Terapeutické přístupy v léčbě farmakorezistentní schizofrenie

prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Klinika psychiatrie FN Olomouc a Univerzity Palackého v Olomouci

Schizofrenie je pro mnoho pacientů celoživotní duševní porucha s významnými důsledky na většinu funkčních oblastí. Navzdory adekvátní léčbě antipsychotiky trpí jedna pětina až jedna třetina pacientů přetrvávajícími psychotickými příznaky, a jsou proto označováni jako farmakorezistentní (TRS). Jediným lékem s prokázanou účinností u TRS pacientů je klozapin. Zároveň však klozapin není účinný u 40 % až 70 % TRS pacientů, může vyvolávat potenciálně život ohrožující vedlejší účinky a jeho podávání je spojeno s nutností provádět laboratorní sledování. Proto se v léčbě TRS pacientů, kteří jsou navíc rezistentní i na klozapin, objevila řada farmakologických a nefarmakologických biologických přístupů. Tento článek poskytuje stručný přehled terapeutických strategií pro TRS, který zahrnuje farmakoterapii, elektrokonvulzivní terapii, opakovanou transkraniální magnetickou stimulaci a transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem.

Klíčová slova: schizofrenie, farmakorezistentní schizofrenie, klozapin, elektrokonvulzivní terapie, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, transkraniální stimulace jednosměrným proudem.

Therapeutic approaches in drug-resistant treatment schizophrenia

Schizophrenia for many patients is a lifelong mental disorder with significant consequences on most functional domains. One fifth to one third of patients with schizophrenia experience persistent psychotic symptoms despite adequate trials of antipsychotic treatment, and are considered to have treatment-resistant schizophrenia (TRS). Clozapine is the only medication to demonstrate efficacy for psychotic symptoms in such patients. However, clozapine is not effective in 40–70 % of patients with TRS and it has significant limitations in terms of potentially life-threatening side effects and the associated monitoring. Accordingly, a number of pharmacological and non-pharmacological biological approaches for clozapine-resistant schizophrenia have emerged. This article provides a brief review of recent therapeutic strategies for TRS, which include pharmacotherapy, electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation, and transcranial direct current stimulation.

Key words: schizophrenia, treatment-resistant schizophrenia, clozapine, electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation.

Úvod

Schizofrenie u mnoha pacientů je celoživotní duševní porucha, která postihuje přibližně 0,4–1 % populace po celém světě (1). Symptomy schizofrenie se skládají z pozitivních, negativních, afektivních a kognitivních symptomů. Přes pokroky ve farmakoterapii se stále mnoho pacientů potýká s potížemi ve společenském a pracovním fungování. Navíc jedna pětina až

třetina pacientů se schizofrenií trpí přetrvávajícími psychotickými příznaky navzdory tomu, že byli léčeni dvěma nebo i více antipsychotiky s různým mechanismem účinku v dostatečné dávce a po dostatečně dlouhou dobu. Tato skupina pacientů je označována jako TRS (treatment resistant schizophrenia) – schizofrenie rezistentní vůči léčbě. Tito pacienti mají často nízkou kvalitu života a trpí sociální dysfunkcí.

Definice farmakorezistentní schizofrenie existuje několik. Většina považuje za TRS alespoň dva neúspěšné léčebné pokusy různými antipsychotiky, každé v dávce stejné nebo vyšší, než je denní chlorpromazinový ekvivalent (1 000 mg/den), přičemž doba léčení každým antipsychotikem musí být rovna nebo delší než 6 týdnů. Odpověď na léčbu je měřena relativní změnou skóre hodnotících stupnic. Nejčastěji

se za dostatečnou odpověď na léčbu (responzi) považuje alespoň 20% pokles na škále Positive And Negative Symptoms Scales (PANSS). Jindy je požadováno absolutní kritérium, např. skóre po léčbě ≤ 35 v Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), nebo skóre CGI (Clinical Global Impression) ≤ 3 (tj. mírný nebo méně závažný stav) (2).

Je schizofrenie rezistentní na léčbu kategoricky odlišná od schizofrenie reagující na léčbu?

Je pravděpodobné, že různé stupně odezvy na antipsychotika odrážejí kategoricky odlišné podtypy nemoci, což by mělo významné důsledky pro výzkum a klinickou praxi. Pokud by se tyto podtypy mohly odlišit již na počátku nemoci, mohlo by to představovat první krok k personalizovanému přístupu léčby. Systematický přehled (3) porovnával schizofrenii rezistentní na léčbu (definovanou buď jako nedostatek léčebné odezvy na dvě antipsychotika nebo jako zavedenou léčbu klopazinu) a schizofrenii reagující na léčbu (definovanou jako dostatečnou klinickou odpověď na antipsychotikum jiné než klopazin). Do přehledu bylo zařazeno 19 převážně středně kvalitních studií. Výsledky poukázaly na to, že TRS pacienti vykazují glutamatergní abnormality, naopak nedostatek dopaminergních abnormalit a významné snížení šedé hmoty ve srovnání s pacienty reagujícími na léčbu. U TRS pacientů byla také hlášena vyšší rodinná zátěž. Zdá se, že TRS je kategoricky odlišný podtyp schizofrenie. Výzkum je však omezen a potvrzení bude vyžadovat replikaci.

Terapie TRS

Klopazin je jediným lékem, u kterého byla prokázána účinnost i u farmakorezistentních pacientů. Klopazin však není účinný u 40 až 70% pacientů s TRS schizofrenií, a to i při odpovídajících hladinách klopazinu v krvi, a má významná omezení z hlediska potencionálně život ohrožujících vedlejších účinků a s tím souvisejících přísných monitorovacích požadavků (4). Proto se objevila řada farmakologických a nefarmakologických přístupů k TRS schizofrenie rezistentní i na klopazin. Pro postup v léčbě existují i vodítka a doporučené postupy (5).

Augmentace klopazinu antipsychotiky druhé generace

Nejčastěji používanou a testovanou strategií pro léčbu TRS rezistentní na klopazin je

augmentace klopazinu druhým antipsychotikem. U kombinací antipsychotik u TRS je třeba zdůraznit, že se smysl mají pouze kombinace antipsychotik s odlišným farmakodynamickým profilem. V roce 2012 provedl Taylor a kol. (6) metaanalýzu 14 randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií ($n = 734$) augmentace klopazinem dalším antipsychotikem. V 5 studiích byl klopazin kombinován s risperidonem ve 3 studiích s aripiprazolem a v 6 studiích s amisulpridem, chlorpromazinem, haloperidolem, pimozidem, sertindolem nebo sulpiridem. Augmentace druhým antipsychotikem byla skromně lepší než s placebem (Effect Size = 0,239, $p = 0,028$) a byla dobře tolerována. Šest týdnů se ukázalo jako dostatečná doba k posouzení terapeutického účinku. Porcelli a kol. (7) také provedl metaanalýzu 5 studií ($n = 116$) porovnávajících účinnost risperidonu a placeba při přidání ke klopazinu a zjistil, že risperidon nebyl v augmentaci lepší než placebo (Effect Size = 0,14, $p = 0,89$) (4). Další metaanalýza zkoumala 14 randomizovaných otevřených studií ($n = 1\,064$) a 6 randomizovaných dvojitě zaslepených studií ($n = 227$) augmentace klopazinu druhým antipsychotikem a také ukázala, že neexistuje statisticky významný pozitivní účinek augmentace (8). Přes tyto negativní výsledky mohou existovat podskupiny pacientů, které prokázaly významné zlepšení po přidání druhého antipsychotika. Nicméně zůstává nejasné, které podskupiny pacientů rezistentních na klopazin nejúčinněji odpovídají na augmentační strategii. Je třeba také poznamenat, že někteří pacienti během augmentace klopazinu sertindolem dokonce zaznamenali zhoršení psychotických symptomů, ačkoli mechanismus tohoto nálezu zůstává neznámý (9).

Nedávná metaanalýza (10) ukázala, že neexistují dostatečné důkazy o nadřazenosti klopazinu ve srovnání s jinými antipsychotiky druhé generace při léčbě TRS. Naopak autoři jiné metaanalýzy (11) uzavírají, že klopazin je vynikající při léčbě refrakterní poruchy, ale pokud po 6 měsících nedorazí k odpovědi, je třeba zvážit léky s nižšími nežádoucími účinky. Další metaanalýza (12) argumentuje, že i při riziku zjednodušení se zdá, že klopazin si zachovává své přednosti v léčbě TRS. Navíc dodává, že klopazin a olanzapin jsou spojeny s vyšší účinností u pacientů, kteří nejsou rezistentní.

Augmentace klopazinu stabilizátory nálady

Schopnost nekompetitivních antagonistů N-methyl-D-aspartátového receptoru (NMDA-R), jako je fencyklidin a ketamin, vyvolat symptomy podobné schizofrenii vedla k hypotéze, že hypofunkce NMDA-R může přispět k patofyziologii schizofrenie. Také se uvažuje o tom, že antagonisté NMDA-R mohou způsobit nadměrné kompenzační uvolňování glutamátu, které může nadměrně aktivovat jiné non-NMDA receptory, které nejsou antagonistizovány a zůstávají funkčně aktivní. Zvýšené uvolňování glutamátu indukované antagonisty NMDA-R může být částečně zodpovědné za jejich behaviorální účinky.

Lamotrigin je antiepileptikum, které inhibuje nadměrné uvolňování glutamátu v presynaptických místech antagonistací sodíkových kanálů a zvýšením uvolňování kyseliny gama-aminomáselné (GABA). Lamotrigin byl studován jako potenciální augmentační lék pro TRS. Tiihonen a kol. (2009) provedl metaanalýzu 5 randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií (celkem $n = 161$), které zkoumaly účinek augmentace klopazinu lamotriginem a zjistil, že augmentace lamotriginem byla lepší než augmentace placebem v celkovém účinku na psychotické příznaky (Effect Size = 0,57, $p < 0,001$), pozitivní příznaky (Effect Size = 0,34, $p = 0,04$) a negativní příznaky (Effect Size velikost = 0,43, $p = 0,008$) (13). Nicméně jiné metaanalýzy, zjistily, že augmentace klopazinu s lamotriginem není nadřazená placebo (7, 8). V souladu s tímto výsledkem Vayisoglu a kol. (2013) nenalezl žádné příznivé účinky augmentace lamotriginu na psychopatologii nebo kognitivní funkce u 34 pacientů s částečnou odpovědí na klopazin (14).

Topiramát je antiepileptikum, které bylo studováno u pacientů se schizofrenií kvůli možné schopnosti modulace glutamatergní signalizace. Tiihonen a kol. (2005) uvádí, že topiramát byl účinnější než placebo při snižování obecných psychopatologických symptomů (Effect Size = 0,7, $p = 0,021$), nicméně výsledky se týkaly pacientů rezistentních na léčbu antipsychotiky druhé generace, vyjma klopazinu (15). Následně Afshar a kol. (2009) prokázal, že augmentace topiramátem je lepší než placebem i u klopazinu (16). Naopak v roce 2011 Muscatello a kol. (2011) provedl 24týdenní studii u 43 pacientů a neukázal žádný přínos doplňkové farmakoterapie topiramátem (17).

Podobné výsledky získal Behdani a kol. (2011) v 17týdenní studii u 80 pacientů. Augmentace klopazinu topiramátem ve srovnání s placebem významně nezmenšilo žádnou ze tří podskupin škály PANSS (Positive And Negative Symptoms Scale) (18).

Recentní práce (19) posuzovala RCT (N = 1 227) s přidáním stabilizátorem nálady ke klopazinu. Byly sledovány kombinace s topiramátem (5 RCTs, n = 270), lamotriginem (8 RCTs, n = 299), valproátem sodným (6 RCTs, n = 430). Po 12 týdnech léčby dosáhly všechny kombinace se stabilizátorem nálady signifikantně lepších výsledků ve snížení psychopatologie než monoterapie klopazinem. Kombinace s topiramátem nebo valproátem sodným byla účinnější než kombinace s lamotriginem. Nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly týkající se nežádoucích účinků. Nejvíce přerušení léčby z různých příčin bylo zaznamenáno na kombinaci s topiramátem. Autoři uzavírají, že kombinace klopazinu s valproátem sodným se jeví účinná a bezpečná. Nicméně jak autoři dodávají pro zařazení těchto kombinací do doporučených postupů léčby jsou potřebné vysoce kvalitní RCT.

V souhrnu se jeví jako nejúčinnější a nejbezpečnější volbou kombinace s valproátem. Kombinace s topiramátem mohou být účinné, ale jsou spojeny s vysokým rizikem vysazení léčby, kombinace s lamotriginem je bezpečná, ale méně účinná než dvě výše zmíněné.

Augmentace klopazinu dalšími léky

Tetrabenazin (TBZ) byl během šedesátých let hodnocen jako antipsychotikum se sníženým rizikem extrapyramidových příznaků. Nyní je TBZ uváděn jako inhibitor presynaptického vezikulárního monoaminového transportéru (VMAT2), který v mozku přednostně snižuje dopamin před serotoninem a noradrenalinem. Uvažuje se, že se v průběhu opakovaných psychotických epizod může vyskytnout presynaptická dysfunkce dopaminu a schizofrenie může být spojena s procesem tzv. „endogenní senzitivace“. Remington a kol. (2012) provedl 12týdenní, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii (n = 41) s cílem zjistit, zda augmentace TBZ v kombinaci buď s klopazinem (73 %) nebo jinými antipsychotiky může zvýšit u TRS pacientů léčebnou odpověď. Tetrabenazin byl dobře tolerován, ale nedošlo k významnému zlepšení symptomů (celkem,

pozitivních a negativních), celkové závažnosti nemoci nebo úrovně fungování (20).

Výsledky augmentace klopazinu glutamatergními látkami (CX516, D-cycloserin, D-serin, glycin a sarkosin) přinesl přehled 7 randomizovaných, dvojitě zaslepených, kontrolovaných studií (21). Pouze pozitivní modulátor glutamátového AMPA receptoru – látka CX516, vykazovala lepší účinnost na celkovou závažnost symptomů (Effect Size = 1,35) a závažnost negativních symptomů (Effect Size = 1,43) než placebo. Velikost vzorku této studie byla však velmi malá (n = 18), a výsledky by měly být interpretovány opatrně. Tento přehled (21) také hodnotil 4 randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studie zkoumající účinnost antidepresiv (citalopram, fluoxetin a mirtazapin) jako strategii augmentace klopazinu u TRS pacientů. Augmentace fluoxetinem a mirtazapinem nezlepšila celkovou závažnost symptomů, ale citalopram prokázal lepší účinnost na celkové a negativní symptomy ve srovnání s placebem (Effect Size = 0,81).

V současné době je tedy nedostatek důkazů o účinnosti augmentace klopazinu antidepresivy a glutamatergními látkami.

Bylo zjištěno, že estrogen moduluje citlivost receptorů dopaminu D₂ v mozku krys a může snížit behaviorální abnormality indukované dopaminovými agonisty, což naznačuje potenciál pro antipsychotické účinky estrogenu. Rozsáhlá randomizovaná kontrolovaná studie u žen ve fertilním věku s TRS (n = 183) ukázala, že transdermální estradiol (200 µg) má jako doplněk k antipsychotické terapii lepší účinnost než placebo. Byla snížena celková závažnost příznaků (Effect Size = 0,31 p < 0,01) a závažnost pozitivních příznaků (Effect Size = 0,44, p < 0,01) (22). Ačkoli estrogen může být užitečnou přídatnou léčbou u žen, jeho terapeutický potenciál u mužů se schizofrenií zůstává nejasný.

Novější přehled (23) se zaměřil na augmentaci klopazinu jinými antipsychotiky, antidepresivy, stabilizátory nálady a dalšími látkami. Žádná z kombinací nedosáhla přesvědčivé účinnosti v léčbě TRS.

Elektrokonvulzivní terapie

Elektrokonvulzivní terapie (ECT) se používá v klinické praxi již od třicátých let jako dobře zavedená metoda psychiatrické léčby, ačkoli její přesný mechanismus účinku není znám. ECT

je možnou léčebnou strategií u TRS pacientů. Například Masoudzadeh et al. (2007) uvádí snížení skóre PANSS o 46 % u skupiny s klopazinem (n = 6), o 40 % ve skupině léčené ECT (n = 6) a snížení o 71 % při kombinaci klopazinu s ECT (n = 6) (24). V jedné randomizované studii (25) odpovědělo na kombinaci ECT s klopazinem 10 z 21 pacientů (47,6%), přičemž response byla definována jako 40% snížení příznaků dle škály Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), zatímco u monoterapie klopazinem nebyly nalezeny žádné odpovědi (n = 17) (p < 0,001). Velikosti vzorků těchto studií však byly velmi malé a pouze dvě z posuzovaných studií byly randomizované a kontrolované.

Meta-analýza randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) (26) zkoumala účinnost a bezpečnost kombinace elektrokonvulzivní terapie (ECT) a antipsychotik (s výjimkou klopazinu) proti samostatné monoterapii antipsychotikem v léčbě TRS. Do metaanalýzy bylo zařazeno 11 studií (n = 818, trvání = 10,2 ± 5,5 týdnů). Přidatná ECT byla lepší než antipsychotická monoterapie.

Použití ECT ke zvýšení antipsychotické léčby (s výjimkou klopazinu) může být účinnou možností léčby TRS. Nicméně augmentace pomocí ECT zejména u pacientů rezistentních na klopazin vyžaduje další ověření.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

První moderní transkraniální magnetické stimulační zařízení (TMS) bylo vyvinuto během počátku 80. let. Transkraniální magnetická stimulace (TMS) vytváří silný puls elektrického proudu a indukuje impuls magnetického pole v malém prostoru pod cívkou, který může účinně depolarizovat lokální neurony až do hloubky přibližně 2 cm pod lebkou. Při použití repetitivních impulzů TMS (rTMS) může být dlouhodobější potenciace nebo deprese na úrovni neuronů zdrojem dlouhodobějšího účinku. Vzhledem k mírným vedlejším účinkům a poměrně nízkým nákladům se rTMS považuje za potenciálně atraktivní terapeutický nástroj psychických poruch. V roce 1999 byla poprvé rTMS použita v léčbě farmakorezistentních sluchových halucinací. Od té doby byla publikována řada randomizovaných shamem kontrolovaných studií.

Slotema a kol. (2014) provedl metaanalýzu 10 randomizovaných shamem kontrolovaných studií s rTMS (n = 357) u pacientů, kteří měli far-

makorezistentní sluchové halucinace, což bylo definováno jako nedostatečná odpověď na alespoň 2 antipsychotika, podávaná v odpovídajících dávkách po dobu nejméně 6 týdnů (27). Vesrovnání se shamem indukovala léčba rTMS mírné snížení sluchových halucinací (Effect Size = 0,45, $p < 0,001$). Z těchto studií však pouze jedna studie zahrnovala subjekty s TRS ($n = 17$). Nežádoucí účinky, jako je přechodná bolest hlavy, byly mírné a nebyly žádné významné rozdíly v počtu vysazení léčby mezi reálnými TMS a shamovými skupinami.

Cílem recentní studie (28) bylo prozkoumat účinnost 1-Hz (nízkofrekvenční) a 10-Hz (vysokofrekvenční) rTMS v ovlivnění sluchových halucinací a negativních příznaků schizofrenie. Do sledování bylo zahrnuto třináct studií s 1-Hz rTMS a sedm studií s 10-Hz rTMS. Výsledky ukázaly, že v ovlivnění negativních příznaků se skupina s 10-Hz rTMS nelišila od skupiny se shamem. Nicméně ve skupině s 1-Hz rTMS se objevil účinek na sluchové halucinace. Sluchové halucinace se zlepšily signifikantně více ve skupině s rTMS než ve skupině se shamem (SMD = -0,29, 95% CI = -0,57–0,01). Pro uplatnění a doporučení v klinické praxi je potřeba výsledky potvrdit rozsáhlými RCT.

Zatím máme málo důkazů pro dlouhodobější terapeutické nebo nežádoucí účinky léčby rTMS u pacientů s TRS.

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (Transcranial direct current stimulation (tDCS)) je neinvazivní neurostimulační technika, která se používá více než půl století. Mechanismem této metody je průchod kontinuálního stejnosměrného proudu s velmi nízkou amplitudou (např. 1–3 mA) elektrodami, z nichž alespoň jedna (anoda nebo katoda) je umístěna na pokožce hlavy. Pacient je plně při vědomí vnímán po celou dobu trvání léčby tDCS, která trvá přibližně 20 minut. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem indukuje prodlouženou hyperpolarizaci v oblasti mozkové kůry pod katodou a prodlouženou depolarizaci v oblasti kůry pod anodou. Tyto účinky jsou zhruba analogické kortikální inhibici a excitaci, které se vztahují k rTMS s nízkým a vysokým kmitočtem. Navíc bylo zjištěno, že tDCS může modifikovat účinnost NMDA-R a změ-

nit GABAergní aktivitu, což má za následek prodlouženou účinnost synaptických změn. Ve srovnání s rTMS a ECT je tDCS výhodnější a levnější (30). Brunelin a kol. (29) provedl randomizovanou, shamem kontrolovanou, dvojité slepou studii, která zkoumala účinnost tDCS na potlačení závažnosti sluchových halucinací a negativních symptomů. Studie zahrnovala 30 pacientů se schizofrenií, kteří neměli dostatečnou odezvu na alespoň tříměsíční podávání antipsychotika. Pro hodnocení sluchových halucinací byla použita škála AHRs (Auditory Hallucination Rating Scale). První snížení sluchových halucinací bylo pozorováno po pěti dnech aktivní skóre pro aktivní vs. sham tDCS (31 % vs. 8 %) (Effect Size = 1,58, $p < 0,001$), po třech měsících (38 % vs. 5 %) (Effect Size = 1,58, $p < 0,001$). Přestože u pacientů nebyl zaznamenán úplný ústup příznaků, šest pacientů na aktivní léčbě tDCS (40 %) dosáhlo více než 50 % snížení skóre na AHRs. Kromě toho byl pozorován významný vliv tDCS na celkové skóre PANSS ve srovnání se shamovou léčbou (Effect Size = 0,98, $p = 0,01$). Snížení negativních příznaků o 12 % bylo dosaženo ihned po léčbě (velikost účinku = 1,07, $p = 0,01$). Během pokusu nedošlo k významným nežádoucím účinkům. Účinek tDCS na sluchové halucinace může být výsledkem globálního působení obou elektrod na frontotemporální síť.

Recentní práce (30) zkoumala šest RCT, které hodnotily účinky tDCS na závažnost sluchových halucinací u schizofrenních pacientů. Analýza klinických výsledků těchto studií poukázala na nesourodost informací o terapeutickém použití tDCS ke snížení závažnosti sluchových halucinací u schizofrenie. Pouze tři studie odhalily terapeutický přínos, projevující se snížením závažnosti a frekvence sluchových verbálních halucinací u schizofrenních pacientů. Přestože tDCS prokázal slibné výsledky při snižování závažnosti sluchových halucinací u schizofrenních pacientů, tuto techniku ještě nelze použít jako terapeutickou alternativu kvůli nedostatku studií s dostatečně velkými soubory pacientů.

Diskuze a limity

Důkazy podporující augmentaci klopazinu farmakologickými přístupy jsou slabé a pozorované přínosy byly v nejlepším případě skromné. Navíc v řada těchto augmentačních

studií trpí nedostatečně rigorózní metodikou. Například plazmatické hladiny klopazinu, které by zjistily, zda pacienti mají adekvátní koncentrace léku, nebo zda jsou k léku adherentní, nebyly ve většině studií zkoumány. Několik pozitivních nálezů může být tedy částečně spojeno se skutečností, že pacienti nebyli rezistentní na léčbu, ale pouze poddávkování. Pro optimalizaci léčby klopazinem je důležité používat klopazin v dostatečné dávce (300–800 mg/den) a s dostatečnou dobou léčby (nejméně 8 týdnů) (4).

Hodnocení různých přístupů léčby v tomto přehledu je založeno především na metaanalýzách a systematických přehledech. Nicméně je důležité odkazovat čtenáře na výsledky jednotlivých klinických studií vzhledem k tomu, že některé metaanalýzy nejsou homogenní. Jednou z hlavních překážek léčby TRS odolných vůči klopazinu je to, že patofyziologický základ rezistence vůči léčbě zůstává špatně pochopitelný. Můžeme pouze předpokládat, že pacienti s rezistencí na klopazin mají komplexnější patofyziologii ve srovnání s pacienty se schizofrenií, kteří na antipsychotika reagují.

Vysoce kvalitní důkazy naznačují, že ECT je účinná pro krátkodobou léčbu schizofrenie pro dosažení globálního zlepšení u pacientů, ať už s nebo bez souběžnou léčbou antipsychotiky. Nicméně omezené důkazy několika studií augmentace ECT u pacientů s TRS neumožňují vyvodit pevné závěry. Nežádoucí účinky ECT na kardiovaskulární systém (např. bradykardie a arytmie) a na kognitivní funkce jsou běžné, ale typicky jsou přechodné. Výhodou léčby rTMS a tDCS může být relativní absence těchto vedlejších účinků. Užitečnost jednotlivých aplikací rTMS u pacientů trpících přetrvávajícími psychotickými symptomy zpochybňuje relativně přechodné trvání přínosu po ukončení léčby rTMS (přibližně 4 týdny). Tento problém by možná šlo řešit nabídkou udržovacích rTMS. Dalším problémem týkajícím se rTMS je nejistota vztahu mezi účinností rTMS a počtem nebo intenzitou stimulace. Kromě toho se rTMS nezdá být účinná na bludy, nicméně byl zjištěn trend účinnosti na negativní příznaky. Nutné jsou další studie.

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem se jeví jako bezpečná, levná, snadno použitelná a slibná léčba pro TRS pacienty, i když její účinnost je v současné době zalo-

žena na skromné evidenci. Omezené důkazy naznačují, že příznivý účinek tDCS na sluchové halucinace může trvat déle než v případě rTMS. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem může být také účinná u negativních příznaků. Bylo by zajímavé prozkoumat potenciální úlohu udržovací léčby tDCS.

Navíc vzhledem k tomu, že tDCS ovlivňuje kortikální excitabilitu, je zapotřebí více informací o tom, jak psychotropní léky modulují účinnost tDCS. Konečně jsou nutné studie s monoterapií těmito stimulačními technikami ve srovnání s přídatnými aplikacemi rTMS a tDCS.

LITERATURA

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; e141.
2. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, Graff-Guerrero A, Mamo DC. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res*. 2011; 133(1–3): 54–62.
3. Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2017 13; 17(1): 12.
4. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 898–911.
5. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*, 2012; 13: 318–378.
6. Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 15–24.
7. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 22: 165–182.
8. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 2012; 38: 1003–1011.
9. Nielsen J, Emborg C, Gydesen S, Dybbro J, Aagaard J, Haderup K, et al. Augmenting clozapine with sertindole: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 173–178.
10. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, Leucht S. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(3): 199–210.
11. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016; 209(5): 385–392.
12. Andrade C. Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: Relati-

širší posouzení efektu psychosociálních intervencí u TRS schizofrenie je mimo rozsah tohoto přehledu. Existují však důkazy, že kognitivní behaviorální terapie a terapie kognitivní léčby mohou být prospěšné u pacientů s FRS (32, 33).

Zatím jsou přínosy různých augmentačních strategií nanejvýš skromné. Na druhé straně i mírné benefity mohou být pro jednotlivé pacienty důležité. Aby bylo možné účinněji využívat současných důkazů, je nutné identifikovat specifické markery, předpovídat reakci na konkrétní léčbu, aby bylo možné vytvořit efektivní personalizovanou péči.

- ve Effects in Patients With and Without Treatment Resistance. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77(12): 1656–1660.
13. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109: 10–14.
14. Vayisoğlu S, Anil Yagcioglu AE, Yagcioglu S, Karahan S, Karci O, Gurel SC, et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 2013; 143: 207–214.
15. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hyvärinen S, Eronen M, et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1012–1015.
16. Afshar H, Roohafza H, Mousavi G, Golchin S, Toghanifar N, Sadeghi M, et al. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 157–162.
17. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, Mico U, Bellinghieri PM, Scimeca G, et al. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 667–674.
18. Behdani F, Hebrani P, Rezaei Ardani A, Rafee E. Effect of topiramate augmentation in chronic schizophrenia: a placebo-controlled trial. *Arch Iran Med* 2011; 14: 270–275.
19. Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, de Leon J. Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychiatry*. 2017; 78(5): 498–505.
20. Remington G, Kapur S, Foussias G, Agid O, Mann S, Borlido C, et al. Tetrabenazine augmentation in treatment-resistant schizophrenia: a 12-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 95–99.
21. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 2012; 38: 1003–1011.
22. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 695–702.
23. Muscatello MR, Bruno A, De Fazio P, Segura-Garcia C, Pandolfo G, Zoccali R. Augmentation strategies in partial re-

Závěr

Klozapin zůstává hlavním lékem pro léčbu TRS schizofrenie. Biologické strategie augmentace léčby klozapinem musí být podloženy přesvědčivějšími důkazy. Dosavadní studie s rTMS a tDCS prokázaly krátkodobé zlepšení sluchových halucinací nebo negativních příznaků. K určení dlouhodobých a nežádoucích účinků těchto přístupů je potřeba více studií. Vzhledem k tomu, že etiologie TRS schizofrenie není stále dostatečně známá, je třeba pokračovat v úsilí vymezit její základní patofyziologii, aby daly základ lepším a účinnějším léčebným strategiím.

- sponder and/or treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15(16): 2329–2345.
24. Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pak J Biol Sci* 2007; 10: 4287–4290.
25. Kho KH, Blansjaar BA, de Vries S, Babuskova D, Zwinderman AH, Linszen DH. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia—an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 372–379.
26. Zheng W, Cao XL, Ungvari GS, Xiang YQ, Guo T, Liu ZR, Wang YY, Forester BP, Seiner SJ, Xiang Y. Electroconvulsive Therapy Added to Non-Clozapine Antipsychotic Medication for Treatment Resistant Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0156510.
27. Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IE. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 101–110.
28. He H, Lu J, Yang L, Zheng J, Gao F, Zhai Y, Feng J, Fan Y, Ma X. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2017; 128(5): 716–724.
29. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 719–724.
30. Pondé PH, de Sena EP, Camprodón JA, de Araújo AN, Neto MF, DiBiasi M, Baptista AF, Moura LM, Cosmo C. Use of transcranial direct current stimulation for the treatment of auditory hallucinations of schizophrenia – a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13: 347–355.
31. Barretto EM, Kayo M, Avrichir BS, Sa AR, Camargo M, Napolitano IC, et al. A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197: 865–868.
32. Turkington D, Sensky T, Scott J, Barnes TR, Nur U, Siddle R, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for persistent symptoms in schizophrenia: a five-year follow-up. *Schizophr Res* 2008; 98: 1–7.