

Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik

Miloslav Kopeček

Psychiatrické centrum Praha a 3. LF UK, Praha

Antipsychotika jsou léčiva, která se užívají především v léčbě schizofrenie, psychóz, agresivity a neklidu. Některá antipsychotika druhé generace potvrdila svoji účinnost v udržovací i akutní léčbě manické a depresivní fáze bipolární afektivní poruchy, v monoterapii unipolární deprese či jako augmentační strategie k léčbě antidepresivy u pacientů s úzkostnými a depresivními poruchami. Při použití antipsychotik u seniorů musíme zvažovat efektivitu a rizika léčby antipsychotiky.

Klíčová slova: antipsychotika, indikace, nežádoucí účinky.

Clinical and theoretical aspects of antipsychotic drugs

Antipsychotics are drugs primarily used for the treatment of schizophrenia, psychosis, aggression and agitation. Some second generation antipsychotics proved their efficacy in prophylactic and acute treatment of manic or depressive phase of bipolar affective disorders, in monotherapy of depressive disorder or as augmentation to antidepressants in anxiety and unipolar depressive disorders. We have to balance efficacy against the risk of antipsychotic use in the elderly.

Key words: antipsychotics, indication, adverse effects.

Úvod

Antipsychotika (neuroleptika, velké tranquilizéry) jsou heterogenní skupinou antagonistů dopaminových D2 receptorů s rozdílným chemickým, farmakologickým i klinickým profilem. Antipsychotika se primárně používají v léčbě psychóz, což je souborné označení pro širokou plejádu stavů, kdy jedinec ztrácí kontakt s realitou, protože dochází k poruchám vnímání a myšlení. Jedná se o příznaky, kdy je přítomno něco kvalitativně nového či v nadbytečné míře (bludy, halucinace, zv. motorická i duševní aktivita, neklid, agrese), a proto se mluví o příznacích pozitivních. Jako negativní příznaky (emoční oploštění, sociální stažení, chudé a stereotypní myšlení) jsou pak označovány stavy, kdy dochází k chybění či úbytku duševních schopností, které jsou normálně přítomny. Psychotické poruchy mohou být symptomatické (např. intoxikace léky, užití návykových látek, neurodegenerativní onemocnění, neuroinfekce, systémová onemocnění), kdy lze užít antipsychotik k symptomatické léčbě. Samozřejmě, pokud existuje v těchto případech léčba kauzální, je vždy preferována a antipsychotika se dávají pouze po nezbytně nutnou dobu. Druhou skupinou psychotických poruch jsou psychózy idiopatické, kam patří např. schizofrenie. Většina antipsychotik je testována především v léčbě schizofrenie, kde se mimo celkové účinnosti hodnotí také efektivita antipsychotik v léčbě pozitivních, negativních, kognitivních a afektivních trsů příznaků. Mimo oblast psychóz se antipsychotika mohou uplatňovat také jako stabilizující léčba bipolární

afektivní poruchy, přídatná léčba v případě rezistentních depresivních a úzkostných poruch a dále ve všech případech, kdy je potřeba zklidnit „rozbouřený“ nervový systém psycholeptickým působením.

V roce 2008 bylo v ČR předepsáno přes 33,5 milionů definovaných denních dávek (DDD) antipsychotik. Pokud by 365 DDD odpovídalo léčbě jedním lékem u jednoho pacienta, pak by antipsychotika byla předepisována po dobu 1 roku téměř 1 % (92 tisíc) obyvatel ČR (1).

Tento článek navazuje na přehledný příspěvek publikovaný autorem v roce 2002 (2) a soustředí se především na klinické novinky z poslední dekády. Motivované čtenáře s větším zájmem o teoretické aspekty antipsychotické léčby odkazujeme na výše zmíněnou publikaci, která je dostupná na internetu či na jiný přehled (3).

Receptorový profil antipsychotik

Pro všechna antipsychotika je společné, že blokují dopaminové D2 receptory v mozku. Dopaminovou blokadou upravují antipsychotika hyperdopaminergní stav, který je spojen se zvýšenou presynaptickou syntézou (o 14 %, Hedgesovo $g = 0,867$) a zvýšeným uvolněním dopaminu ze synapsí, což bylo opakovaně prokázáno pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) a zvýšení vychytávání 18F-DOPA v bazálních gangliích (4). Zvýšení dopaminu v mozku u pacientů s psychózou je pravděpodobným podkladem narušeného zpracování informací, čímž dochází k odchýlnému připsání významu nedůležitým podnětům.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(1): 18–28

V mozku jsou dopaminové D2 receptory umístěny v bazálních gangliích (nigrostriální projekce), hypofýze (tuberoinfundibulární systém), limbickém systému (nc. accumbens, přední cingulum – meso-limbický systém), temporální kůře (meso-kortikální systém) a v area postrema. Systém bazálních ganglií je spojen jak s antipsychotickými účinky a pravděpodobně se podílí na úpravě některých kognitivních funkcí jako je např. motorické tempo a exekutivní funkce, tak je spojen především s motorickými nežádoucími účinky (rigidita, třes, hypokinese, hypomimie, dyskineze, dystonie). Tuberoinfundibulární systém reguluje hladinu prolaktinu a jeho zvýšením po některých antipsychotikách (tabulka 7) způsobuje sekreci mateřského mléka i mimo těhotenství, zástavu menstruace, sexuální poruchy a sníženou kostní denzitu. Mesolimbický systém přispívá k antipsychotickému účinku pravděpodobně snížením emoční naléhavosti psychotické produkce. Předpokládá se, že blokáda D2 receptorů v meso-kortikálních oblastech je spojena s úpravou poruch myšlení, vnímání a kognitivních funkcí. Area postrema ovlivňuje centrum zvracení. Blokáda D2 receptorů antipsychotiky nebo thiethylperazinem i metoclopramidem má v area postrema antiemetický účinek. V periférii se působení na D2 receptory v případě sulpiridu či kombinované působení v případě metoclopramidu využívá pro léčbu funkčních gastrointestinálních poruch.

Po podání jedné dávky antipsychotika je blokáda dopaminových D2 receptorů detekovatelná během několika málo hodin, přesvědčivý a měřitelný antipsychotický účinek se však pro-

Tabulka 1. Vazebné konstanty antipsychotik pro receptorové systémy (upraveno dle 52)

	$\alpha 1$	$\alpha 2$	D1	D2	H1	M1	5-HT1A	5-HT2A	5-HT2C	SRI	NRI
amisulprid	7 100	1 600	> 10 000	1,3	> 10 000	> 10 000	> 10 000	2 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
aripirazol	26	74	387	0,95	30	6,78	5,5	8,7	22		2 093
asenapin	8,9	9,5		8,9	9	5,09	8,6	10,2	10,46		
flufenazin	6,5	314	15	0,5	21		145	21	983	5 950	3 076
flupentixol		607		8,3				13			
haloperidol	17	600	45	2,6	260	10	1,8	61	4,7	3 296	2 112
chlorpromazin	0,3	184	56	19	6	32	3 115	3,3	15,6	1 296	
chlorprothixen			18	8	3,7	11		0,4			
iloperidon	0,3	3		3,3	12,3	4 898	33	0,2	14		
klozapin	6,8	158	38	210	3,1	1,4	160	2,6	4,8	1 624	3 168
levomepromazin				15	0,6						
lurasion	48	11		1,7	> 1 000	> 1 000	6,8	2			
melperon	180	150		194	580		2 200	150	1342		
olanzapin	44	280	58	20	0,08	2,5	610	1,5	4,1	3 676	> 10 000
paliperidon	10	80		2,8	3,4	10	480	1,2	48	3 717	> 10 000
perfenazin	10	500	28	1,4	8	1,5	421	5	132	5,5	
risperidon	2,7	8	61	3,8	5,2	10	190	0,15	32	> 10 000	> 10 000
quetiapin	8,1	80	712	770	19	120	300	31	3,5	1 000	> 10 000
sertindol	3,9	190		2,7	440	5	2,2	0,14	6	1 000	1 000
sulpirid	> 10 000	4 300	> 10 000	15,6	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000		
tiaprid			> 10 000	128							
thioridazin	12	134	94	14	70	13	144	27	69	1 259	842
ziprasidon	2,6	154	30	2,6	4,6	300	1,9	0,12	0,9	112	44
zotepin	7,3	180	29	8	3,3	330	3,2			151	530

5-HT1A – serotoninergní 5HT1A receptor; 5-HT2A – serotoninergní 5HT2A receptor; 5-HT2C – serotoninergní 5HT2C receptor; $\alpha 1$ – alfa 1 adrenergí receptor; $\alpha 2$ – alfa 2 adrenergí receptor; D1 – dopaminový D1 receptor; D2 – dopaminový D2 receptor; H1 – histaminový receptor – podtyp H1; M1 – muskarinový receptor – podtyp M1; NRI – inhibice noradrenergího transportéru; SRI – inhibice serotoninového transportéru

jeví během 1–2 týdnů pravidelného užívání antipsychotik. PET vyšetření ukázala, že obsazenost D2 receptorů ve striatu musí k dosažení antipsychotického působení činit 65–80% (2). Během několika málo minut po blokádě D2 receptorů však nastává psychomotorické zklidnění, které je v případě podání některých antipsychotik (levomepromazin, olanzapin, ziprasidon) ještě potencováno antihistaminovým či v případě prvního léčiva ještě adrenolytickým působením. Také nežádoucí účinky (NÚ) spojené s blokádou dopaminových D2 receptorů se mohou projevit během několika málo hodin po podání antipsychotik. Nejčastěji to je extrapyramidová symptomatika: akathizie, parkinsonský syndrom či akutní dystonie. Tyto NÚ vznikají pokud obsazenost D2 receptorů ve striatu přesáhne 80%.

Kromě postsynaptické blokády D2 receptorů, která má antidopaminergní působení, mohou některá antipsychotika působit dopaminergně. Dopaminergně může působit např. aripirazol, který je parciálním agonistou dopaminu (i při blokádě si zachovává určitou vnitřní aktivitu), což je např. patrné z jeho působení na hladinu

prolaktinu, kterou jako jediný preparát snižuje. Jiným mechanismem působí dopaminergně amisulprid a sulpirid (ze starších preparátů i flupentixol a flufenazin). Obě látky podávané v nízkých dávkách preferenčně blokují presynaptické D2 receptory, čímž je vysvětlován jejich antidepressivní potenciál a působení na primární negativní příznaky. Na rozdíl od aripirazolu však i malé dávky amisulpridu a sulpiridu působí na zvýšení hladin prolaktinu. Teprve až vyšší dávky obou preparátů (nad 400 mg) blokují významně postsynaptické D2 receptory.

Chování antipsychotik lze z velké míry odvodit z jejich receptorového profilu. Ve výše uvedené tabulce jsou uvedeny asociační konstanty K_i antipsychotik, které vyjadřují míru afinity látky k různým receptorům. Čím je K_i nižší, tím je vazba látky k receptoru pevnější a účinek na receptor je výraznější. Význam různých receptorových systémů přibližuje tabulka 2.

Statistické parametry

V klinické části článku je pozornost věnována zejména výsledkům meta-analýz, které jsou

v medicíně založené na důkazech hodnocení nejvýše. Snahou autora je používat kvantifikovatelných parametrů, které dávají podrobnější informaci než pouhé kvalitativní vyjádření (významný/nevýznamný). Zjednodušeně to lze přiblížit srovnáním z běžného života, kdy nás při koupi výrobku nezajímá jen, zda je výrobek výhodnější než jiný, ale o kolik je výhodnější.

V textu je použito zavedených statistických parametrů jako je poměr rizik (RR) či poměr šancí (odds ratio – OR), které kvantifikují velikost účinku u dat hodnocených kvalitativně (např. odpověď/absence odpovědi) a dále Cohenovo d či jeho obdobných modalit (Hodgesovo g) užívaných jako měřítka efektu u kvantitativních proměnných. Mimo těchto proměnných je použit parametr – počet potřebný k léčbě (the number needed-to-treat (NNT)). NNT je klinicky srozumitelný ukazatel, jenž vyjadřuje počet pacientů, který musí být léčen, aby se dosáhlo kýženého výsledku (např. odpověď, remise, dosažení cílového skóre) u jednoho pacienta navíc ve srovnání s komparátorem. NNT je převrácenou hodnotou absolutní redukce rizika. Je-li

Tabulka 2. Předpokládané klinické efekty blokády receptorových systémů ovlivňovaných antipsychotiky

Receptorový systém	Žádoucí efekt	Nežádoucí efekty
D2-autoreceptory	Zvýšením dopaminu prefrontálně by mělo dojít ke zlepšení negativních, depresivních a kognitivních příznaků. Zvýšení dopaminu ve striatu by mělo snižovat potenciál vyvolání extrapyramidových příznaků	neznámé
D2	Antipsychotické působení způsobené blokádou v limbickém systému, kortexu a bazálních gangliích. Blokáda v area postrema – antiemetické působení	nadměrná blokáda ve striatu – vznik EPS nadměrná blokáda laktotropních buněk adenohypofýzy – hyperprolaktinemie up-regulace receptorů ve striatu – riziko tardivních dyskinezií
5HT-2	Zvýšením dopaminu prefrontálně by mělo dojít ke zlepšení negativních, depresivních a kognitivních příznaků. Zvýšení dopaminu ve striatu by mělo snižovat potenciál vyvolání EPS Zvýšené množství hlubokých stadií spánku a snížení paradoxního spánku může mít souvislost s terapeutickým ovlivněním dystymie. (platí pro podtyp 5HT2A)	zvýšení hmotnosti (především podtyp 5HT2C)
5HT-1A	Potenciálně anxiolytické působení. Zvýšením dopaminu prefrontálně by mělo dojít ke zlepšení negativních, depresivních a kognitivních příznaků	neznámé
alfa-1	Psycholeptický účinek (apatie, hypobulie) – je-li žádoucí	posturální hypotenze, závrať, refl. tachykardie, psycholeptický účinek (apatie, hypobulie), sex. dysfunkce
alfa-2	Neznámé	blokáda antihypertenzivního účinku clonidinu a methylodopynu
H1	Sedace	sedace, zvýšení hmotnosti
M1	Sedace, menší výskyt EPS	periferní: rozmazané vidění, záchvat či exacerbace glaukomu, sucho v ústech, sinusová tachykardie, zácpa, retence moči, snížené pocení. Centrální: poruchy paměti, při předávkování zmatenost až delirium
SRI	Potenciálně antidepressivní a anxiolytické působení	nauzea, dyspeptický syndrom, snížení či zvýšení úzkosti v závislosti na dávce, sex. dysfunkce, EPS
NRI	Potenciálně antidepressivní a anxiolytické působení	třes, tachykardie

Tabulka 3. Klinické a farmakokinetické parametry antipsychotik 1. generace (upraveno dle 50)

Generické označení	Startovací dávka	Terapeutické rozmezí	Biologický poločas (hod)	Max. sérová koncentrace (hod)	Předpokládaná optimální plazmatická hladina	Vylučování do mateřského mléka (% dávky matky na kg)
sedativní/nízce potentní						
levomepromazin	25 mg	25–1 000 mg	15–30	1–3	32–156 ng/ml	
chlorprotixen	15–50 mg	50–600	8–12	2	40–300 ng/ml	0,1 %
zuclopentixol	15 mg	6–150 mg	20	3–4	13–102 mg/ml	0,3 %
incisivní/vysoce potentní						
haloperidol	1 mg	2–18 mg	9–38	2–6	5,6–16,9 ng/ml	0,5–0,8 %
melperon	25 mg	50–300 mg	3–4	1–3		
flupentixol	3–15	6–150 mg	26–36	3–6	2 ng/ml	0,5–0,8 %

lékem A dosaženo výsledného efektu u 25 % pacientů navíc ve srovnání s komparátorem, je $NNT = 1/0,25 = 4$. Počet potřebný k poškození (the number needed-to-harm – NNH) je obdobný ukazatel jako NNT, pouze se týká sledovaného nežádoucího efektu. NNT a NNH jsou parametry, které dávají klinikům lepší představu o hodnocení léčby než pouhé použití statistické významnosti. Jejich použití musí být však uvážlivé se znalostí původní metodologie. Podrobněji se konceptu NNT věnoval Mohr a Citrome (5). NNT může dovolit také hrubé srovnání lékových nákladů na léčbu. Jestliže NNT pro dosažení odpovědi je 7, což znamená, že je nutné léčit 7 pacientů lékem A ve srovnání s lékem B, abychom dosáhli jedné odpovědi navíc oproti léku B, pak můžeme říci, že nás jedna odpověď stojí

7x rozdíl ceny mezi lékem A a B. Uvedený postup je zjednodušující, protože nebere v potaz NNH, které někdy musí být řešeny hospitalizacemi či další intervencí a rozdíly mezi léky nemusí být ve skutečnosti tak veliké.

Klinické dělení antipsychotik

Antipsychotika bývají mnohými autory dělena na antipsychotika 1. (klasická, typická, konvenční, tradiční, stará neuroleptika) a 2. generace (atypická neuroleptika, nová antipsychotika). Nejčastějším klinickým vymezením antipsychotik 1. generace (AP1) byl větší výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků, vyšší frekvence hyperprolaktinemie a menší klinická účinnost ve srovnání s antipsychotiky 2. generace (AP2) (6). V poslední době je však stále zřetelnější,

že není jasná a ostrá klinická hranice mezi AP1 a AP2, protože existuje mnoho výjimek z výše uvedené definice. Všechny tři výše uvedené charakteristiky splňuje jistě jen klozapin a olanzapin, první a třetí amisulprid a risperidon, první a druhou pak většina zbývajících AP2. Pravděpodobně nejpřesnější definice AP2 říká, že jde o léky, které byly uvedeny na americký trh po klozapinu (po roce 1989). Ačkoliv si je autor vědom nedokonalosti dělení antipsychotik na generace, v článku budou dále používána označení AP1 a AP2 z důvodů konzistence se zahraniční literaturou.

Antipsychotika 1. generace

Z klinického i farmakologického hlediska jsou antipsychotika 1. generace dělena na nízce a vy-

soce potentní antipsychotika (v Čechách je zařité dělení na sedativní a incisivní neuroleptika, které však v podstatě odpovídá výše uvedené dichotomii). Zástupci obou skupin AP1 jsou uvedeni v tabulce 3, kde jsou dále rozvedeny některé jejich farmakokinetické parametry. Potenci se rozumí afinita k dopaminovým D2 receptorům a průměrná terapeutická dávka ve srovnání se 100 mg chlorpromazinu (7) nikoliv jejich klinická účinnost. Klasickým představitelem slabě potentních (sedativních) antipsychotik je chlorpromazin, který však není v současnosti v ČR na trhu. Z dostupných antipsychotik v ČR je mu nejbližší levomepromazin. Typickým zástupcem velmi potentních (incisivních) antipsychotik je haloperidol.

Antipsychotika 2. generace

AP2 se dělí dle receptorového profilu na 1) čisté dopaminové antagonisty (substituované benzamidy) 2) serotoninové a dopaminové antagonisty (SDA) 3) mnohočetné receptorové

antagonisty (MARTA) a 4) parciální agonisty D2 receptorů. Jednotliví zástupci a jejich farmakokinetické parametry shrnuje tabulka 4.

Indikace

Antipsychotika jsou léky volby pro potlačení neklidu, agitovanosti, agresivity a to nejen u schizofrenních, schizoafektivních a afektivních psychóz, ale i u organických psychických poruch včetně demencí, mentální retardace, poruch osobností, akutních reakcí na stres psychotické úrovně, somatoformních poruch s bludnými domněnkami až bludy, autizmu či u motorických poruch, jako jsou tiky, Tourettův syndrom či Huntingtonova chorea. Relativně novými indikacemi je použití některých antipsychotik v léčbě bipolární depresivní poruchy, při tymoprofylaxii bipolární afektivní poruchy (BAP), v monoterapii unipolární depresivní poruchy, v augmentaci antidepressivní terapie či rezistentních úzkostných stavů. Dalšími indikacemi antipsychotik

jsou úporné zvracení, pruritus, vertigo, insomnie jinak nezvládnutelná, singultus či algické syndromy.

Efektivita antipsychotik první generace v léčbě schizofrenie

Antipsychotika 1. generace jsou jako skupina méně efektivní v léčbě schizofrenie než některá, ale ne všechna AP2 (8) a tabulka 5. Do meta-analýzy porovnávající AP1 a AP2 (n = 21 533) bylo zařazeno 95 studií s haloperidolem, 28 studií s chlorpromazinem, 5 studií s perfenazinem a méně jak 5 studií s dalšími AP1. AP1 byla méně účinná ve změně celkové, pozitivní a negativní symptomatiky ve srovnání s amisulpridem, klozapinem, olanzapinem a risperidonem. Pro celkové zlepšení se NNT pohybovalo mezi 6 pro amisulprid a 15 pro risperidon. V případě pozitivních příznaků byl quetiapin horší než AP1. Depresivní příznaky lépe než AP1 zvládal amisulprid, aripiprazol,

Tabulka 4. Klinické a farmakokinetické parametry antipsychotik 2. generace (upraveno dle 50)

Generické označení	Startovací dávka	Terapeutické rozmezí	Ekvivalent 4 mg risperidonu	Biologický poločas (hod)	Max. sérová koncentrace čas (hod)	Předpokládaná optimální plazmatická hladina	Vylučování do mateřského mléka % dávky matky na kg	Biologická dostupnost %	Vazba na bílkoviny %	Hlavní cesta eliminace
D2/D3 antagonisté										
amisulprid	100 mg	50–1 200 mg		12–17	1–4	100–320 ng/ml	6,1–10,7%	43–48	17	ledviny
sulpirid	100 mg	50–1 600 mg		6–8	2–6	70–1120 ng/ml		25–35	40	ledviny
tiapridal [∞]	100 mg	100–1 800 mg		3–4	1		> než plazm. koncentrace matky	75†	ne	ledviny
SDA										
asenapin*	5 mg	5–10 mg		24	0,5–1,5	3–9 ng/ml		35‡	95	UGT 1A4
iloperidon*	1 mg	12–24 mg		9–14	2–4	5–8 ng/ml		96	93	CYP2D6
lurasidon*	40 mg	40–80 mg		12–21	1,3–1,8			9–19§	99	CYP3A4
paliperidon	3 mg	6–12 mg		21–30		45 ug/l	1 %	28	30	ledviny
risperidon	1 mg	2–16 mg	4 mg	3–20	1–2	20–60 ng/ml	0,8–4,7%	68	90	CYP2D6
sertindol	4 mg	12–24 mg		55–90	10	53–253 ng/ml		80–90%	95	CYP2D6
MARTA										
klozapin	25–50 mg	100–900 mg	350 mg	4–12	2–3	420–600 ng/ml	> než plazm. koncentrace matky	12–81	95	CYP1A2
olanzapin	5 mg	5–20 mg	15 mg	21–54	3–6	20–80 ng/ml	0–2,5%	60–80	93	CYP1A2
quetiapin	25–50 mg	150–800 mg	450 mg	6–7	2–6	296–828 ng/ml	0,09%	9%	83	CYP3A4
ziprasidon	40 mg	40–160 mg	120 mg	7–10	3–5	5–37 ng/ml	11 ug/l	60§	99	aldehyd oxidáza
zotepin	25–50 mg	50–300mg		13–18	1–4	13–51 ng/ml		7–13%	97	CYP1A2
Dopam. Dualista										
aripiprazol	5 mg	15–30 mg	15 mg	50–80	3–5	170–300 ng/ml	0,7%	87	99	CYP2D6

[∞] nemá prokázané antipsychotické, ale pouze zklidňující a anxiolytické účinky; * dosud nejsou na trhu; † podání před jídlem zv. absorpci o 20%; § menší absorbce pokud není podáván s potravou; ‡ je podáván sublingválně – pití či jídlo < 10 min. po podání může snižovat absorpci

Tabulka 5. Závěry meta-analýzy hodnotící antipsychotika 2. generace ve srovnání s 1. generací (upraveno dle 8)

	Změna celkového skóre (SMD)	Poměr non-respondérů (NNT)	Relapsy (NNT)	Positivní příznaky (SMD)	Negativní příznaky (SMD)	Depresivní příznaky (SMD)	EPS (NNT)
amisulprid	-0,31	6	ns	-0,22	-0,27	-0,37	5
aripiprazol	ns	ns	ns	ns	ns	-0,12	5
klozapin	-0,52	7	ns	-0,36	-0,27	-0,51	3
olanzapin	-0,28	11	17	-0,15	-0,32	-0,27	3
quetiapin	ns	ns	ND	0,14*	ns	-0,23	6
risperidon	-0,13	15	11	-0,13	-0,13	ns	5
sertindol	ns	ns	14	ns	ns	ns	4
ziprasidon	ns	ns	ND	ns	-0,23	ns	4**
zotepin	-0,55	ns	ND	ns	ns	-0,48	5**

ND – nejsou data; ns – nevýznamný; * AP1 byla účinnější; ** jen studie s haloperidolem; SMD – standardizovaný rozdíl průměru (Cohenovo d). $d \geq 0,2$ mírný efekt; $d \geq 0,5$ střední efekt a $d \geq 0,8$ velký efekt

klozapin, olanzapin a quetiapin. AP1 byla méně účinná v dlouhodobé léčbě schizofrenie ve srovnání s olanzapinem, risperidonom a sertindolem. AP1 zlepšovaly kvalitu života méně než amisulprid, klozapin a sertindol (8). V podstatně menší meta-analýze (15 studií, $n=2522$) porovnávající efektivitu AP1 a AP2 u pacientů s první epizodou psychózy, však nebyl rozdíl mezi skupinami nalezen (9).

Nízce potentní (sedativní) neuroleptika

Chlorpromazin oproti placebo snižoval množství relapsů v krátkodobých ($RR=0,29$) i dlouhodobých studiích ($RR = 0,57$, $NNT = 4$) a dosahoval celkového zlepšení psychopatologie ($NNT = 6$). Ve srovnání s placebem vedl k větší sedaci ($RR = 2,63$, $NNH = 5$), vzniku parkinsonismu ($RR = 1,5$, $NNH = 14$) a snížení krevního tlaku se závratěmi ($RR = 2,37$, $NNH = 11$), ale ne akatizie (10). Nízce potentní neuroleptika (NPN) jsou více tlumivá, ale jsou spojena s menším rizikem EPS ve srovnání s vysocepotentními neu-

roleptiky (VPN). NPN zvyšovala riziko idiopatické žilní trombembolie s $OR 24,1$, což bylo více než u haloperidolu $OR 3,3$ (11). V dostatečných dávkách nejsou NPN méně účinná ve srovnání s haloperidolem. NPN byla méně efektivní než klozapin $NNT = 7$, olanzapin $NNT = 5$, quetiapin $NNT = 8$ a risperidon $NNT = 3$ (12). NPN způsobují vyšší výskyt EPS než klozapin $RR = 0,66$, olanzapin $RR = 0,53$ a risperidon $RR = 0,47$, ale ne více než jiná AP2 (8). EPS nebyly více časté při dávkách menších jak 600 mg chlorpromazinu (12). NPN jsou méně sedativní než klozapin $NNH = 13$ a neodlišují se od jiných AP2 (8). Na tomto příkladu je vidět, že přídomek sedativní měl smysl před 30 lety, kdy existovala pouze AP1, ale nyní ztrácí na významu. Přírůstek hmotnosti je u NPN obdobný jako u AP2, ale vyšší než u aripiprazolu a ziprasidonu.

Vysoce potentní (incisivní) neuroleptika

Vysoce potentní neuroleptika způsobují více EPS než NPN a AP2. NNH pro EPS v případě halope-

ridolu se pohybuje mezi 2 ve srovnání s klozapinem a 5 ve srovnání se zotepinem (8). Haloperidol byl spojen s menším nárůstem hmotnosti než většina AP2 a nebyl odlišný od aripiprazolu a ziprasidonu. Haloperidol je méně sedující než klozapin $NNH = 5$, quetiapin $NNH = 13$ a zotepin, ale více než aripiprazol $NNH = 33$ (8). Terapeutické působení haloperidolu srovnávané s AP2 a AP2 vůči placebo shrnuje tabulka 5, resp. 6.

Efektivita antipsychotik druhé generace v léčbě schizofrenie

Účinnost jednotlivých AP2 v léčbě schizofrenie ve srovnání s placebem shrnula meta-analýza (13) jejíž výsledky jsou demonstrovány v tabulce 6. V redukci celkového skóre byla všechna antipsychotika efektivnější než placebo, avšak v některých položkách nebyly některé preparáty AP2 významně odlišné od placebo. V meta-analýze, která porovnávala přímé srovnání AP2 mezi sebou byl v potlačení celkových příznaků účinnější olanzapin než aripiprazol ($WMD -$ vážený rozdíl průměru $PANSS^1 = -5,0$), quetiapin $WMD = -3,7$, risperidon $WMD = -1,9$ a zotepin $WMD = -8,3$. Risperidon byl efektivnější než quetiapin $WMD = -3,2$ a ziprasidon $WMD = -4,6$. Klozapin byl lepší než zotepin $WMD = -6,0$ (14). V počtu vysazení pro neúčinnost je amisulprid úspěšnější než ziprasidon ($NNT = 7$) a klozapin je lepší než risperidon ($NNT = 17$). Olanzapin je účinnější než quetiapin ($RR = 0,60$), risperidon ($RR = 0,78$) a ziprasidon ($RR = 0,64$). Risperidon je hraničně účinnější než quetiapin ($NNT = 20$). Přestože rozdíly mezi některými AP2 byly významné, rozdíl průměrů v $PANSS$ nabýval hodnot od -1,9 do -8,3, což převedeno na Cohenovo d představuje $d = 0,11$ až $0,29$ (14).

1. $PANSS$ – škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie, která nabývá hodnot 30–210.

Tabulka 6. Závěry meta-analýzy hodnotící antipsychotika 2. generace ve srovnání s placebem (upraveno dle 13)

	Změna celkového skóre (Hedges g)	Poměr non-respondérů (RR)	Relapsy (RR)	Positivní příznaky (RR)	Negativní příznaky (RR)	Depresivní příznaky (RR)	Užití anti-parkinsonik (RR)	Sedace (RR)
amisulprid	-0,54	0,66	0,5	ns	-0,56	-0,5	ns	
aripiprazol	-0,41	0,81	0,59	-0,36	-0,33		ns	ns
haloperidol	-0,53	0,86		-0,54	-0,3	-0,33	2,34	2,28
klozapin	-1,64				ns	ns		
olanzapin	-0,59	0,82	0,29	-0,56	-0,44	-0,28	ns	4,6
quetiapin	-0,42	ns		-0,41	ns	ns	ns	2,02
risperidon	-0,59	0,62		-0,83	-0,42	ns	ns	ns
sertindol	-0,42	ns		-0,38	-0,28	ns	ns	ns
ziprasidon	-0,48	0,82	0,57	-0,52	-0,42	-0,33	ns	ns
zotepin	-0,55	ns	0,18	ns	-0,26	-0,48	ns	ns

ns – nevýznamný; RR (risk ratio – poměr rizik)

Tabulka 7. Profil nežádoucích účinků vybraných antipsychotik podávaných v terapeutických dávkách (upraveno dle 8)

	EPS	Antich. účinky	Sedace	Zv. hmotnosti	Ortost. hypotenze	Zv. prolaktinu	↑QTc	Epileptické záchvaty	Sex. poruchy
amisulprid	+	0	0	+	0	+++	0	0	++
aripiprazol	0	0	+	0	+	0	0	+	+
levomepromazin	+	+++	+++	++	+++	++	++	+	+++
haloperidol	++ +	0	+	+	+	+++	+	0	++
klozapin	0	+++	+++	+++	+++	0	0	++	+
olanzapin	0	+	++	+++	+	0	0	0	+
quetiapin	0	+	++	++	++	0	0	0	+
risperidon	+	+	+	++	+	+++	+	0	++
sertindol	0	0	0	++	+++	0	++	0	+
sulpirid	+	0	0	+	0	+++	0	0	++
ziprasidon	0	0	0	0	+	+	++	0	+
zotepin	+	+	+++	+++	+	++	+	++	+

0 – žádné či zřídka riziko; + mírné riziko; ++ občasné riziko; +++ velmi časté riziko; EPS – extrapyramidové příznaky; antich. – anticholinergní; QTc – korigovaný QT interval z elektrokardiografického vyšetření

Pro nejnovější antipsychotika asenapin, iloperidon a paliperidon je k dispozici málo srovnávacích studií s AP2. Z dostupných dat se zatím ukazuje, že pacienti méně často vysazovali olanzapin než asenapin (OR 0,48) a iloperidon (OR 0,46), risperidon než iloperidon (OR 0,64) a iloperidon vysazovali častěji než klozapin (OR 2,15). Paliperidon nebyl vysazován méně ani více než sledovaná AP2 (15).

Celkově lze konstatovat, že klozapin, olanzapin, amisulprid a risperidon jsou v některých terapeutických aspektech efektivnější než AP1 i některá AP2 a o jejich preferencích rozhoduje individuální charakteristika pacienta a žádaný profil nežádoucích účinků (tabulka 7). Širokému užití klozapinu brání především riziko agranulocytózy (0–5,9%) s nutností týdenních kontrol bílého krevního obrazu prvních 18 týdnů a poté 1x měsíčně a dále jeho sedativní efekt i hypersalivace, které zhoršují jeho toleranci u některých pacientů. Výjimečnost klozapinu potvrdila nedávná dlouhodobá studie (11 let), ve které klozapin dosáhl nejnižší mortality ze všech sledovaných antipsychotik (16).

Naturalistické a pragmatické studie u schizofrenie

Přenositelnost výsledků z dvojitě-slepých, placebem či komparátorem kontrolovaných studií je do běžné klinické praxe pouze limitovaná, protože neodráží plně skutečnou populaci pacientů (selektce daná vstupními a výstupními kritérii). Z toho důvodu bylo v uplynulém desetiletí uspořádáno několik studií, které měly za

cíl zhodnotit efektivitu antipsychotik u běžné klinické populace. Studie CATIE (17) či CUTLASS (18) poukázaly, že středně potentní antipsychotika, jako je perfenazin či sulpirid, se jeví jako výhodná, protože nezpůsobují často EPS, nejsou spojena se sedací a váhovým přírůstkem. Účinek AP2 nebyl ve studii CATIE lepší než perfenazin v celkovém PANSS skóre, kognici, nákladech, kvalitě života ani psychosociálním fungování. Perfenazin však není v ČR již vyráběn ani není do ČR distribuován.

V jiné pragmatické studii EUFEST byl porovnáván haloperidol v denních dávkách 1–4 mg s AP2 u pacientů s první epizodou psychózy. Tato studie ukázala, že pacienti užívající AP2 méně často vysazovali léčbu než při podání haloperidolu. Redukce symptomatiky měřená škálou PANSS nebyla mezi skupinami odlišná (19).

Kognice u schizofrenie

Označení německého profesora psychiatrie Emila Kraepelina pro stav, který dnes nazýváme schizofrenií, bylo dementia praecox. Dnes je asi u 80 % pacientů se schizofrenií popisován různě rozsáhlý kognitivní deficit. Kognitivní (poznávací) funkce (např. pozornost, paměť, úsudek, abstraktní myšlení) jsou v poslední době v centru pozornosti v léčbě schizofrenie, protože mají výrazný dopad na možnost zaměstnání a schopnosti samostatného života jedince ve společnosti. Pragmatická studie CATIE ukázala významné zlepšení kognice po 2 měsících léčby antipsychotiky. Po 18 měsících léčby dosáhl nejlepšího kognitivního výsledku perfenazin, který

byl lepší než zbývající AP2 (olanzapin, quetiapin, risperidon) (20). Některé studie poukazují jen na nespecifické zlepšení kognice. Například zlepšení kognitivních testů u pacientů s první epizodou schizofrenie léčených olanzapinem a risperidonem bylo na úrovni efektu nácviku, který byl sledován při opakovaném testování u zdravých dobrovolníků (21).

Depresivní porucha

Nepsychotická unipolární depresivní porucha je typicky léčena antidepresivy. V některých případech, kdy depresivní porucha vzdoruje léčbě (farmakorezistence), jsou používána antipsychotika k augmentaci antidepresivní léčby. Z velké meta-analýzy vyplynulo, že přidání AP2 (olanzapin, risperidon, quetiapin, aripiprazol) k antidepresivu vedlo k vyšší pravděpodobnosti dosažení odpovědi (OR = 1,69, RR = 0,12, NNT = 9) i remise (OR = 1,69, RR = 0,12, NNT = 9) ve srovnání s přidáním placebo k antidepresivu. Vyšší pravděpodobnosti odpovědi i remise bylo dosaženo i v jednotlivých podskupinách antipsychotik. Proto nelze mluvit pouze o sumačním efektu celé skupiny antipsychotik. Augmentace AP2 však vedla častěji k vysazení pro nežádoucí účinky spojené s užíváním AP2 (OR = 3,91, RR = 0,06, NNH = 17) (22).

V nedávné době byla zveřejněna spojená analýza dvou studií ukazující, že monoterapie quetiapinem s prodlouženým uvolňováním v dávkách 150 a 300 mg byla významně účinnější než placebo v dosažení odpovědi (NNT 5, NNT 6) i remise (NNT 11, NNT 25) (23).

Vodítka léčby psychotické deprese doporučují užití antipsychotik společně s antidepresivy v léčbě deprese s psychotickými příznaky (24). Někteří autoři předpokládají vymizení psychotické produkce spolu s úpravou nálady při úspěšné monoterapii antidepresivy. Jedna meta-analýza skutečně potvrzuje, že léčba AP1 s tricyklickými antidepresivy (TCA) nebyla účinnější než léčba samotnými TCA (25). Naproti tomu jiná studie shledala léčbu venlafaxinu (375 mg) s quetiapinem (600 mg) jako efektivnější ve srovnání se samotným venlafaxinem (375 mg). Kombinace venlafaxinu s quetiapinem se však nelišila od léčby imipraminem dávkovaným dle plazmatických hladin (200–300 ug/l) (26). Pro případné užití antipsychotik k léčbě antidepresivy v případě psychotické deprese, však mluví skutečnost, že při jejich užití dochází k odeznění psychotických příznaků rychleji a snižuje se tak riziko suicidálního pokusu, sebepoškození či heteroagrese. Otázka dávkování byla probrána v předchozím článku (2).

Tabulka 8. Interakce antipsychotik s jinými léčivými hodnocené jako závažné (např. změna hladin $\geq 50\%$)

Antipsychotika	Zvýšení hladiny AP	Snížení hladiny AP	Zvýšení hladiny druhého léčiva	↑QT	↑QT	Jiné
amisulprid				amiodaron, cisaprid, bepridil, disopyramid, erytromycin,	halofantrin, chinidin, sotalol, sparfloxacin, pentamidin, vinkamin	
aripiprazol	chinidin, ketokonazol	karbamazepin				
haloperidol	bupiron, chinidin	fenytoin, isoniazid, karbamazepin, pentobarbital, rifampicin		cisaprid		
klozapin	fenobarbital, fluvoxamin	fenytoin, karbamazepin, rifampicin		cimetidin, amiodaron		BZD – delirium, deprese dech centra AGRANULOCYTÓZA: penicilamin, fenylbutazon, pyrazolony, sulfonamidy
levomepromazin			desipramin, klomipramin, maprotilin, moklobemid, nortriptylin			
olanzapin	fluvoxamin	carbo medicinalis, karbamazepin, valproát o 18–50%				
paliperidon	fluoxetin, itrakonazol					
quetiapin	fluvoxamin, ketokonazol, klozapin, ritonavir	fenytoin, karbamazepin, lamotrigin				
risperidon	fluoxetin, itrakonazol, paroxetin	karbamazepin, rifampicin				furosemid zv. mortalita
sertindol	itrakonazol, ketokonazol, fluoxetin, paroxetin	karbamazepin, rifampicin, fenytoin		amiodaron, cimetidin, cisaprid, dofetilid, chinidin, sotalol, terfenadin	amprenavir, erytromycin, gatifloxacin, irdinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, lithium	
ziprasidon				ajmalin, cisaprid, disopyramid, dofetilid, chinidin,	prajmalin, prokainamid, sotalol	
zotepin				cisaprid		

BZD – benzodiazepiny; ↑ QT – prodloužení QT intervalu

Bipolární deprese

Quetiapin v dávce 600 a 300 mg dosahoval ve srovnání s placebem více odpovědí (NNT = 7, resp. 6) i remisí (NNT = 6 a 7) při léčbě deprese v rámci bipolární afektivní poruchy. Také olanzapin dosahoval ve srovnání s placebem více odpovědí (NNT = 12) a remisí (NNT = 13). Aripiprazol nebyl účinnější ve srovnání s placebem. Z nežádoucích účinků byla nejčastější somnolence s NNH 6 pro quetiapin i olanzapin. Quetiapin v dávkách 300 a 600 mg nepůsobil více EPS ani akathisie ve srovnání s placebem. U aripiprazolu bylo NNH pro EPS i akathizii 4. Váhový přírůstek definován jako nárůst hmotnosti $\geq 7\%$ oproti začátku studie byl u olanzapinu NNH = 5, u quetiapinu pak NNH = 18–27 (27). Quetiapin má z dostupných antipsychotik nejlepší poměr NNT/NNH pro léčbu bipolární deprese.

Mánie

Kombinace thymostabilizérů (lithium, valproát) s haloperidolem, risperidone m či olanzapinem se ukázaly jako účinnější ve srovnání s kombinací placebo s těmito thymostabilizéry. V nedávné

meta-analýze bylo nejlepší antimanické působení spojeno s monoterapií haloperidolu (Cohenovo $d = -0,56$), risperidonu ($d = -0,50$) a olanzapinu ($d = -0,43$). V léčbě mánie byl haloperidol významně efektivnější než lithium, quetiapin, aripiprazol, karbamazepin, asenapin, valproát a ziprasidon (28).

Thymoprofylaxe

Profylaktická léčba antipsychotiky v kombinaci s thymostabilizéry byla indikovaná u schizoafektivní poruchy, ale současné poznatky ukazují, že některá antipsychotika mohou být použita i v thymoprofylaxi bipolární afektivní poruchy. U thymoprofylaxe je důležité, zda lék vede k redukcí jakékoliv epizody, pouze manické epizody či pouze depresivní epizody. Nejkompletnější thymoprofylaktické spektrum dosahuje quetiapin (NNT = 3 jakákoliv epizoda, NNT = 3 pro epizodu mánie, NNT = 4 epizodu deprese), i když výsledky proti placebo vycházejí lépe než výsledky kombinované léčby s osvědčenými thymoprofylaktiky jako je lithium či valproát (NNT = 4 jakákoliv epizoda, NNT = 7–9

epizoda mánie, NNT = 6–7 epizoda deprese). Depotní risperidon, olanzapin a aripiprazol mají dobrý thymoprofylaktický efekt vůči mánii (NNT = 4, NNT = 5, NNT = 7) (29).

Demence

U pacientů s demencí se antipsychotika používají ke kontrole behaviorálních a psychiatrických příznaků demence (BPSD), jako je např. agresivita, agitovanost, hostilita, podezřívavost, halucinace a bludy. Efekt AP2 na psychiatrické a behaviorální příznaky Alzheimerovy demence, na psychózu a agitovanost byl studován v prospektivní studii CATIE-AD (n = 421), kde bylo porovnáváno flexibilitu podávání olanzapinu, risperidonu, quetiapinu a placebo (30). V této studii byl sice prokázán významný efekt AP2 ve srovnání s placebem v léčbě některých příznaků jako byla např. zlost, agrese či paranoidní ideace, avšak léčba nezlepšovala celkové fungování, potřebu péče či kvalitu života. Kognitivní funkce pacientů se v této studii horšily dokonce významně více při léčbě antipsychotiky než při placebo (31).

Tabulka 9. Depotní antipsychotika (upraveno dle 45, 50)

Generický název	Firemní název	Testovací dávka (mg)	Max. koncentrace	Biol. poločas (dny)	Stabilní koncentrace (měsíce)	Obvyklá jednorázová dávka	Dávkový interval (týdny)
haloperidol dekanoát	Haloperidol dekanoát	25	7	21	2–3	25–150	2–4
flufenazin dekanoát	Moditen	12,5	1	7–14	2	12,5–75	41 002
flupentixol	Fluanxol	20	3–7	17	2	20–80	3–4
paliperidon palmitát	Xeplion	150	13–17	25–31* 40–49**		75	4
risperidon	Risperdal consta	není doporučena 25–50	28	4–5	2	25–50	2
olanzapin pamoát	Zypadhera	není doporučena	2–4	14–28??	2–3	150–300	2–4
zuclopentixol	Cisordinol acetate						3
zuclopentixol	Cisordinol depot	100	7	14	2	100–400	2–4

* při dávce 25–50 mg; ** při dávce 100–150 mg

V souhrnné meta-analýze byla antipsychotika 2. generace ve srovnání s placebem spojena s vyšším rizikem mortality u pacientů s demencí (3,5 % vs. 2,3 %, poměr šancí 1,54). Toto riziko lze také vyjádřit pomocí pojmu NNH, kde na každých 83 pacientů s demencí léčených AP2 po dobu 10–12 týdnů připadne 1 úmrtí. V subanalýzách pro jednotlivá antipsychotika (aripiprazol, olanzapin, quetiapin, risperidon) nebyl nalezen významný výsledek (32). Na základě těchto výsledků vydala FDA v dubnu 2005 bezpečnostní varování při užívání AP2 u pacientů s demencí pro zvýšené riziko cerebrovaskulárních příhod (CVP) a mortality. Později bylo varování ohledně mortality rozšířeno i pro klasická antipsychotika. Studie provedená u 6790 pacientů zjistila, že užívání AP1 (RR = 1,69) i AP2 (RR = 2,32) bylo spojeno s vyšším rizikem vzniku cévní mozkové příhody (CMP). U pacientů s demencí bylo riziko vzniku CMP vyšší (RR = 3,5) než u pacientů bez demence (RR = 1,4) (33). V jiné studii (n = 14 029) nebylo zjištěno riziko CVP u pacientů s demencí léčených AP ve srovnání s placebem, byl však zjištěn vyšší výskyt CVP u pacientů s vaskulární demencí nikoliv s Alzheimerovou demencí (34). V recentní retrospektivní kohortové studii (n = 33,604) bylo zjištěno, že s největší mortalitou bylo spojeno podávání haloperidolu (RR = 1,54), který byl následován risperidonom (referenční hodnota), olanzapinem (RR = 0,99) a quetiapinem (RR = 0,73) (35). Při léčbě neklidu a agitovanosti u pacientů s demencí je třeba zvažovat míru rizika a prospěchu u konkrétního pacienta.

Delirium

U delirantních pacientů se mimo symptomatické léčby podávají antipsychotika pokud je vyjádřen výrazný neklid, hostilita či psychotické příznaky. Antipsychotika se nepodávají u pacientů s delirium tremens či deliria z odnětí benzodiazepinů (ty se

léčí především benzodiazepiny). V ostatních případech lze podat tiaprid (200–1 200 mg/den) nebo haloperidol (0,5–5 mg/den) i. m. či i. v. Nitrožilní podání haloperidolu je spojeno se zvýšením rizika prodloužení QT intervalu (RR pro 2 mg = 1,29). V případech dobré spolupráce jsou vhodná antipsychotika bez anticholinergního potenciálu jako je např. melperon (50–200 mg/den).

Psychózy a neklid indukované léčbou antiparkinsoniky

Léky, které zvyšují množství dopaminu v mozku (např. L-dopa), jsou užívány v léčbě Parkinsonovy nemoci (PN), jenž je způsobena jeho nedostatkem. L-dopa může u některých pacientů indukovat psychotické příznaky. Její snížení není možné, protože pak dojde k opětovnému zhoršení PN. V takových případech je nezbytné užít antipsychotik s rychlou disociační konstantou, jako je klozapin či quetiapin. V případě akutního neklidu je vhodný tiaprid. Klasická antipsychotika mohou u psychotických pacientů s PN vyvolat akinetickou krizi či neuroleptický maligní syndrom, proto se jim vyhýbáme. U klozapinu se začíná s denní dávkou 6,25 mg podanou na noc. Dávku postupně zvyšujeme každý 4.–7. den do doby než odezní psychóza či se objeví nežádoucí účinky. Obvykle se vystačí s denní dávkou 25–75 mg rozdělenou do 2–3 dávek. U quetiapinu se začíná denní dávkou 12,5 mg podanou na noc a zvyšovanou každý 4.–7. den. Lékem třetí volby je olanzapin, jehož podávání se zahajuje dávkou 2,5 mg. Pro zvládnutí akutního neklidu se preferuje parenterální podání tiapridu v jednotlivé dávce 100–200 mg, max. 1 200 mg/den.

Akutní neklid

U neklidných pacientů se dává přednost antipsychotikům dostupným v injekční for-

mě (aripiprazol, haloperidol, levomepromazin, olanzapin, tiaprid, ziprasidon). K tlumení mírného neklidu je vhodný tiaprid, který se neřadí mezi antipsychotika, neboť jeho antipsychotický účinek nebyl prokázán, ale bloádou D2/D3 receptorů vede ke zklidnění obdobně jako jiná antipsychotika. Antipsychotika podáváme tam, kde nevystačíme s benzodiazepinovými anxiolytiky typu diazepam, klonazepam či krátkodobě působícím midazolamem. Nitrovalové podání olanzapinu 5–10 mg, ziprasidonu 10–20 mg a aripiprazolu vede k méně častým EPS ve srovnání s haloperidolem, proto by měla být preferována tato AP před haloperidolem. Pokud je však haloperidol kombinován s prometazinem, nebyla výhoda AP2 v EPS zřetelná (36). Obdobné výsledky lze očekávat při léčbě levomepromazinem, který patří mezi často užívané preparáty v této indikaci. V případě, že nemocný spolupracuje, lze podat risperidon 2 mg či haloperidol 2 mg v roztoku, nebo ve formě rychle rozpustných tablet olanzapin 10 mg (rozpustnost do 1 minuty) či risperidon 2 mg (rozpustnost trvá 38 s). V případě trvajícího neklidu nereagujícího na opakované podání antipsychotik p. o. a i. m. v kombinaci s benzodiazepiny či jinými sedativy se podává semidepotní forma zuclopentixolu.

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD)

Antipsychotika se v léčbě OCD používají v případě farmakorezistence k augmentaci účinku antidepresiv ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či clomipraminu. Tato augmentace je efektivnější než augmentace placebem (RR = 2,16) (37). Poslední meta-analýza potvrdila v subanalýze antipsychotik pouze významný efekt risperidonu a ne jiných AP v augmentaci rezistentní OCD (38).

Generalizovaná úzkostná porucha (GAD)

Meta-analýza 4 studií ukázala, že 150 mg quetiapinu bylo účinnější než placebo v odpovědi na léčbu GAD (RR = 1,31), dosažení remise (RR = 1,44) a vyšším poklesu v Hamiltonově škále úzkosti (-3,66). Bylo však zjištěno zvýšené riziko vysazení (RR = 1,30) a nárůst hmotnosti (2,2 liber). Léčba GAD quetiapinem je tak možná, ale jistě nebude intervencí 1. volby. AP2 jako skupina neprokázala v meta-analýze 5 studií augmentační efekt vůči placebo v léčbě GAD (39).

Nespavost

Antipsychotika lze užívat v případě úporné nespavosti, která nereaguje na hypnotika (midazolam, zolpidem), antihistaminika (promethazin) nebo tlumivá antidepresiva (amitriptylin, dosulepin, mirtazapin, trazodon). Nejčastěji se v této situaci využívají malé dávky chlorprothixenu či levomepromazinu (do 50 mg), které mají mimo antidopaminergního působení ještě účinek antihistaminový, anticholinergní a α -antiadrenergní. Sedativní účinek AP2 se využívá u pacientů s psychózou, kdy se klozapin, olanzapin i quetiapin podává s výhodou ve vyšší dávce na večer.

Nauzea a zvracení

Antipsychotika tlumí zvracení centrálně blokádou chemorecepční spouštěcí zóny. Mají svůj význam v profylaxi a tlumení nauzey a zvracení spojeného s rozsáhlým nádorovým onemocněním, postradiačním zvracením a zvracením po léčbě jako jsou opiáty, anestetika a cytostatika. K léčbě zvracení a nauzey lze využít haloperidol a levomepromazin. V ČR se nejčastěji používá thiethylperazin, který se neřadí mezi antipsychotika, ale patří mezi blokátory D2 receptorů a je k dispozici ve formě injekcí, tablet a rektálních čípků. Léčba antipsychotiky a obecně blokátory D2 receptorů může i v této indikaci vyvolat vážnou dystonickou reakci, a to především u dětí.

Nežádoucí účinky

Z důvodu rozsahu článku je zde uvedena přehledná tabulka 7 hlavních nežádoucích účinků (NÚ) antipsychotik. Mechanizmy NÚ byly popsány v předešlém článku (2).

Dávkování

Velikost jednotlivé dávky antipsychotika se odvíjí především od jeho afinity k D2 receptorům a užití indikaci. Čím je afinita k receptoru vyšší, tím stačí nižší koncentrace antipsychotika

ke stejné velké receptorové obsazenosti. Tak např. dávkování risperidonu je v jednotkách, zatímco podávání quetiapinu či klozapinu je ve stovkách miligramů. Rozsah léčebných dávek jednotlivých antipsychotik je v tabulce 3 a 4. K přibližnému převodu dávek mezi antipsychotiky sloužily tzv. chlorpromazinové ekvivalenty, které jsou v současnosti nahrazovány risperidonovými ekvivalenty (40), viz tabulka 4. Protože některé práce potvrdily korelaci mezi plazmatickou hladinou AP a obsazeností dopaminových D2 receptorů v mozku, je možné na základě plazmatických hladin předpovídat obsazenost dopaminových D2 receptorů s přesností $3,7 \pm 2,8\%$ pro olanzapin, $6,6 \pm 6,1\%$ pro risperidon, $7,0 \pm 7,1\%$ pro haloperidol, $9,0 \pm 8,5\%$ pro ziprasidon a $12,1 \pm 9,1\%$ pro klozapin (51). Stanovení plazmatických hladin antipsychotik by mělo být prováděno k průkazu rezistence na AP v případě chybění typických nežádoucích účinků, k vyloučení špatné léčebné spolupráce, obtížného vstřebávání, zrychlené metabolizace či eliminace AP.

Nejlepší léčebná spolupráce je dosaženo pokud je lék podáván 1x denně. Proto léky s dlouhým poločasem (např. olanzapin) mohou mít lepší výhodu s compliance. V minulých letech se na trh dostaly nové formy antipsychotik, které lze užívat pouze 1x denně. Toho je dosaženo buď chemickými vlastnostmi (quetiapin fumarát) nebo kontrolovaným uvolňováním pomocí osmotické pumpy jako v případě paliperidonu a systému OROS (osmotic-controlled release oral delivery system) (41).

Kombinace

Antipsychotika jsou v klinické praxi často kombinována s jinými psychofarmaky či AP, ačkoliv pro tento postup chybí mnohdy dostatečné důkazy. Kombinaci AP s jinými psychofarmaky – nazývanou jako augmentací lze dělit na augmentaci AP efektu (např. přidání klonazepamu k AP pro snížení tenze a akutního napětí) či augmentaci antipsychotikem (je přidáváno antipsychotikum k antidepresivu, např. v léčbě OCD, depresivní poruchy – viz oddíly výše). Kombinace dvou AP je z pohledu dopaminové hypotézy psychóz nelogická. Měla by stačit vyšší dávka pouze jednoho antipsychotika, tak aby se dosáhlo dostatečné blokády dopaminových D2 receptorů nad 60% (2). V roce 2009 však byla publikovaná meta-analýza, která ukázala, že kombinace dvou AP je významně účinnější než monoterapie minimálně ve dvou parametrech, a to menší neefektivností (RR 0,76, NNT = 7) a vysazením léčby (RR 0,65) (42). Analýza citlivosti

odhalila 5 moderátorů účinnosti: kombinace od začátku léčby, kombinace s klozapinem, trvání studie > 10 týdnů, studie provedené v Číně a kombinace AP1 a AP2. Z kombinací AP1+AP2 byl nejčastěji zastoupen sulpirid a klozapin. Vysoká míra užití klozapinu v kombinacích je pochopitelná a nejčastěji představuje pokus o prolomení ultrarezistence, kdy selže léčba klozapinem, který je jinak považován za zlatý standard léčby rezistentní schizofrenie. Z dosavadních analýz se jeví jako nadějná kombinace klozapinu se sulpiridem (Hedgesovo g 0,77 pro pozitivní, 0,76 pro negativní trsy příznaků), klozapinu s citalopramem (Hedgesovo g 0,81 pro negativní subscore) a kombinace klozapinu s glutamatergní látkou CX516 (Hedgesovo g 1,43 pro negativní příznaky). Jedná se však o výsledky dvojité-slepých, placebem kontrolovaných studií realizovaných pouze jedenkrát. Kombinace klozapinu s lamotriginem (5 studií) či topiramátem (3 studie) se po odečtení extrémních výsledků ukázaly neúčinnými stejně jako kombinace klozapinu s risperidonem (5 studií), glycinem (3 studie), aripiprazolem (2 studie), mirtazapinem (2 studie) (43).

Jiným relativně často používaným AP do kombinace antipsychotik je aripiprazol. Jeho kombinaci lze zdůvodnit v případech klinicky významné hyperprolaktinémie (např. depotní risperidon+aripiprazol) nebo pro posílení D2 blokády bez dalšího navýšení sedace či předpokládaného oživení při parciálním agonizmu dopaminových receptorů (klozapin+aripiprazol, olanzapin+aripiprazol). S množstvím kombinovaných léků vzrůstá riziko vzniku interakcí, které shrnuje tabulka 8.

Předávkování

Při předávkování antipsychotiky neexistují žádná antidota, proto se v těchto případech doporučuje postupovat symptomatically a sledovat vitální funkce. Při svalové ztuhlosti či třesu se podává anticholinergně působící biperiden.

Speciální lékové formy

Antipsychotika jsou podávána nejčastěji perorálně ve formě tablet, rozpustných tablet, kapslí či roztoku. Ve formě perorálního roztoku lze podat amisylprid, haloperidol, risperidon či tiaprid. Výhodou tohoto podání je snadná titrovatelnost a snadnější kontrola při podvádění s léky. K dispozici jsou také rychle rozpustné tablety olanzapinu a risperidonu. Prvním inhalačním antipsychotikem schváleným zatím pouze v USA pro indikaci agitace u schizofrenie a bipolární afektivní poruchy je loxapin. U nespoupracu-

Tabulka 10. Antipsychotika 2. generace a jejich efekt u dětí a adolescentů (upraveno dle 49)

	Zv. hmotnosti (kg)	Změna cholesterolu (mmol/l) norma 2,9–5,0	Změna triglyceridů (mmol/l) norma 0,45–1,7	Prolaktin průměrná změna (ng/ml) norma-1,4–24,2	Prům. změna diast. TK (mm Hg)
aripirazol	0–4,4	0	-0,1 až 0	↓	
klozapin	0,9–9,5	0,1	0,2	0	-4,4
haloperidol	1,1–3,5	< 0	0,3		-7,0
olanzapin	3,8–16,2	0,2 až 0,4	-0,1 až 0,5	-1,5 až +14	-1,3 až 5,4
quetiapin	2,3–6,1	0 až 0,1	0,1–0,4	0	+0,4
risperidon	1,9–7,2	-0,1 až 0,2	-0,4 až 0,3	+8–50	-3,2 až 5,5

jících či neklidných pacientů lze užít injekční formu antipsychotik (aripirazol, haloperidol, levomepromazin, olanzapin, tiaprid, ziprasidon, zuclopenthixol). U nespolupracujících pacientů se dále využívá depotních lékových forem, které lze podávat v týdenních až měsíčních intervalech (tabulka 8). V posledních letech jsou uváděny na trh AP2 v depotní formě, protože non-adherence k léčbě je velkým problémem především v léčbě schizofrenie. Meta-analytická studie porovnávající 12 měsíční ambulantní léčbu orální a depotní formou AP v léčbě schizofrenie ukázala, že depotní forma významně redukuje relativní (o 30%) i absolutní riziko relapsu o 10% (RR 0,70, NNT 10) i riziko odstoupení z léčby pro neefektivitu (RR 0,71) (44). Podrobné výsledky s užitím depotních AP2 přinesly nedávné přehledné práce českých autorů (45–47).

Pacienti vyššího věku

U starší populace pacientů se snažíme podávat antipsychotika bez anticholinergního (zhoršení paměti, deliriózní stavy + periferní nežádoucí účinky), antihistaminergního (nadměrná sedace, spavost – pokud nejsou terapeutickým cílem) a α_1 -antiadrenergního (ortostatická hypotenze – pády – úrazy) působení. Starší pacienti trpí často řadou somatických chorob a užívají různé druhy léků, proto volíme preparáty s minimální vazbou na plazmatické bílkoviny a minimálním ovlivněním mikrosomálního systému P-450 (amisulprid, sulpirid). V úvahu musíme brát i větší citlivost k rozvoji EPS a TD a vybírat méně rizikové léky jako quetiapin nebo nízké dávky amisulpridu. Renální funkce se snižuje s věkem. U starých lidí je snižená tělesná hmotnost a jejich glomerulární filtrace může být nižší než 50 ml/min, přestože sérová hodnota kreatininu je v normě. Proto je lépe s mírným snížením renálních funkcí vždy počítat a podávat nižší dávku antipsychotika, případně i prodloužit dávkový interval jeho podávání (především u amisulpridu, sulpiridu či paliperidonu). Vhodná a nevhodná antipsychotika jsou shrnuta v tabulce 10. Při užití antipsychotik u seniorů je dobré mít na

paměti, že nežádoucí účinky spojené s antipsychotiky jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí NNH = 87, mozkové mrtvice NNH = 53 pro risperidon, EPS NNH = 10 pro olanzapin a NNH = 20 pro risperidon, ale také s příznaky týkající se močového ústrojí NNH = 16–36 (48).

Děti a adolescenti

U dětí se antipsychotika podávají především v léčbě mánie, schizofrenie a jiných psychotických poruch. Dále bývají antipsychotika používána při léčbě autismu, tiků a Touretteova syndromu, u poruch chování či u koktavosti. FDA povolilo použití risperidonu, olanzapinu, quetiapinu a aripirazolu u dětí se schizofrenií a bipolární afektivní poruchou ve věku 13–17 let a použití risperidonu a ziprasidonu u dětí s mánií ve věku 10–17 let. V ČR je schváleno použití risperidonu v léčbě dětského autismu, v léčbě schizofrenie u mladistvých nad 15 let a dále je schváleno užívání ziprasidonu k léčbě manické a smíšené fáze bipolární afektivní poruchy u dětí a mladistvých ve věku 10–17 let.

Pouze klozapin byl účinnější než ostatní antipsychotika druhé generace v léčbě rezistentní schizofrenie u dětí. Mezi dalšími AP2 nebyl rozdíl v efektivitě (49). Významné rozdíly mezi AP2 byly shledány v typu a výskytu nežádoucích účinků. Váhový přírůstek u dětí kopíruje data dospělých s největším přírůstkem po olanzapinu a klozapinu, nejmenší pak u haloperidolu a aripirazolu (tabulka 10). S váhovým přírůstkem souvisí průměrná změna cholesterolu a rovněž průměrná změna triglyceridů. Největší nárůst v hladinách prolaktinu byl zaznamenán po risperidonu i olanzapinu. Léčba aripirazolem byla spojena se snížením prolaktinu, zatímco léčba klozapinem a quetiapinem na něj neměla vliv. EPS jsou u AP2 méně časté než po AP1, ale jsou závislé na dávce u aripirazolu i risperidonu. Na dávkách do 0,6 mg risperidonu se EPS objevovaly méně často než na dávkách 1,5 – 6 mg risperidonu (dystonie 6,1% vs. 18,4%, rigidita 0 vs. 4%, třes 3% vs. 10,4%, hypokineze/akineze 1,5 vs. 5,6%, akathisie 1,5 vs. 8,8%). Obdobně byly

Tabulka 11. Nízce a vysoce riziková antipsychotika u problémových skupin (modifikováno dle 50)

	Nízké riziko	Vysoké riziko
diabetes	amisulprid aripirazol asenapin butyrofenony paliperidon risperidon sulpirid ziprasidon	klozapin olanzapin
epilepsie	amisulprid aripirazol asenapin haloperidol risperidon	chlorpromazin klozapin zotepin
glaukom (uzavřený-úhel)	asenapin butyrofenony paliperidon risperidon sulpirid thioxanteny	olanzapin
jaterní postižení	amisulprid aripirazol flupentixol haloperidol paliperidon sulpirid ziprasidon zuclopentixol	zotepin
laktace	quetiapin sulpirid zuclopentixol	aripirazol asenapin klozapin fenotiaziny VD* olanzapin paliperidon risperidon ziprasidon zotepin
ledvinné postižení	asenapin	amisulprid paliperidon risperidon sulpirid zotepin
psychóza u Parkinsonovy choroby	klozapin quetiapin	butyrofenony risperidon poliperidon
srdeční choroby	quetiapin sulpirid	klozapin sertindol thioridazin ziprasidon zotepin
stáří	amisulprid aripirazol paliperidon risperidon sulpirid ziprasidon	klozapin fenotiaziny zotepin
těhotenství	0	zotepin
* VD – vysoké dávky		

EPS při dávce 10 mg aripirazolu méně časté než při 30 mg aripirazolu s výjimkou hypokineze, akineze (7% vs. 4% vs. 3% placebo) a dystonie (4% vs. 2% vs. 0% placebo) u pacientů se schi-

zofrení. U pacientů s bipolární poruchou byly dystonie při léčbě 30 mg aripiprazolu častější (7% vs. 0% vs. 2%) než při dávce 10 mg i proti placebo. AP byla spojena spíše s poklesem průměrné změny diastolického tlaku v mmHg (klozapin, haloperidol), ale bylo zaznamenáno i jeho zvýšení: quetiapin, risperidon, olanzapin (tabulka 10).

Podání antipsychotik u specifických populací pacientů

Specifika léčby u populací s jaterním poškozením, snížením ledvinných funkcí, kardiovaskulárními poruchami, epilepsií, očními chorobami, těhotných a kojících žen, jsou shrnuta v předchozím článku. Zde jsou uvedeny rizikové a bezpečné preparáty pro tyto populace (tabulka 11).

Závěr

Pro všechna antipsychotika je společné, že blokují dopaminové D2 receptory. Antipsychotika 2. generace se staly léky první volby v léčbě schizofrenie především pro menší výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků. Série studií ukázala, že některá, ne všechna AP2, jsou efektivnější od AP1, ale rozdíl není nijak robustní. To vede mnohé autority v oboru ke zpochybnění dělení antipsychotik na generace a do popředí především v klinickém užívání a rozhodování vstupuje vedle efektivity i individuální profil antipsychotika u konkrétního pacienta. Očekávání vyšší účinnosti AP na negativní a kognitivní příznaky u schizofrenie zůstala nenaplněna a je možné, že k jejich ovlivnění budou nezbytné nové mechanismy působení než pouhá modulace dopaminu či serotoninu. Některá AP2 se osvědčují v profylaxi či v léčbě manické a depresivní fáze bipolární afektivní poruchy a obohacují tak armementarium stávajících léků. AP2 lze použít v augmentaci antidepresiv při léčbě depresivní či úzkostné symptomatiky. S postupným stárnutím populace a většící incidencí demence v populaci se zvýšila potřeba léčby neklidných nemocných. Epidemiologické i prospektivní studie poukazují na možné negativní dopady užívání AP pro riziko náhlé smrti či cévních mozkových příhod a nabádají k větší obezřetnosti při předepisování antipsychotik u seniorů. Lepší snášenlivost AP2 vede k vyššímu užívání AP2 u dětí a adolescentů.

Podporováno IGA NT/13145.

Literatura

1. Kopeček M. Preskripce psychofarmak a jejich ceny v ČR v letech 2003, 2005 a 2008. *Čes a slov Psychiatr* 2010; 106: 119–120.
2. Kopeček M. Klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik (neuroleptik). *Remedia*, 2002; 12: 447–465.

3. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006; 20: 389–409.
4. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal Presynaptic Dopamine in Schizophrenia, Part II: Meta-Analysis of [18F/11C]-DOPA PET Studies. *Schizophr Bull*. 2012 Jan 26. [Epub ahead of print].
5. Mohr P, Citrome L. Jak porozumět výsledkům klinických studií a přeložit je do klinické praxe s pomocí NNT. *Čes a slov Psychiatrie* 2008; 104: 308–312.
6. Höschl C. First-generation antipsychotics. In: Ian P. Stolerman (ed.), *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010: 534–536.
7. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 79–91.
8. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 31–41.
9. Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010; 196: 434–439.
10. Adams CE, Awad G, Rathbone J, Thornley B. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (2): CD000284.
11. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet*. 2000; 356: 1219–1223.
12. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361: 1581–1589.
13. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2009; 14: 429–47.
14. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009; 166: 152–163.
15. McDonagh M, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S. Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs: Final Update 3 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2010.
16. Tiitonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009; 374: 620–627.
17. Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment of chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2080–2089.
18. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia – cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079–1086.
19. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008; 371: 1085–1097.
20. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, et al. Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 633–647.
21. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, et al. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 1115–1122.
22. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis

of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2009; 166: 980–991.

23. Weisler RH, Montgomery SA, Earley WR, Szamosi J, Lazarus A. Efficacy of extended release quetiapine fumarate monotherapy in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of two 6-week, double-blind, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27: 27–39.
24. Bareš M, Novák T. Depresivní porucha. In Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C. *Postupy v léčbě psychických poruch. Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti*. Praha: Medical Tribune CZ s.r.o., 2008: 103–130.
25. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2006; 188: 410–415.
26. Wijkstra J, Burger H, van den Broek WW, et al. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2010; 121: 190–200.
27. De Fruyt J, Deschepper E, Audenaert K, et al. Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2011; Sep 22. e-pub.
28. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011; 378: 1306–1315.
29. Popovic D, Reinares M, Amann B, Salamero M, Vieta E. Number needed to treat analyses of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 213: 657–667.
30. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 844–854.
31. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry*. 2011; 168: 831–839.
32. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005; 294: 1934–1943.
33. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ*. 2008; 337: 1227.
34. Barnett MJ, Wehring H, Perry PJ. Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27: 595–601.
35. Kales HC, Kim HM, Zivin K, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012; 169: 71–79.
36. Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, Gur RE, Caroff SN. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 1869–1879.
37. Komossa K, Depping AM, Meyer M, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (12): CD008141.
38. Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Efficacy of antipsychotic augmentation therapy in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomised, placebo-controlled trials. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2011; 79: 453–466.
39. LaLonde CD, Van Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31: 326–333.
40. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry*. 2010; 67: 255–262.

41. Mohr P. Paliperidon s prodlouženým uvolňováním. *Re-media* 2007; 17: 586–591.
42. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* 2009; 35: 443–457.
43. 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.* 2011 Mar 21. [Epub ahead of print].
44. 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. *Schizophr Res.* 2011; 127: 83–92.
45. Masopust J, Hons J. Olanzapin Pamoát ve spektru antipsychotik s dlouhodobým účinkem. *J. Čes a slov Psychiatr* 2011; 107: 276–284.
46. Švestka J. Paliperidon palmitát – dlouhodobě působící injekční antipsychotikum 2. generace s novou nanotechnologií. *Psychiatrie* 2011; 15: 224–232.
47. Čěšková E, Kopřiva J. Umíme správně dávkovat antipsychotikum Risperdal Consta? *Psychiat. pro Praxi* 2011; 12: 30–32.
48. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011; 306: 1359–1369.
49. Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011; 21: 621–645.
50. Basire S. Psychotropic Drug Directory, HealthComm UK Ltd. Aberdeen, 2010: 202–203.
51. Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Predicting dopamine D2 receptor occupancy from plasma levels of antipsychotic drugs: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011; 31: 318–325.
52. <http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php>.

Článek přijat redakcí: 26. 2. 2012
Článek přijat k publikaci: 19. 3. 2012

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha a 3. LF UK, Praha
Ústavní 91, 181 03 Praha 8 – Bohnice
kopecek@pcp.lf3.cuni.cz
