zvýšenie a rozšírenie účinnosti AP, zníženie celkovej dávky AP, nie je podporený výsledkami randomizovaných kontrolovaných štúdií [C]. Otvorené štúdie a kazuistiky naznačujú výhody kombinovanej antipsychotickej liečby v akútnej fáze liečby. Ukazuje sa, že v dlhodobej liečbe kombinácia neprináša pre pacienta významnejší benefit.

Tab. 4.4.1 Terapeutické stratégie antipsychotickej liečby

Monoterapia	Liečba jedným antipsychotikom bez kombinácie s inými liekmi. Lieky určené na liečbu somatických ochorení nie sú zahrnuté.
Augmentácia	Liečba antipsychotikom v kombinácii s iným ne-antipsychotikom, napr. stabilizátorom nálady, ktorá zvyšuje účinnosť antipsychotika na pozitívne a/alebo negatívne symptómy.
Kombinácia	Liečba viac ako jedným antipsychotikom, okrem situácií, keď sa menia lieky
Adjuvantná liečba	Liečba antipsychotikom v kombinácii s iným ne-antipsychotickým psychotropným liekom, ktorý rozširuje účinnosť antipsychotika na nejadrové príznaky schizofrénie, napr. afektívne a kognitívne symptómy, alebo ovplyvňuje nežiaduce účinky antipsychotickej liečby.

Pravidelne sa s kombináciou AP stretávame pri skriženom modeli výmeny AP (bližšie v podkapitole výmena AP). V súčasnosti sa použitie kombinácie AP odporúča v prípadoch, keď je splnené aspoň jedno z kritérií uvedených v tab. 4.4.2.

Tab. 4.4.2 Kritériá pre použitie kombinácie AP

Monoterapia AP nedostatočne ovplyvňuje jadrové príznaky schizofrénie.
Monoterapia AP nedostatočne ovplyvňuje ostatné príznaky schizofrénie.
Konkrétna kombinovaná liečba AP sa použije „de novo“ v indikovaných prípadoch .
Kombinovaná liečba AP umožní znížiť dávku jednotlivých antipsychotik, čím sa zvýši tolerancia liečby.

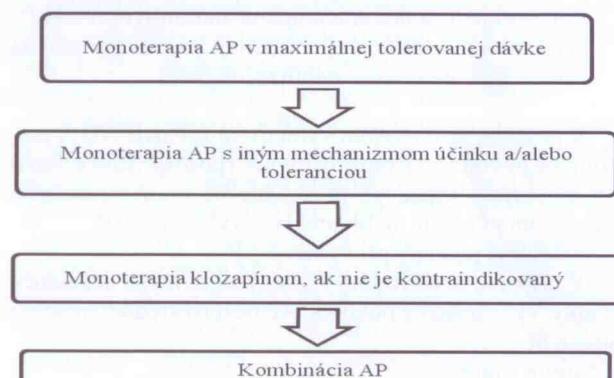
Pri hodnotení nedostatočnej účinnosti monoterapie je potrebný komplexný prístup (tab. 4.4.3).

Tab. 4.4.3 Komplexné hodnotenie nedostatočnej účinnosti monoterapie AP

Overiť správnosť diagnózy schizofrénie.
Dodržať terapeutické dávky AP.
Hodnotiť účinok po dostatočnom čase liečby (minimálne 2 týždne).
Overiť spoluprácu pacienta pri liečbe.
Vylúčiť liekové interakcie, ktoré ovplyvňujú plazmatické koncentrácie AP.
Zhodnotiť, či NÚ nemaskujú účinok AP.

Začatie kombinovanej liečby AP sa odporúča až po vyčerpaní iných terapeutických stratégí (obr. 2). Vhodná je kombinácia AP s vysokou afinitou k D₂-receptorom a AP s nízkou afinitou k D₂ receptorom (klozapín, kvetiapín).

Obr. 2 Postup pred začatím kombinovanej liečby AP



Vzhľadom na riziká kombinovanej liečby je potrebné dobre zdokumentovať použité terapeutické stratégie, ich nedostatočnú účinnosť a/alebo zlú toleranciu liečby pri dočasnej spolupráci pacienta. Zaznamenať je vhodné aj ciele a očakávania od kombinovanej liečby, dosiahnutý efekt kombinovanej liečby. Potrebné je prísnejšie dokumentovať a monitorovať priebeh liečby. Odporúča sa sledovanie EKG pre sumáciu účinku AP na predĺžovanie QT intervalu. Pri

použití kombinovanej liečby AP je potrebné počítať s jej medicínskymi a nemedicínskymi rizikami (tab. 4.4.4).

V prípadoch, keď nie je efekt kombinovanej liečby dostatočný, je doporučený návrat k monoterapii.

Tab. 4.4.4 Riziká kombinovanej liečby AP

znižená adherencia
zmena spektra a závažnosti NÚ
zvýšený potenciál farmakokinetickej interakcií
zvýšený potenciál farmakodynamických interakcií
strata výhod niektorého AP
predĺženie akúnej fázy liečby
zvýšené nároky na dokumentáciu a monitorovanie liečby
zvýšené priame aj nepriame náklady na liečbu

Uvedené odporúčania sa týkajú predovšetkým liečby schizofrénie. V liečbe ostatných porúch zo schizofrenického spektra, napr. schizoafektívnej poruchy, sa často využívajú augmentačné a adjuvantné stratégie, pri ktorých sa účinok antipsychotikom dopĺňa antidepressívom, resp. stabilizátorom nálady.

4.4 Výmena antipsychotickej liečby

Výmena AP je indikovaná v prípade, že dôvody sú väžne a zmeny, ktoré očakávame, sú podstatné. Preto každú výmenu indikujeme uvážene, realizujeme podľa osvedčených pravidiel a starostlivo dokumentujeme. Ako **základné indikácie výmeny sú akceptované nedostatočná účinnosť** (pretrvávanie pozitívnych alebo negatívnych symptómov), **vážne nežiaduce účinky, zložitá kombinovaná liečba AP a prechod na depotnú formu liečby**. Zvažovaným dôvodom môže byť aj subjektívna **intolerancia súčasnej liečby a žiadosť pacienta alebo príbuzných**. Podmienkou racionalnej výmeny AP je zváženie očakávaného prínosu a možných rizík (relaps, exacerbácia psychózy, zmena profilu nežiaducich účinkov), ako aj spolupráce a možnosti monitorovania stavu pacienta počas výmeny.

Pri výmeni postupujeme individuálne:

- podľa dávky a typu pôvodného AP (ekvipotentná dávka, T1/2, profil NU)
- podľa priebehu a klinického obrazu ochorenia
- informujeme pacienta aj príbuzných kvôli spolupráci
- monitorujeme a dokumentujeme znášanlivosť, efekt
- zachovávame trojfázový výmenný proces (prípravná fáza – fáza výmeny – stabilizačná fáza)

V prípade, že dôvodom výmeny sú závažné NÚ, vysadzujeme pôvodne AP bezprostredne (postup: Stop a Štart). V ostatných prípadoch je vhodnejšie použiť postupnú prekrízenú výmenu alebo prekryté vysadenie AP.

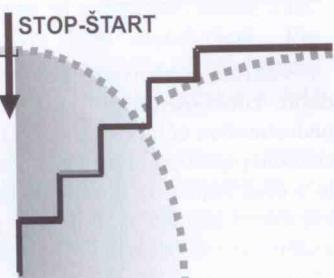
Základné postupy pri výmene AP

V prípade, že dôvodom výmeny sú závažne nežiaduce účinky, vysadzujeme pôvodne AP bezprostredne (postup: Stop a Štart):

1. Stop a Štart

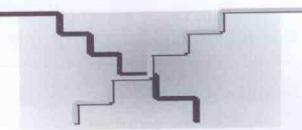
Náhle vysadenie pôvodného AP a bezprostredná titrácia nového AP

V ostatných prípadoch je vhodnejšie použiť postupnú prekrízenú výmenu alebo prekryté vysadenie AP:



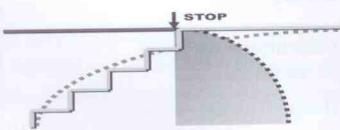
2. Postupná prekrízená titrácia

Postupné vysadenie pôvodného AP a postupná titrácia dávky nového AP – prekrývanie



3. Prekryté vysadenie

Ponechaná dávka pôvodného AP až do konca titrácie ekvivalentných dávok nového AP



Na určenie dávok pri výmene AP využívame tabuľky s orientačnými ekvipotentnými dávkami (tab. 4.5.1). Ekvipotencia ako ukazovateľ pri výmene AP, perorálnych alebo depotných, je zložitý klinický problém. Neexistujú klinické štúdie, sú to len orientačné odhady, ktoré pomáhajú, aby bol zachovaný antipsychotický potenciál ako najvýznamnejší ukazovateľ, ale neznamená to rovnocennosť uvedených antipsychotík pri uvedenom dávkovaní. Odporúcané časove trvanie výmeny je približne 4-5 týždňov, podľa individuálneho zváženia môže byť kratšie, ale v prípade klozapínu aj výrazne dlhšie. Anticholinergické antiparkinsoniká vysadzujeme tiež postupne. Výmena AP môže byť spojená so syndromami z vysadenia (cholinergický rebound alebo EPS), s destabilizáciou alebo relapsom ochorenia a zvýšenou záťažou pacienta. Zvláštna opatrnosť sa odporúča u pacientov liečených vysokými dávkami a kombináciami AP, tiež u pacientov s anamnézou závažnej psychopatológie, agresívneho a suicídálneho konania a nedostatočnou podporou zo strany rodiny.

Tab. 4.5.1 Orientačná antipsychotická ekvipotencia dávok rôznych perorálnych AP1 aj AP2G vo vztahu k štyrom úrovniám (D1-D4) dávkowania chlórpromazínu a olanzapínu (mg/d) a pomery ich ekvipotencie (podľa Gardner et al. 2010, Basire 2012)

Anti-psychotikum	Pomer ekvipotencie vo vztahu k olanzapínu	Pomer ekvipotencie vo vztahu ku chlórpromazínu	D1 v mg	D2 v mg	D3 v mg	D4 v mg
Chlórpromazín	0,033	1,00	150	300	450	600
Olanzapín	1,00	30,00	5	10	15	20
Klozapín	0,050	1,50	100	200	300	400
Kvetapín	0,027	0,80	200	400	600	800
Zotepín	0,67	2,00	75	150	200	300
Ziprasidón	0,125	3,75	40	80	120	160
Aripiprazol	0,67	20,0	7,5	15	20	30
Paliperidón	2,22	66,7	3	6	9	12
Sertindol	1,00	30,0	4	12	16	20
Risperidón	3,33	100	1,5	3	4,5	6
Amisulprid	0,029	0,86	150	300	500	700
Perfenazín	0,67	20,0	8	16	20	24
Haloperidol	2,00	60,0	3	4,5	7,5	9
Sulpirid	0,025	0,75	200	400	600	800

4.5 Antipsychotiká v liečbe schizoafektívnych (F25) a afektívnych (F30-39) porúch

V akútnej fáze liečby schizoafektívnej poruchy manickejho typu je indikovaná kombinácia AP s tymostabilizátorm a u depresívneho typu s antidepressívami SSRI [B]. Pri nedostatočnom efekte je rovnocenná v efekte výmena AP alebo u depresívneho typu výmena SSRI za SNRI [C]. Až

ďalším krokom je elektrokonvulzívna liečba – EKT [C]. Ostatné všeobecné zásady, vrátane dĺžky liečby a postupy pri výmene, vysadzovaní AP, sú ako pri liečbe schizofrénie.

V liečbe **afektívnych** porúch majú AP vymedzené indikácie. V rámci liečby epizódy unipolárnej depresie sú to predovšetkým **farmakorezistentné depresie a psychoticke depresie** a v rámci bipolárnej afektívnej poruchy (BAP) epizódy **bipolárnej depresie, mánia a profylaxia BAP**.

Unipolárna depresívna porucha **nepsychotická** je typicky liečená antidepresívami (AD). AP2G (okrem klozapínu) sú indikované pri farmakorezistentnej depresii v rámci augmentácie (s AD). Antipsychotikum, ktoré má preukázané antidepresívne účinky v monoterapii, je kvetiapín [B]. **Psychotická depresia** je spojená so závažným rizikom suicidia a sebapoškodenia. Liečbou voľby je EKT alebo kombinácia AD a AP [C]. EKT má rýchlejší nástup účinku, nevýhodou je krátke trvanie efektu. Hlavným prínosom AP v liečbe unipolárnej aj bipolárnej depresie s psychotickými príznakmi je rýchlejšie odoznenie psychotických príznakov.

V liečbe bipolárnej afektívnej poruchy AP ako monoterapia a/alebo augmentácia prichádzajú do úvahy v indikácii bipolárnej depresie alebo mánie a ich profylaxie. V liečbe **bipolárnej depresie** v akútnej fáze liečby má kvetiapín v dávke 300 – 600 mg/deň z dostupných AP2G najlepší pomer benefitu a rizika aj v monoterapii [A, 1]. Olanzapín podobne preukázal dobrú účinnosť, ale odporúčania ho uvádzajú ako voľbu až v ďalšom poradí po lítiu, valproáte a lamotrigíne [2].

V každej fáze liečby **manickej** epizódy BAP sú AP2G liekmi prvého výberu, a to v monoterapii (tab. 4.6.1) aj v kombinácii s tymoprofylaktikami [C]. S ohľadom na potrebu parenterálnej cesty podania medikácie v úvode liečby je kombinácia s tymoprofylaktikami postupom druhého kroku. Súčasné poznatky ukazujú, že vybrané antipsychotiká majú svoje miesto aj v profylaktickej fáze liečby. Najkomplexnejšie tymoprofylaktické spektrum má kvetiapín [A, 1].

Tab. 4.6.1 Atypické AP v liečbe bipolárnej afektívnej poruchy (registrované indikácie)

Indikácia	Olanzapín 15 – 20 mg	KvetiapínXR 300 – 800 mg	Aripiprazol 15 – 30 mg	Azenapín 15 – 20 mg	Risperidón 2 – 4 mg	Ziprasidón 80 – 160 mg
Manická fáza	++ +++	++ ++ +++	++ +++	++ +++	++ ++ +++	++
Depresívna fáza		+				
Zmiešaná fáza						+
Profylaxia	+	+	+			

+ ľahký stupeň poruchy, ++stredný stupeň, +++ ľažký stupeň

5 Špeciálne skupiny pacientov v liečbe antipsychotikami

5.1 Liečba antipsychotikami vo vyššom veku a u telesne chorých pacientov

K všeobecným zásadám liečby patria:

1. Zvážiť indikáciu (preferovať nefarmakologické postupy, liečbu vybranými benzodiazepínmi, u demencií kognitívmi).
2. Vo výbere kritérium bezpečnosti: preferencia AP s krátkym polčasom, selektivitu účinku, nízkym po-

tenciálom pre interakcie (tiaprid). Všetky AP majú vekom predĺžený polčas vylučovania, extrahepatálny typ metabolizmu majú tiaprid, sulprid, amisulprid. AP2G až na risperidón (slabý inhibítorm CYP2D6) neovplyvňujú hladiny iných liečív.

3. Monoterapia, titrácia, dávka 1/3 až 1/2 dávky dospelého, nepoužívať stratégiu 1 celodennej dávky.
4. Monitorovanie rizík AP (tab.3.2.3). Špecificky zvýšená citlosť na extrapyramídové NÚ je dokumentovaná pre demenciu s Lewyho telieskami.

Najčastejšou indikáciou na **krátkodobú** liečbu AP sú stavy **psychomotorického nepokoja** súvisiace s kvalitatívnymi poruchami vedomia, ktoré nedostatočne alebo vôbec nereagujú na nefarmakologické postupy a liečbu benzodiazepínmi (najvýhodnejší z hľadiska bezpečnosti je oxazepam). V tejto indikácii má AP2G tiaprid výhodu krátkeho polčasu vylučovania, extrahepatálneho typu metabolizmu, selektivity antidopamínového pôsobenia a absence sekundárnej väzobnej aktivity. Dostupnosť vo všetkých liekových formách umožňuje jeho použitie podľa naliehavosti stavu.

Perspektívnu skôr **dlhodobej** liečby AP majú **psychotické** príznaky a/alebo **rušivé** správanie ako súčasť organických a symptomatických psychických porúch. Väčšinou ide o **demencie** stredne ľažkého a ľažkého stupňa, kde príznaky sú ukazovateľmi progresie demencie. Výnimkou je demencia s Lewyho telieskami, pri ktorej sú psychoticke príznaky (halucinácie) prítomné už vo včasných štadiách ochorenia. Liečbu AP **indikujeme** až po **dôkladnom zvážení** a neodstatočnej a/alebo chýbajúcej odpovedi na nefarmakologické postupy, liečbu kognitívmi (úprava dávky, kombinácia kognitív) a vybranými benzodiazepínmi.

5.2 Liečba antipsychotikami v detskom a dorastovom veku

Antipsychotiká - AP2G sa v tejto populácii používajú najčastejšie v liečbe závažných a/alebo chronických psychických porúch: schizofrénie so začiatkom v detstve, schizoafektívnej poruchy, v liečbe afektívnych porúch – mánie a bipolárnej poruchy, a Tourettovho syndrómu. Niektoré sú indikované v liečbe behaviorálnych porúch u detí a adolescentov s mentálnou retardáciou a autizmom. Ide napr. o stavy psychomotorického nepokoja, agresivity a sebapoškodzovania. Starším **AP1G** osalo, vďaka istej zotrvačnosti, relatívne širšie spektrum registrovaných indikácií, a to napriek rizikovým NÚ.

Kvalita dôkazov EBM je ovplyvnená známymi etickými a právnymi obmedzeniami klinických skúšok v tejto populácii. Dôsledkom sú **rozdiele** vo vekovej hranici registrovaných indikácií AP2G medzi FDA (Food and Drug Administration – Potravinová a lieková administratíva) a EMA (European Medicines Agency – Európska lieková agentúra). Napriek snahe EMA o harmonizáciu, pretrvávajú rozdiely v registrovaných indikáciách nielen medzi jednotlivými krajinami, ale aj medzi originálnymi AP2G a generikami aj liekovými formami. Preto je snahou centrálnych liekových regulatív aj odborných usmernení zmierniť **dopady striktných vekových a indikačných obmedzení na kvalitu liečby závažných psychických porúch v detstve a dorastovom veku**. Podmienkou je **podpora minimálne úrovňou C dôkazov EBM**. Príkladom je FDA – odbornými usmerneniami povolené použitie risperidónu v indikácii behaviorálnych problémov spojených s poruchami autistického spektra pre vek od 5 rokov, ariprazolu od 6 rokov. Podobne je povolený risperidón, olan-

zapín, kvetiapín a aripiprazol v liečbe schizofrénie od 13 rokov. Bipolárnu mániu u detí je možné liečiť risperidónom, aripiprazolom, ziprasidónom od 10. roku a olanzapínom, kvetiapínom od 13.roku veku. V materiáloch EMA sú definované podmienky použitia AP2G . Týkajú sa nielen indikácií vrátane indikačných obmedzení (závažnosť prejavov, neúčinnosť predchádzajúcej liečby), ale aj všeobecnych zásad výberu AP liečby. Obsahujú aj upozornenia na problémy dlhodobej bezpečnosti a ich monitorovanie. V ďalšom teste uvádzame kvôli presnejšej informácii podrobnejšie údaje k jednotlivým AP (tab. 5. 2.1).

K všeobecným zásadám liečby patria:

1. dôkladné zváženie indikácie
2. pri výbere preferencia AP2G, výber s ohľadom na individuálne riziko
3. získať informovaný súhlas právne zodpovednej osoby
4. preferencia monoterapie, titrácia, rozdelenie do minimálne dvoch denných dávok, formy so spoľahlivou dostupnosťou
5. monitorovanie bezpečnosti a znášanlivosti, osobitne dlhodobej (hmotnosť, metabolické, endokrinné NÚ, vplyv na psychomotorický vývoj, rast, pohlavné dospievanie)

Tab. 5.2.1 Použitie antipsychotík v detskom a adolescentnom veku podľa platnej súhrannej informácie o lieku (SPC), EMA a FDA

Chlórpromazín	Povolená indikácia	SPC: Psychomotorický nepokoj, schizofrénia, závažné poruchy správania, manická epizóda pri BAP EMA: Schizofrénia so začiatkom v detstve a ostatné psychózy, neonatálny abstinencný syndróm, agresivita FDA: závažné behaviorálne problémy, nauzea, vomitus od 6 mesiacov
	Povolené pre vekovú skupinu	Pre všetky vekové skupiny
	Povolená dávka	EMA: Per os: Novorodenec: 0,5 – 1 mg/kg 3 – 4x denne (max. 6 mg/kg deň) Deti 1 – 6 rokov: 500 µg/kg každých 4 – 6 hodín (max. 40 mg denne); 6 – 12 roční: 10 mg 3-krát denne (max. 75 mg denne) Adolescenti 12- až 18-roční: 25 mg 3 x denne (alebo 75 mg na noc) (max. 1 g denne) Intramuskulárne podanie: Deti 1 – 12 ročné: 500 µg/kg každých 6 – 8 hodín Adolescenti 12- až 18-roční: 25 – 50 mg každých 6 – 8 hodín
	Potreba	Doplniť informácie o injekčnej forme a o vhodnej koncentrácií roztoku pri i.v. podaní v novorodeneckom veku
Haloperidol	Povolená indikácia	SPC: Bludy, halucinácie, akútne a chronická schizofrénia, poruchy správania, tiky, balbuties EMA: Motorické tiky (vrátane Tourettovho syndrómu), schizofrénia a iné psychózy, mánia, krátkodobý manažment psychomotorického nepokoja, impulzívneho a násilného správania FDA: Schizofrénia a Tourettov syndróm
	Povolené pre vekovú skupinu	> 2 roky
	Povolená dávka	2 – 12 rokov: 12,5 – 25 µg/kg dvakrát denne (max. 10 mg denne) 12 – 18 rokov: 0,5 – 3 mg 2- až 3-krát denne alebo 3 – 5 mg 2- až 3-krát denne
	Potreba	Doplniť údaje o bezpečnosti a účinnosti i.m. podania v liečbe akútnej agitácie a sebapoškodzovania u detí \geq 13 rokov Údaje o dlhodobej bezpečnosti: vplyv rast, pohlavné dospievanie, kognitívny, emocionálny a behaviorálny vývin
Amisulprid	Povolená indikácia	Akútne psychotické porucha, schizofrénia
	Povolené pre vekovú skupinu	SPC: Deti staršie ako 15 rokov, v prepubertálnom veku období je kontraindikovaný EMA: vek 15 – 18 rokov
	Povolená dávka	200 – 400 mg dvakrát denne (max 1,2 g denne)
	Potreba	Doplniť údaje o farmakokinetike, účinnosti a bezpečnosti u schizofrénie so skorým začiatkom u detí \geq 13 rokov Dáta o dlhodobej bezpečnosti: vplyv rast, pohlavné dospievanie, kognitívny, emocionálny a behaviorálny vývin
Klozapín	Povolená indikácia	SPC: Účinnosť a bezpečnosť sa u detí adolescentov nestanovila EMA: Schizofrénia u pacientov neodpovedajúcich alebo netolerujúcich konvenčné antipsychotiká Neuvolnenie na použitie u detí <16 rokov FDA: Dospelí pacienti
	Povolená dávka	12,5 mg raz alebo dvakrát denne postupne titrovať po 25 – 50 mg denne (až do 300 mg denne)
	Potreba	Doplniť údaje o farmakokinetike, bezpečnosti a účinnosti u detí \geq 13 ročných neodpovedajúcich alebo netolerujúcich AP1G. Údaje o dlhodobej bezpečnosti: vplyv na rast, pohlavné dospievanie, kognitívny, emocionálny a behaviorálny vývoj
	Povolená indikácia	Schizofrénia, mánia u dospelých pacientov
Olanzapín	Povolené pre vekovú skupinu	SPC: Dospelí; u detí a adolescentov nebola účinnosť a bezpečnosť hodnotená EMA: Dospelí FDA: Liečba schizofrénie so začiatkom v detstve od 13. roku, liečba akútnych manických, zmiešaných a depresívnych epizód BAP od 13. roku, vrátane udržiavacej liečby BAP
	Potreba	Údaje o farmakokinetike, účinnosti a bezpečnosti pri schizofréniu so skorým začiatkom, bipolárnej poruchy, pri impulzívnom, agresívnom správani pri emočných poruchách a zmenach nálad, pri behaviorálnych poruchach pri autizme u detí \geq 13 rokov Údaje o dlhodobej bezpečnosti: vplyv na rast, pohlavné dospievanie, kognitívny, emocionálny a behaviorálny vývoj
	Povolená indikácia	Schizofrénia
	Povolené pre vekovú skupinu	SPC: Dospelí; u detí a adolescentov nebola účinnosť a bezpečnosť hodnotená EMA: Dospelí; u detí a adolescentov nebola účinnosť a bezpečnosť hodnotená FDA: Schizofrénia od 13 rokov, manická epizóda BAP od 13 rokov
Kvetiapín	Potreba	Doplniť údaje o farmakokinetike, účinnosti a bezpečnosti pri schizofréniu so skorým začiatkom, pri impulzívnom, agresívnom správani pri emočných poruchách a zmenach nálad, pri behaviorálnych poruchach pri autizme u detí \geq 13 rokov Údaje o dlhodobej bezpečnosti: vplyv na rast, pohlavné dospievanie, kognitívny, emocionálny a behaviorálny vývoj

Aripiprazol	Povolená indikácia	SPC: Schizofrénia u adolescentov od 15. roku a starších EMA: Schizofrénia u adolescentov od 15. roku veku FDA: Schizofrénia od 13. roku, manická alebo zmiešaná epizóda BAP od 10. roku, liečba irritability pri poruchách autistického spektra od 6. roka
	Povolené pre vekovú skupinu	Adolescenti od 15 roku veku, odporúčaná dávka je 10 mg/deň podávaná raz denne
	Povolená lieková forma	Tablety, orodispergovateľné tablety, roztok pre i.m. inj., orálny roztok 1 mg/ml
Risperidón	Potreba	Doplniť údaje o farmakokinetike, účinnosti a bezpečnosti u schizofrénie so skorým začiatkom u detí ≥ 13 -ročných. Údaje o dlhodobej bezpečnosti: vplyv na rast, pohlavné dospevanie, kognitívny, emocionálny a behaviorálny vývoj
	Povolená indikácia	SPC: Symptomatická liečba porúch správania a rušivých porúch u detí a adolescentov s podpriemerným IQ alebo mentálnej retardáciou. U detí a adolescentov s asociálnym a agresívnym správaním. V indikácii schizofrénia u adolescentov od 15. roku a BAP od 18. roku (len liek Risperdal) EMA: impulzívne a agresívne správanie u detí s pervazívnymi vývinovými poruchami, deti s autizmom, behaviorálne problémy (agresívne správanie, irritabilita, sociálna izolácia), impulzivita alebo sebapoškodzujúce správanie. FDA: Schizofrénia od 13. roku, manické alebo zmiešané epizódy BAP od 10. roku, irritabilita pri detskom autizme, vrátane agresivity, sebapoškodzovania, temper tantrum a rýchlych zmien nálady od 5. roku života
	Povolené pre vekovú skupinu	> 5 rokov u porúch správania, autizme a mentálnej retardácií. Schizofrénia nad 15 rokov a BAP vo veku nad 18 rokov
	Povolená dávka	Akútne a chronické psychozy: 4 – 6 mg denne Impulzívne a agresívne správanie: 1 – 2 mg v dvoch denných dávkach Autizmus > 20 kg: 1,0 – 2,5 mg, < 20 kg: 0,5 – 1,5 mg Manická epizóda BAP 0,5 – 6 mg/d
Ziprasidón	Potreba	Doplniť údaje o farmakokinetike, účinnosti a bezpečnosti v liečbe impulzívneho a agresívneho správania a u detí s autizmom > 5 rokov. Údaje o farmakokinetike, účinnosti a bezpečnosti v liečbe u schizofrénie, depresie, mánie a u detí s poruchami správania ≥ 13 rokov Údaje o dlhodobej bezpečnosti: vplyv na rast, pohlavné dospevanie, kognitívny, emocionálny a behaviorálny vývoj
	Povolená indikácia	SPC: Liečba manickej epizódy BAP u detí a adolescentov (vo veku 10 – 17 rokov) (len liek Zypsilan). Bezpečnosť a účinnosť ziprasidonu u pediatrických pacientov so schizofréniou nebola stanovená EMA: Schizofrénia vo veku nad 18 rokov FDA: Liečba manických alebo zmiešaných epizód BAP u detí a adolescentov od 10. roku veku
	Povolené pre vekovú skupinu	EMA: dospelí
Potreba		Doplniť údaje o farmakokinetike, účinnosti a bezpečnosti u schizofrénie so skorým začiatkom, pri impulzívnom, agresívnom správaní pri emočných poruchách a zmenách nálady, pri behaviorálnych poruchách pri autizme u detí > 13 rokov Údaje o dlhodobej bezpečnosti: vplyv na rast, pohlavné dospevanie, kognitívny, emocionálny a behaviorálny vývoj

5.3 Liečba antipsychotikami v gravidite a počas laktácie

Incidencia perinatálnych psychóz je 0,1 – 0,25% vo všeobecnej populácii. V populácii pacientiek s predchádzajúcou anamnézou psychotickej poruchy je až 50%.

Antipsychotická liečba v tehotenstve a laktácii predstavuje z hľadiska plodu/dieťaťa **riziko toxicity** (tab. 5.3.1). Všetky AP prechádzajú transplacentárne a aj do materského mlieka.

Tab. 5.3.1 Reprodukčná toxicita farmakoterapie v tehotenstve

Prvý trimester	Intrauterinne odumretie plodu, potrat
	Fyzické abnormality
Druhý a tretí trimester	Poškodenie rastu
	Predčasný pôrod
	Novorodenecká toxicita (syndróm z vysadenia, priame NÚ)
	Poruchy správania a učenia (po narodení)

Kategórie liekov z hľadiska rizika ich použitia pre plod v tehotenstve sú uvedené v tab. 5.3.2. Poznatky

o použití jednotlivých AP v tehotenstve uvádzajú tab. 5.3.3. Dlhodobá klinická prax poukazuje na nízke riziko teratogenity klasických AP, avšak chýba dostatočné overenie bezpečnosti RCT. Všeobecné odporúčania pre liečbu AP v tehotenstve a laktácii sú uvedené v tab. 5.3.4 a 5.3.5.

Tab. 5.3.2 Kategórie liekov z hľadiska ich rizika pre plod počas gravidity (podľa FDA)

Skupina A	RCT neprekázali teratogenitu lieku, ktorý užívali ženy počas prvého trimestra gravidity.
Skupina B	Experimentálne štúdie neprekázali riziko teratogenity, ale neexistujú klinické dôkazy.
Skupina C	Experimentálne údaje poukazujú na riziko teratogenity, ale neexistujú RCT, resp. nie sú k dispozícii ani humánne štúdie.
Skupina D	Existujú dôkazy o riziku teratogenity, ale v závažných (napr. život zachraňujúcich) situáciách môže byť liek použitý.
Skupina X	Teratogenita potvrdená experimentálne a/alebo údajmi z klinickej praxe. Riziko lieku pre plod prevažuje nad potenciálnym prínosom pre pacientku.

Tab. 5.3.3 Kategórie AP z hľadiska rizika pre plod počas tehotenstva podľa FDA (Bazire 2012)

AP1C	Flupentixol*	Plazmatická hladina lieku u plodu bola 1/4 v porovnaní s matkou. Neprekázala sa teratogenita. Neodporúča sa v tehotenstve. Vysoký prechod do materského mlieka, v laktácii sa odporúča len v nízkom dávkovaní (< 2 mg/deň).
	Zuklopentixol*	Neodporúča sa v tehotenstve. V animálnych štúdiách sa zistilo vyššie riziko letargie, tremoru, hyperexcitability a nízke Apgarovej skóre. Nízke riziko pri použíti v laktácii.
	Haloperidol (C)	Nezvyšuje výskyt veľkých kongenitálnych malformácií. Zvýšená incidencia ukončenia tehotenstva z medicínskych dôvodov, predčasných pôrodov a nízkej pôrodnnej hmotnosti. Vysoký transplacentárny prechod (66%). Vysoký prechod do materského mlieka, riziko kumulácie u dieťaťa.
AP2G	Risperidón (C)	Neprekázala sa teratogenita v animálnych štúdiách. Nezvyšuje výskyt kongenitálnych malformácií v humánnych štúdiách (malo údajov). Transplacentárny prechod (49%). Neodporúča sa v laktácii.
	Paliperidón (C)	Neprekázala sa teratogenita v animálnych štúdiách, ale zaznamenali sa reverzibilné poruchy vývoja. Neodporúča sa v tehotenstve, liečbu nie je potrebné prerušíť náhle. Neodporúča sa v laktácii.
	Olanzapín (C)	Vysoký transplacentárny prechod (72%), plazmatická hladina lieku u novorodenca bola 1/3 v porovnaní s matkou. Vyšše riziko gestačného DM, nižšej pôrodnnej hmotnosti a potrebe intenzívnej starostlivosti o novorodenca. Vysoký prechod do materského mlieka, riziko NU, neodporúča sa v laktácii.
	Kvetiapín (C)	Nezvyšuje výskyt kongenitálnych malformácií (humánna štúdia, kazuistiky). Nízky transplacentárny prechod (24%) a nízky prechod do materského mlieka.
	Klozapín (B)	Neodporúča sa v tehotenstve, ani v laktácii. Vyšše riziko gestačného DM, novorodeneckých kŕčov a sedácie. Riziko agranulocytózy u plodu/novorodenca. Výmena za iné AP je riziková z hľadiska relapsu. Kumuluje sa v materskom mlieku.
	Aripiprazol (C)	Nezvyšuje výskyt kongenitálnych malformácií (kazuistiky), vedie k zlyhaniu laktácie ovplyvnením hladiny prolaktínu.
	Ziprazidón (C)	Nie sú humánne štúdie podávania počas tehotenstva.
	Sertindol (X)	Je kontraindikovaný v tehotenstve, ale neprekázala sa teratogenita.
	Sulpirid*	Neprekázal sa výskyt priamych a nepriamych NU v animálnych štúdiách. Nízke riziko pri použíti v laktácii.
	Amisulprid*	Je kontraindikovaný v tehotenstve, ale neprekázala sa teratogenita. Vysoký prechod do materského mlieka.

*FDA neklasifikovaný

Tab. 5.3.4 Všeobecné odporúčania pre liečbu AP v perinatálnom období

U žien v reprodukčnom veku diskutovať možnosť tehotenstva, poskytnúť informácie.
Pri plánovanom tehotenstve nepodávať lieky vedúce k hyperprolaktinémii.
Snažiť sa nepodávať AP počas I. trimestra. Najrizikovejšie obdobie je 17. – 20. deň po koncepcii. Pokúsiť sa vysadiť medikáciu prekoncepčne pri plánovanej gravidite, resp. počas prvého trimestra pri neplánovanej gravidite.
Medikáciu nevysadzovať u pacientiek s vysokým rizikom relapsu: zvýši sa riziko relapsu, použitia vyšších dávok AP, resp. kombinácií psychofarmákov.
Použiť AP s nízkym rizikom pre plod aj matku. Preferovať lieky s nízkym teratogénnym, resp. embryotoxickým rizikom (FDA kategórie).
Preferovať monoterapiu najnižšími účinnými dávkami lieku.
Pokiaľ je to možné, vynímať sa výmene AP, aby nedošlo k zaťaženiu plodu ďalšou látkou.
Upraviť dávku AP počas tehotenstva (zmena objemu plazmy a aktivity hepatálnych enzymov).
Vyhnut' sa depotným preparátom a sprievodnej medikácií anticholinergikami.
Ak je to možné, farmakoterapiu redukovať, resp. vysadiť posledných 5 - 10 dní pred pôrodom. Zniži sa riziko syndrómu z vysadenia.
Informovať pôrodníka a neonatológa o užívanej medikácii. Tehotenstvo monitorovať ako rizikové.
Po celú dobu pravidelne monitorovať účinky a nežiaduce účinky liekov a zaznamenávať ich.
Súčasne podávať vitamíny a výživové doplinky (napr. kyselina listová).
Dodržiavať pitný režim.
Informovať ŠUKL.

Tab. 5.3.5 Všeobecné odporúčania pre liečbu AP v laktácii

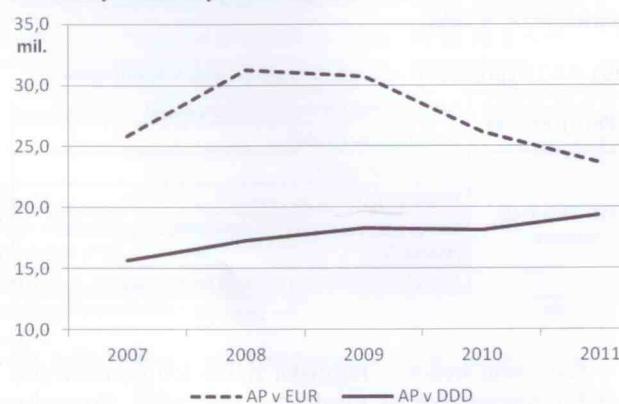
Zvážiť prínos laktácie a riziko expozície dieťaťa AP. Poskytnúť informácie.
Ukončiť laktáciu pri vysokom riziku relapsu.
V prípade, ak matka počas tehotenstva užívala AP, pokračovať v jeho podávaní aj počas laktácie, nemeniť terapiu, expozícia lieku je nižšia ako intrauterínne.
Podávať najnižšie účinné dávky AP.
Vyhnut' sa kombinovanej liečbe AP.
Užiť liek pred najdlhším spánkom dieťaťa, nedojčiť v čase, keď sa dosahuje najvyššia koncentrácia lieku v materskom mlieku.
Monitorovať NÚ a prospievanie dieťaťa.

6 FARMAKOEKONOMICKÉ ASPEKTY ANTIPSYCHOTICKEJ LIEČBY

V porovnaní s inými krajinami je spotreba AP v SR na úrovni európskeho priemeru. Objemová spotreba AP vyjadrená počtom predpisanych denných definovaných dávok (DDD), resp. „days of treatment“ (DOT) má v SR v priebehu ostatných piatich rokov stúpajúcu tendenciu

s medziročným prírastkom cca 5 %. Vo finančnom vyjadrení má výskyt trend spotreby AP v SR klesajúci charakter. V roku 2011 cena AP liečby dosiahla 23,6 miliónov EUR (obr. 3).

Obr. 3 Spotreba AP v SR v rokoch 2007 – 2011 vyjadrená v DDD a v celkových finančných nákladoch



V súčasnosti je v SR registrovaných viac ako dve desiatky rôznych molekúl AP, čo vrátane generík predstavuje veľké množstvo liekov. Až 85% týchto liekov tvoria atypické AP. V roku 2011 z celkových nákladov na farmakoterapiu AP približne 88% predstavovala liečba atypickými a 12% pripadalo na liečbu klasickými AP. Uvedený pomer atypických a klasických AP je v priebehu ostatných 5 rokov pomerne stabilný.

Rozdiel medzi finančnými nákladmi na liečbu AP a objemovou spotrebou AP vyjadrenou DDD je podmienený širokým zavedením generických atypických AP do klinickej praxe, ale aj tlakom kontrolných inštitúcií liekovej politiky na znižovanie cien liekov a dodržiavanie zásad racionálnej farmakoterapie.

V ostatnom období boli do klinickej praxe zavedené aj nové atypické AP a depotné formy atypických AP. Hoci ide o faktory, ktoré zvyšujú finančné náklady na liečbu AP, očakáva sa, že ich prínos je z hľadiska pomeru „cost-benefit“ ekonomickej efektívny. Významný negatívny dopad na cenu liečby AP má polyfarmácia.

Z farmakoekonomickejho hľadiska však náklady na farmakoterapiu tvoria obvykle len 1 – 6 % z priamych nákladov liečby schizofrénie. Mnohonásobne vyššiu časť priamych nákladov predstavuje hospitalizácia pacienta. Analýza preukázala, že počet rehospitalizácií je v tejto skupine pacientov pomerne vysoký, v roku 2010 dosiahol až 40 %. Dôležité sú preto najmä vysoká účinnosť a bez-

pečnosť liečby, spolupráca pacienta pri liečbe, ale aj rehabilitačné a resocializačné postupy, ktoré zabezpečia čo najkvalitnejšiu remisiu duševnej poruchy a čo najplnohodnotnejší návrat pacienta do produktívneho života.

7 Záver

Antipsychotiká druhej generácie (AP2G) s výnimkou klozapínu sú liekmi prvého výberu vo všetkých fázach liečby schizofrénie a porúch z okruhu schizofrénie a v akútnej fáze liečby afektívnych psychóz a exogenných psychóz. Pri porovnatelnom antipsychotickom pôsobení bola preukázaná vyššia bezpečnosť AP2G v porovnaní s AP1G z hľadiska extrapyramídových nežiaducích účinkov. Nepodarilo sa spoľahlivo preukázať významný efekt AP2G na kognitívne príznaky schizofrénie. Určujúcimi kritériami výberu AP2G pre individuálneho pacienta sú bezpečnosť a znášanlivosť (vrátane dlhodobej bezpečnosti). Význam bezpečnosti je osobitne dôležitý v špeciálnych skupinách pacientov. Jednotlivé skupiny AP2G sa líšia v profile nežiaducich účinkov. Dodržiavanie všeobecných zásad terapie AP vrátane monitorovania NÚ priaznivo ovplyvňujú bezpečnosť liečby a priamo aj nepriamo cez spoluprácu pacienta výsledný efekt a ďalší priebeh psychickej poruchy.

Literatúra

- Aziri, H., Pečenák, J.: Analýza hospitalizácií a predpisov psychofarmák u pacientov trpiacich poruchou z okruhu schizofrénie v roku 2010 v Slovenskej republike. Čes a slov Psychiat, 2011, 107(5), s. 263-267.
- Barne,s T. R. E., Marder, S. R.: Treatment of Chronic and Treatment-resistant Schizophrenia 139.-170. In: Lieberman, J. A., R. M. Murray, R. M., eds.: Comprehensive Care of Schizophrenia, Oxford University Press, 2012, 448 s.
- Basire, S.: Psychotropic Drug Directory 2012, The Professionals'Pocket Handbook and Aide Memoire, Lloyd-Reinhold Communications LLP, Dosington, Warwickshire UK, 2012, 540 s.
- Correll, C. U., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Kane, J. M., Leucht, S.: Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia:a meta-analysis of randomized controlled trials. Schizoph Bull. 2009; 35: 443-457.
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., Baldessarini, R. J.: International Consensus Study of Antipsychotic Dosing, Am. J. Psychiatry 2010, 167: 687-693.
- Gasper, J. J., Isai, C.: Guidelines for the use of atypical antipsychotics in adults. Dept. of Public Health, City and County of San Francisco, October 2006, 18 s.
- Klykylo, W. M., Weston, CH., Bowers, R., Jackson, J.: Green's Child & Adolescent Clinical Psychopharmacology, Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia – Baltimore – New York – London, 2014, 413 s.
- Haddad, P., Lambert, T., Lariello, J. eds.: Antipsychotic Long-acting Injections, Oxford University Press, 2011, 268 s.
- Hasan, A., et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects, The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2-44.
- Kopeček, M.: Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik, Klin Farmakol Farm 2012; 26(1), s. 40-51.
- Kofínková, V.: Antipsychotiká. In: Memorix klinickej farmakológie. Kriška, M.(Ed), SAP Bratislava, 2006, 610 s.
- Leucht, C., Heres, S., Kane, JM., Kissling, W., Davis, JM., Leucht, S.: Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizoph Res. 2011; 127: 83-92.
- Malla, A. et al.: Long - Acting Injectable Antipsychotics: Recommendations for Clinicians, CanJ Psychiatry, 2013, 58 (5 Suppl 1) s. 30-35.
- Marko, V.: Spotreba antidepresív na Slovensku III. Porovnanie s inými skupinami liečiv. Farmakoekonomika a lieková politika. 2010, 6, 2, s. 1-8.
- Use of psychotropic drugs in special patient groups in The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 11th Edition, Editors: Taylor, D., Paton, C., Kapur, S., Wiley-Blackwell, S 666, ISBN 978-0-470-97948-8, 2012.
- Tiihonen, J., Haukka, J., Taylor, M., et al.: A nationwide cohort study, of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. Am J Psychiatry. 2011;168:603–609.
- Vavrúšová, L., Kořínková, V., Korcsog, P., Janoška, D.: Racionálna liečba antipsychotikami. ML Racionálnej farmakoterapie, 2003, 7, 5-6:1-8.

Skratky

[A, B, C]	EBM úroveň dôkazu A, B, C (angl. level)
[1, 2]	EBM stupeň dôkazu 1, 2 (angl. grade)
ABSI	Index tvaru tela (A Body Shape Index)
Antichol	Anticholinergický
AP	Antipsychotiká
AP1G	Antipsychotiká prvej generácie
AP2G	Antipsychotiká druhej generácie
BAP	Bipolárna afektívna porucha
BMI	Index telesnej hmotnosti (Body Mass Index)
BZD	Benzodiazepiny
CBZ	Karbamazepín (carbamazepine)
CNS	Centrálny nervový systém

CYP	Cytochrómoxydázový enzymový systém P 450
CYP2D6	Izoforma 2D6 cytochrómoxydázového enzymového systému P450
CYP 3A4	Izoforma 3A4 cytochrómoxydázového enzymového systému P450
D1-D4	Urovne dávkovania 1 – 4
DAP	Depotné antipsychotiká
DDD	Denné definované dávky
DOT	Days of treatment
DM	Diabetes mellitus
EBM	Medicína založená na dôkazoch (Evidence-based medicine)

ECT	Electroconvulsive therapy	NL	Neuroleptiká
EKG	Elektrokardiogram	NÚ	Nežiaduce účinky
EKT	Elektrokonvulzívna liečba	PRL	Prolaktín
EMA	Európska lieková agentúra (European Medicines Agency)	QTc	QT interval korigovaný na pulzovú frekvenciu
epi	Epileptogénne	SDA	Sérotonín/dopamínové receptory (Serotonin/dopamine antagonists)
EPS	Extrapyramídové nežiaduce účinky	sex. dysf.	Sexuálne dysfunkcie
FDA	Food and Drug Administration	SNRI	Inhibitory spätného vychytávania sétoronínu a noradrenálínu (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors)
HIV	Vírus nedostatočnej ľudskej imunity (Human Immunodeficiency Virus)	SPC	Súhrnná informácia o lieku
KO	Krvný obraz	SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
Le	Leukocyty	T1/2	Polčas eliminácie
MARTA	Multireceptorové látky (multireceptoragents)	TCA	Tricyklické antidepresíva (Tricyclic Antidepressants)
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb		
Ne	Neutrofily		

Autori

doc. MUDr. Viera Kořínská, CSc.

Psychiatrická klinika LFUK a UN Bratislava Staré mesto

MUDr. Ľubomíra Izáková, PhD.

Psychiatrická klinika LFUK a UN Bratislava Staré mesto

MUDr. Peter Korcsog

Psychiatrické oddelenie, Všeobecná nemocnica Rimavská Sobota

MUDr. Ján Šuba

Klinika detskej psychiatrie LFUK a DFN Bratislava

MUDr. Lívia Vavrušová, PhD.

Vavrušová Consulting s.r.o. Bratislava

Oponenti

doc. MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.

Psychiatrická klinika SZU a UN Bratislava Ružinov

doc. MUDr. Ivan Dóci, PhD.

Psychiatrická klinika LF UPJŠ a UN Košice

prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., PhD.

Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU

Štandardný diagnostický a terapeutický postup

Edícia: Odborné odporúčania pre klinickú prax

Metodické listy racionálnej farmakoterapie

Redakčná rada:

Jozef Holomáň – vedúci redaktor

Jozef Glasa – odborný redaktor, Ján Bielik, Viliam Foltán, Peter Krištúfek, Jozef Hal'ko, Ján Gajdošík, Ľubomír Jurgoš, Milan Kriška, Milan Pavlovič, Eva Číkelová – výkonná redaktorka

SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel.: 02/59370 838, 02/59370 839, e-mail: katedra.kf@szu.sk

Vydáva Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o.,

IČO 31 390 421, Švabinského 4/a, 851 01 Bratislava, EV 4698/12, tel.: 02/5477 6683, www.herba.sk, občasník

ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP

60. metodický list racionálnej farmakoterapie

Racionálna liečba antipsychotikami

1 Úvod

V skupine psychofarmák s označením **antipsychotiká** (starší názov neuroleptiká) je vývoj od 50. rokov 20. storočia vedený snahou o zlepšenie bezpečnostných parametrov pri súčasnom zachovaní, resp. rozšírení spektra antipsychotického účinku. Termín **antipsychotiká (AP)** vystihuje hlavný očakávaný účinok – priažnivé ovplyvnenie porúch integrácie psychických funkcií a procesov (**antipsychotický efekt**). AP preto predstavujú základ farmakoterapie psychotických porúch.

Predkladané **klinické odporúčania** predstavujú aktuálizáciu predchádzajúceho odborného usmernenia (Metodický list 31/2003). Pribudli nové hodnotenia účinnosti a bezpečnosti, rozšírenia indikácií AP a zavedenie nových liečív, resp. nových liekových foriem AP. Ako zdroje hodnotenia efektu a bezpečnosti sme použili aktuálne systematické prehľadové práce a metaanalýzy uverejnené v časopisoch s impakтом faktorom minimálne 2. Porovnali sme algoritmy uvedené v aktuálnych národných a medzinárodných odporúčaniach. *Odporúčania sú určené pre všetkých psychiatrov. Obsahujú odkazy na všetky v súčasnosti aktuálne liečebné postupy, avšak ich ľahšou je vzhľadom na charakter a poslanie metodických listov v oblasti racionálnej farmakoterapie. Odporúčania pre nepsyhiatrov sú uvedené v kapitole diagnostiky, aj liečby psychóz.* K jednotlivých klinickým odporúčaniam uvádzame EBM úroveň (angl. level) dôkazu [A, B, C], prípadne EBM stupeň (angl. grade) dôkazu [1, 2].

1.1 Psychóza – vymedzenie pojmu

Pojem **psychóza** je popisný. Vyjadruje hĺbkou psychickej poruchy bez ohľadu na jej pôvod (príčinu). Ide o najťažšiu psychickú poruchu. Pacient má zmenený vzťah k realite. Dôvodom je narušené vnímanie a/alebo prežívanie a/alebo narušená interpretácia reality. Stav môže byť spojený s celkovou dezintegráciou psychických funkcií a procesov. Kritický náhľad na poruchu chýba alebo je neúplný. Vonkajšími prejavmi sú zmeny v správaní a obmedzenia v každodennom fungovaní, v komunikácii a medziľudských vzťahoch. S psychotic-

kým stavom sú spojené významné právne súvislosti, napr. zmena právnej spôsobilosti, trestná zodpovednosť a pod.

V **patofiziologii** psychóz sa predpokladajú poruchy dopamínovej neurotransmisie v mezolimbických (zvýšenie) a mezokortikálnych (zniženie) okruhoch. Môže ísť o priamu zmenu uvoľňovania dopamínu, zmenu na úrovni postsynaptických dopamínových receptorov, ale aj o dôsledok porúch iných neurotransmitterových systémov, napr. serotoninergického, glutamátergického.

1.2 Diagnostika psychotických stavov

Kvalifikovaná diagnostika a diferenciálna diagnostika psychotického stavu patria do kompetencie psychiatra. Základom diagnostiky je **klinické psychiatricke vyšetrenie** zamerané na identifikáciu psychotických a ďalších, už patognomických príznakov (napr. pre schizofréniu, afektívnu poruchu, kvalitatívnu poruchu vedomia, demenciu a pod.). Následná **psychopathologická analýza** je prostriedkom na hľadanie súvislostí medzi jednotlivými príznakmi (identifikácia primárneho osového syndrómu), ďalej na hodnotenie závažnosti príznakov, na prítomnosť rizikových príznakov a na stupeň obmedzenia v jednotlivých oblastiach fungovania. Významnou súčasťou vyšetrenia je dôkladná **anamnéza** (vrátane heteroanamnézy). Vek, pohlavie, okolnosti vzniku, rýchlosť rozvoja a dĺžka trvania príznakov, ich variabilita, systemizácia, postoj pacienta k príznakom tvoria dôležité východiská pri diagnostike a diferenciálnej diagnostike psychotických porúch. Štandardnou súčasťou diagnostiky je psychodiagnostické vyšetrenie. **Doplňujúce** laboratórne, prístrojové, klinické vyšetrenia (napr. neurologické, interné a pod.) vyberáme cielene. Poskytujú nám údaje potrebné pri výbere AP pre individuálneho pacienta. Predovšetkým sú však zamerané na **vylúčenie exogénej príčiny** psychotického stavu, napr. cerebrálnej alebo inej telesnej, toxickej, farmakogénnej. V tab. 1.2 uvádzame stručný prehľad porúch s psychotickými, resp. potenciálnymi psychotickými príznakmi v poradí, v akom sú zaradené v MKCH-10. V prípade exogénej príčiny je v **liečbe** rozhodujúce ovplyvnenie tejto príčiny a liečba **AP** je skôr **symptoma-**