

# Možnosti léčby farmakorezistentní schizofrenie v běžné klinické praxi

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.,<sup>1,2,3</sup>, MUDr. Martin Hýža, Ph.D.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>KPN LF Univerzity Ostrava

<sup>3</sup>Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Práce je zaměřena na dostupnou léčbu farmakorezistentní schizofrenie v běžné klinické praxi. Literární údaje a klinické zkušenosti ukazují na nutnost vyloučení pseudorezistence, která je často dána nonadherencí. Zlatým standardem je klozapin. Další možnosti zahrnují augmentaci a kombinaci antipsychotik, pro tyto strategie však máme málo důkazů o jejich účinnosti a výsledky jsou inkonzistentní. Augmentace je převážně cílena na přetrvávající a převládající příznaky (depresivní a negativní příznaky, kognitivní deficit). Nejčastěji užívanou kombinací je klozapin a antipsychotikum, které je k němu z hlediska farmakologického profilu komplementární.

**Klíčová slova:** farmakorezistentní schizofrenie, klozapin, augmentace, kombinace antipsychotik.

## Treatment possibilities of pharmaco-resistant schizophrenia in common clinical practice

The paper is focused on available therapeutic approaches to schizophrenia in common clinical practice. The literature and clinical experience stress the exclusion of pseudoresistance, caused mainly by nonadherence. The gold standard is clozapine. Further possibilities include augmentation and combination of antipsychotics; however, for these strategies there is not enough evidence and results are inconsistent. Augmentation is aimed mostly on persistent and dominant symptoms (depressive and negative symptoms, cognitive deficit). The most frequently used combination is combination of clozapine with an antipsychotic with complementary pharmacological profile.

**Key words:** pharmaco-resistant schizophrenia, clozapine, augmentation, combination of antipsychotics.

## Úvod

Přes veškerý pokrok v oblasti neurověd, do kterých psychiatrie spadá, dokážeme klinicky relevantním způsobem ovlivnit příznaky pouze u části nemocných se závažnými psychickými poruchami. Je více cest, kterými se dnes může farmakoterapie ubírat. Patří k nim modifikace a zlepšení současných léčebných metod, využití stávajících možností novým způsobem (v nových indikacích, v nových lékových formách), a vývoj kompletně nových léčebných přístupů. První dvě cesty jsou otázkou současnosti a blízké budoucnosti, třetí cesta je obtížnější a vyžaduje znalost a pochopení etiopatogenetických mechanismů. V tomto sdělení se zaměříme na léčbu schizofrenie

u nemocných nereagujících na léčbu první a druhé volby v běžné klinické praxi.

## Definice farmakorezistentní schizofrenie

Farmakorezistence bývá v klinické praxi definována jako neúspěch dvou adekvátních léčebných kúr podávaných po dostatečnou dobu a v dostatečné dávce. Inkonzistentní výsledky studií zaměřených na léčbu farmakorezistentní schizofrenie (treatment resistant schizophrenia, TRS) vedly k upřesnění definice. Kritéria na základě konsenzuálního doporučení zahrnují 2 neúspěšné adekvátní léčebné kúry různými AP (nemusí být z různých skupin) v délce minimálně 6 týdnů

v dávce odpovídající 600 mg chlorpromazinového ekvivalentu denně. Závažnost symptomů je třeba monitorovat pomocí standardizovaných škál. Dále je nezbytné systematické sledování adherence stanovené alespoň dvěma metodami (1).

Podmínkou úspěchu je dostatečné množství léčiva v CNS. Stanovení krevních hladin léku je v praxi zatím jedinou možností, jak zjistit, zda množství léku před vstupem přes cévně mozkovou bariéru je dostatečné. V doporučených postupech diagnostiky a léčby České Psychiatrické společnosti, které jsou platné od června 2018 a dostupné k tisku na webových stránkách, byla poprvé zařazena kapitola terapeutické monitorování léčby v psychiatrii



KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc., eva.ceskova@gmail.com

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2020; 21(2): 78–82

Článek přijat redakcí: 25. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2020

(TDM). Kromě jiného jsou zde uvedena referenční terapeutická rozmezí jednotlivých psychofarmak včetně antipsychotik (AP) (2). Přes problémy s dostupností TDM bychom u nemocných s TRS měli vždy zvažovat vyloučení pseudorezistence, zvláště u nemocných, kteří nereagují nebo netolerují klopazin.

V pilotní studii na brněnské psychiatrické klinice jsme zjistili, že 61 % nemocných odeslaných k hospitalizaci pro nedostatečný efekt nebo nesnášenlivost klopazinu mělo hladiny mimo referenční terapeutické rozmezí. Praktický dopad této informace byl potvrzen na velkém souboru nemocných léčených klopazinem (n 100) a olanzapinem (n 130) (3).

Možnosti přístupu k nemocným s farmakorezistencí jsou principiálně stejné – změna antipsychotika, jeho augmentace nebo kombinace AP.

## Změna AP

V současné době jsou preferována AP atypická, nazývaná AP druhé generace (AP2G), hlavně pro jejich lepší snášenlivost. Lze je dělit dle farmakologického profilu (Tab. 1):

Před tím, než přistoupíme ke změně, se nabízí otázka, zda všechna AP jsou stejně účinná. Síťová metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) u nemocných s akutními příznaky schizofrenie zahrnovala 402 studií a 53 463 léčených celkem 32 AP. Bylo zjištěno, že všechna AP redukovala příznaky signifikantně více než placebo; dále klopazin, amisulprid, zotepin, olanzapin, risperidon byly účinnější než ostatní AP. Rozdíly mezi AP byly malé, výraznější byly rozdíly v nežádoucích účincích (4).

Lurasidon a kariprazin jsou dvě nově dostupná AP2G v ČR. Jejich zavedení rozšiřuje možnosti individualizované léčby. Jejich specifické farmakodynamické profily se do klinické praxe promítají potenciálně lepším ovlivněním některých obtížně léčitelných příznaků a odráží se také ve snášenlivosti.

Kariprazin patří do skupiny parciálních agonistů dopaminových receptorů typu D2, 3 a na rozdíl od aripirazolu má výrazně vyšší afinitu k D3, která je spojována s negativními příznaky. Výraznější ovlivnění negativních příznaků bylo potvrzeno v klinických studiích (5). V nedávno publikovaných doporučených postupech léčby negativních příznaků se ocitl kariprazin na prvním místě (6).

Lurasidon je zástupce skupiny SDA, je antagonist D2 receptorů, parciální agonista sero-

ninových receptorů typu 5-HT1A a antagonist 5-HT7. Tento profil se může promítnout do klinické praxe výraznějším ovlivněním depresivních příznaků a prokognitivním efektem, jak ukázaly preklinické i klinické studie (7).

## Klopazin

Zlatým standardem v léčbě TRS zůstává klopazin. Studie a realita všedního dne však ukazují, že je podáván pozdě (až s 5letým zpožděním), což může mít pro nemocného důsledky pro dlouhodobou prognózu (8).

Nedávno byla superiorita klopazinu v této indikaci zpochybněna výsledky metaanalýzy zahrnující 40 jednoduše nebo dvojité slepých RCT (n 5127) zaměřených na hodnocení účinnosti AP u TRS. Redukce hodnocené psychopatologie neprokázala, že klopazin je nejúčinnější, a zjistila pouze několik signifikantních rozdílů mezi jednotlivými AP: olanzapin byl signifikantně účinnější než haloperidol a sertindol, klopazin signifikantně účinnější než haloperidol a sertindol, risperidon účinnější než sertindol. (9). Tato studie rozpoutala velkou diskuzi. Byly udávány různé důvody, hlavně nízké průměrné dávky klopazinu (392 mg/die), nejednotné definice rezistence. Pseudorezistence je obecně považována za největší zdroj rozdílných výsledků u TRS. Terapeutické referenční rozmezí pro klopazin je udáváno v rozmezí 350–420 ng/mL a vzhledem k tomu, že vrchní hranice není definovaná, lze akceptovat rozmezí 600–840 ng/mL (10).

Výsledky RCT nelze vždy generalizovat pro účely běžné klinické praxe. Studie, vycházející z reality všedního dne, potvrzují superioritu klopazinu. Metaanalýza srovnávající klopazin a ostatní perorální AP2G v longitudinálních nerandomizovaných kohortových studiích, kde primárními výstupy byla hospitalizace a vysazení léku, zahrnovala 63 studií a 109 341 léčených. Klopazin byl signifikantně spojen s nižším rizikem hospitalizace a vysazením léčby a byl také signifikantně lepší v redukci celkových příznaků a závažnosti

onemocnění. Z druhé strany byl významně spojen se zvýšením hmotnosti, BMI (body mass index) a rozvojem diabetu typu 2 (11). Klopazin je vhodný také u farmakorezistence v iniciační fázi onemocnění. V otevřené studii u pacientů s 1. epizodou byla první volba olanzapin nebo risperidon, při neúspěchu záměna nebo klopazin. Na první volbu dobře reagovalo 75 % léčených, u nonresponderů záměna na risperidon/olanzapin měla dobrý efekt u 16 %, změna na klopazin u 75 % léčených (12). Nepřímo ukazuje na jedinečnost klopazinu snížení mortality u nemocných s TRS léčených klopazinem na rozdíl od nemocných touto látkou neléčených (13).

Superiorita klopazinu zřejmě souvisí s jeho působením na glutamatergní systém. Glutamát je hlavní excitační neurotransmitér CNS, postsynapticky účinkuje na ionotropních glutamátových receptorech, z nichž v souvislosti se schizofrenií je zkoumán NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptor a metabotropních s G-proteinem spřažených glutamátových receptorech. Klíčový NMDA receptor je velmi komplexní molekula, obsahuje různá vazebná místa pro endogenní a exogenní ligandy. Dle glutamátové hypotézy schizofrenie se jedná o hypofunkci NMDA receptorů, která vede ke zvýšenému uvolňování dopaminu v mezolimbické dráze a sníženému uvolňování dopaminu v mezokortikální dráze v prefrontálním kortexu. Klopazin je modulátorem NMDA receptorů, zvyšuje hladiny glycinu a tím zmírňuje NMDA hypofunkci a následně nadbytek dopaminu v mezolimbickém systému (14).

Potenciál klopazinu není zdaleka vyčerpán. I když jeho základní a nejčastější indikací je TRS, je schválen FDA (Food and Drug Administration) také pro suicidalitu u schizofrenie. Dále máme dostatek důkazů o jeho účinnosti u hostility, agrezivity (různé etiologie) a komorbidní závislosti na návykových látkách u schizofrenie (14, 10, 15). Alternativou klopazinu u TRS mohou být vysoké dávky olanzapinu (15).

**Tab. 1.** Dělení AP2G dle farmakologického profilu

Farmakologický profil	Zástupci
Specifiční D2 a D3 antagonisté	Amisulprid
Antagonisté serotoninu a dopaminu (SDA)	Risperidon, ziprasidon, sertindol, paliperidon, lurasidon
Multireceptoroví antagonisté (MARTA)	Klopazin, olanzapin, quetiapin, zotepin
Parciální agonisté dopaminových receptorů (dopaminové a serotoninové stabilizátory)	Aripirazol, kariprazin

## Augmentace

Výsledky metaanalýzy srovnávající 42 augmentačních strategií oproti monoterapii AP ukazují, že není dostatek důkazů pro doporučení některé z nich. Studie jsou rozdílné kvality, soubory jsou heterogenní a výsledky zatíženy předpojatostí (16).

V běžné klinické praxi jsou augmentační strategie u TRS cíleny převážně na perzistující příznaky. U přetrvávajících depresivních příznaků jsou AP často augmentována antidepresivy. Nejnovější metaanalýza zaměřená na účinnost augmentace antidepresivy včetně specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) zahrnovala placebem kontrolované studie u nemocných se schizofrenií a depresí stanovenou pomocí standardizovaných škál nebo diagnostickým interview. Pozitivní výsledky augmentace nedosahovaly vždy statistické significance. Dále je nutné počítat s rizikem lékových interakcí (17). Kovlivnění negativních příznaků bývá také používána augmentace antidepresivy, avšak na základě dostupných výsledků je zlepšení pouze mírné, bez zásadnější klinické relevance. Navíc provedené studie nerozlišovaly primární a sekundární negativní příznaky. U převažujícího kognitivního deficitu byla zkoušena augmentace řadou látek. Nejvíce pozornosti bylo věnováno potenciaci glycinového místa NMDA receptoru a agonistům nikotinových acetylcholinergních receptorů. Výsledky jsou zatím inkonzistentní, i když nadějně, a nelze tento přístup doporučovat v běžné klinické praxi (15).

## Zdravý životní styl

V poslední době je v popředí zájmu „medicína životním stylem“ (lifestyle medicine). Jde o léčebnou praxi, založenou na důkazech, pomáhající přijmout a udržovat vzorce zdravého chování, jež ovlivňují zdraví a kvalitu života. Patří sem správná výživa, přiměřená tělesná aktivita, redukce stresu, organizace volného času, sociální podpora. Význam životního stylu stoupá i v psychiatrii. U nás se věnuje tomuto tématu hlavně Jiří Raboch, který se také zasloužil o vydání vynikající monografie zabývající se touto problematikou (18). V souvislosti s léčbou TRS je účinná, avšak opomíjená tělesná aktivita a zdravá výživa.

Fyzická aktivita je modifikovatelným faktorem životního stylu, který může pozitivně ovlivnit kardiovaskulární a metabolické problémy a zlepšit pocit životní pohody. Proto nedávna doporučení Evropské psychiatrické asociace

(European Psychiatric Association, EPA) uvádí tělesnou aktivitu jako přídatnou léčbu u spektra schizofrenních poruch (19).

Z nutraceutik je dlouhodobě věnována velká pozornost hlavně omega 3 polynenasyceným mastným kyselinám. Omega 3 mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (kyselina eikosapentaenová, EPA a kyselina dokosaheksaenová DHA) jsou klíčové pro normální strukturu a fungování mozku a nervového systému. Mají také příznivý vliv na zánětlivé procesy. Toto je zajímavé vzhledem k tomu, že zánětlivé procesy mají svoji úlohu i u schizofrenní poruchy a jejich zmírnění by mohlo mít léčebný efekt. Několik pozitivních studií a jedna kazuistika u nemocného s TRS ukazují na účinek i v této indikaci (20).

## Nefarmakologická augmentace

### Neurostimulační metody

V běžné klinické praxi je stále nejvíce dostupná a užívaná elektrokonvulzivní léčba. U nemocných, kteří nereagují na klopazinu, potvrzuje efekt elektrokonvulzivní terapie (EKT) přehled Aliho (21).

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je další augmentační neurostimulační metodou, která může být účinná u TRS (22). Řada pacientů se schizofrenií trpí na léčbu nedostatečně reagujícími příznaky, jako jsou sluchové halucinace, negativní příznaky nebo porucha kognice. Dle dosavadních údajů hypoaktivita dorzolaterálního prefrontálního kortexu koreluje s negativními a kognitivními příznaky, zatímco pozitivní příznaky, včetně sluchových halucinací, spíše souvisí s hyperaktivitou levého temporo-parietálního kortexu. Nedávno publikovaná metaanalýza zahrnující 41 RCT a 1473 účastníků zkoumala efekt temporoparietální a prefrontální transkraniální magnetické stimulace u schizofrenie (23). Srovnání aktivní a simulované stimulace potvrdilo signifikantní zlepšení halucinací a pozitivních příznaků dle skóre škály PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) při temporoparietální stimulaci.

Pokud se týká účinnosti u dominujících negativních příznaků, byly dosavadní výsledky inkonzistentní (22). U nás se zabýval rTMS u negativních příznaků Radek Příkryl. Ve studii realizované na brněnské klinice prokázal, že vysokofrekvenční rTMS levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu s dostatečným počtem pulzů může být

účinnou augmentací AP u negativních příznaků schizofrenie (24).

Zkoušeny jsou další sofistikované neurostimulační metody, ale v realitě všedního dne jsou více či méně dostupné pouze uvedené možnosti.

## Psychoterapie

Kognitivně behaviorální terapie (KBT) bývá považována za účinnou augmentační strategii u pozitivních a obecných příznaků TRS. Dle starší metaanalýzy 12 RCT léčení současně KBT se zlepšili signifikantně lépe než kontrolní skupina. Při dalším sledování zlepšení přetrvávalo po dobu 3 měsíců až 2 roků (25). V metaanalýze cílené na zhodnocení efektu KBT na bludy a sluchové halucinace bylo zjištěno, že KBT bylo účinné v léčbě sluchových halucinací, u bludů nedosahovala velikost účinku při srovnání s medikamentózní léčbou significance (26). Nedávno byla publikována RCT zaměřená na účinnost KBT u nemocných rezistentních na klopazinu. Na konci akutní léčby KBT signifikantně, ne však klinicky významně zlepšilo celkové příznaky, po půlročním sledování efekt již patrný nebyl (27). Z uvedených výsledků vyplývá, že rutinní aplikace KBT u TRS není opodstatněná, avšak v individuálních případech může vést ke zmírnění příznaků.

## Kombinace AP

Důležité kritérium pro volbu kombinace je komplementární profil k podávanému AP. Při neúspěchu klopazinu volíme AP se silnou blokádou D2 dopaminových receptorů, protože klopazina je relativně slabý blokátor D2/3. Dalším kritériem je snaha zmírnit nežádoucí účinky spojené s klopazinem, jako je sedace, přírůstek hmotnosti a další metabolické problémy. Z toho vyplývá nejčastější užití amisulpridu, aripiprazolu nebo sulpiridu.

Ve dvou nedávno publikovaných metaanalýzách srovnávajících kombinace AP, resp. kombinace klopazinu a dalšího AP a monoterapie, bylo zjištěno, že máme velmi málo dvojité slepých, kvalitních studií, které by potvrzovaly superioritu kombinací. Lepší efekt kombinací byl nacházen pouze v otevřených metodicky málo kvalitních a krátkodobých studiích. Kombinace AP2G vedla ke zlepšení negativních příznaků, ale signifikantně pouze při kombinaci s aripiprazolem (15).

Přes tyto údaje je v klinické praxi výskyt kombinací velmi častý, jak ukázaly také výsledky restrospektivní analýzy léčby nemocných

**INZERCE**

se schizofrenií hospitalizovaných na brněnské psychiatrické klinice. Kombinace AP byla v r. 2001 podávána u 28 %, v r. 2006 u 58 % a v r. 2010 76 % léčených (28).

## Budoucnost

Pro běžnou klinickou praxi jsou nadějně látky, které již obstály v některé z fází klinického zkoušení. Podobně jako u léčby farmakorezistentní deprese to budou s největší pravděpodobností molekuly, které v sobě zahrnují více mechanismů účinku. Jednou z nich lumateperon, nový modulátor serotoninové, dopaminové a glutamatergické neurotransmise (29,30). Dále látky ovlivňující jiné systémy

než monoaminergní, které hrají roli v etiopatogenezi onemocnění, např. endokannabinoidní systém. Endokannabinoidní systém je centrální signální soustava, která ovlivňuje celou řadu biologických procesů, skládá se z endokannabinoidů (organismus je vyrábí přirozenou cestou a je možné je nahradit látkami obsaženými v konopí) a z kanabinoidních receptorů, na které se tyto molekuly váží. V pilotní studii byly prokázány antipsychotické vlastnosti kanabidiolu s dobrou tolerancí (31, 30).

## Shrnutí a závěry

Nepříliš povzbudivé a inkonzistentní výsledky různých postupů u nemocných rezis-

tentních na klopazín poukazují na význam optimalizace léčby klopazínem. Abychom pokročili v hledání účinnějších léčebných přístupů, musíme lépe porozumět patofyziologickým procesům, na bázi kterých onemocnění vzniká, a mechanismům jejich léčby. V současné době se pozornost přesouvá od monoaminergních neurotransmiterů ke glutamátu, z patofyziologických procesů je v popředí zájmu zánět a jeho propojení s imunitou. Technický pokrok nám dává k dispozici množství měřitelných dat, která v rámci rozvíjející se precizní psychiatrie nabízí exaktnější diagnostiku a nové léčebné cíle.

## LITERATURA

- Howes OD, Rob McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 216–229.
- Češková E, Šilhán P, Kacířová I, et al. Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii. V: Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. *www.psychiatrie.cz*
- Mayerová M, Turjap M, Ustohal L, et al. Terapeutické monitorování plazmatických koncentrací olanzapinu a klopazínu. *Čes a slov Psychiatrie* 2016; 112: 177–187.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Toma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939–951.
- Fleischacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry* 2019; 58: 1–9.
- Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 1525–1535.
- Mohr P, Masopust J. Lurasidone: Profil antipsychotika druhé generace. *Psychiatrie* 2019; 23: 197–204.
- Howes OD, Vergunst F, Gee S, et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 481–485.
- Samara MT, Dold M, Gianatsi M, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 199–210.
- Remington G, Agid O, Foussias G, et al. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225: 505–518.
- Masuda T, Misawa F, Takase M, et al. Association with hospi-

- talization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation antipsychotics. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 1052–1062.
- Agid O, Arenovich T, Sajeev G, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1439–1444.
- Wimberley T, MacCabe JH, Laursen TM, et al. Mortality and self-harm in association with clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 990–998.
- Citrome L. Unmet needs in the treatment of schizophrenia: New targets to help different symptom domains. *J Clin Psychiatry* 2014; 75 (Suppl 1): 21–26.
- Barnes TR, Drake R, Paton C, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2020; 34: 3–78.
- Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: Systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 675–684.
- Ceskova E. Pharmacological strategies for the management of comorbid depression and schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21: 459–465.
- Raboch J. Duševní zdraví a životní styl: Psychiatrie životním stylem Edice postgraduální medicíny, 2019, s. 296.
- Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry* 2018; 54: 124–144.
- Cuellar-Barboza AB, Sánchez-Ruiz JA, Corral PM. Use of omega-3 polyunsaturated fatty acids as augmentation therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Prim Care Compa-*

- nion CNS Disord
- 2017; 19: 10.4088/PCC.16l02040.
- Ali SA, Mathur N, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy and schizophrenia: A systematic review. *Mol Neuropsychiatry*. 2019; 5(2): 75–83.
- Guo Q, Li C, Wang J. Updated review on the clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Neurosci Bull* 2017; 33(6): 747–756.
- Dougall N, Maayan N, Soares-Weiser K, et al. Transcranial magnetic stimulation for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015; 41: 1220–1222.
- Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind trial. *Schizophr Res* 2013; 149(1–3): 167–173.
- Burns AM, Erickson DH, Brenner CA. Cognitive-behavioral therapy for
- Burns AMN, Erickson DH, Brenner CA. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatr Serv* 2014; 65(7): 874–880.
- van der Gaag M, Valmaggia LR, Smit F. The effects of individually tailored formulation-based cognitive behavioural therapy in auditory hallucinations and delusions: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2014; 156(1): 30–37.
- Morrison AP, Pyle M, Gumley A, et al. Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5(8): 633–643.
- Sušilová L, Češková E. Monoterapie a kombinace antipsychotik u pacientů hospitalizovaných s diagnózou schizofrenie ve FN Brno. *Čes a slov Psychiatr* 2013; 109: 122–127.
- Davis RE, Correll CU. ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes. *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 601–114.
- Ceskova E, Šilhán P. Novel treatment options in depression and psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 741–747.
- Leweke F M, Mueller J K, Lange B, Rohleder C. Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis. 2016; 79: 604–612.