

První epizody schizofrenie a jejich léčba

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.^{1,2,3}

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

²KNP LF Ostravské univerzity

³Oddělení psychiatrické FN Ostrava

Nemocní s první epizodou schizofrenie se liší od nemocných s více epizodami a chronickou schizofrenií v několika důležitých aspektech. Zatímco reakce na léčbu je u prvních epizod lepší, riziko relapsu je vyšší. Významný problém je špatná adherence k léčbě. Obě generace antipsychotik jsou účinné v redukci psychotických příznaků, avšak druhá generace antipsychotik je výhodnější z hlediska snášenlivosti a retence na léčbě. Prvních několik let po první epizodě je kritických pro další průběh a nabízí nejlepší příležitost pro dosažení optimální prognózy.

Klíčová slova: první epizody schizofrenie, reakce na léčbu, adherence, kritické období.

Treatment options for pharmacoresistant depression in routine clinical practice

Patients with first-episode patients differ from those with multi-episode and chronic schizophrenia in several important aspects. While treatment response the first-episode is better, the risk of relapse is higher. Poor medication adherence is a significant problem in early psychosis. Both first- and second-generation antipsychotics are very effective in reducing symptoms, however, there are tolerability and retention in treatment advantages for the second-generation antipsychotics in first-episode psychosis. The early years after the first-episode represent a critical period for further outcome and the best opportunity for achieving optimal outcomes.

Key words: first-episode schizophrenia, treatment response, retention in treatment, adherence, critical period.

Charakteristika prvních epizod

První epizody schizofrenie se vyznačují oproti následujícím epizodám několika charakteristickými rysy. Patří k nim na prvním místě zvýšená reaktivita na léčbu. Dostatečně účinné jsou nižší dávky antipsychotik (AP). Dále je u 1. epizod zvýšená náchylnost k nežádoucím účinkům a vysoký výskyt nonadherence. Riziko relapsu po vysazení AP se zvyšuje až 5× (do 1 roku relabuje 80 %, do 2 let 95 %) (1). Přehled literatury, týkající se antipsychotické medikace v iničiální fázi psychózy, potvrdil velmi dobrou reakci na AP a výhodu AP druhé generace (AP2G) oproti AP1G z hlediska snášenlivosti. Dále byl prokázán vysoký výskyt nonadherence spojený s relapsy negativně ovlivňujícími prognózu. Časná fáze schizofrenie je považována za kritické období rozhodující o dalším průběhu (2).

Při srovnání psychopatologie u nemocných s trváním do 5 roků po propuknutí 1. psychotické epizody a nemocných s delší (> 5 roků) dobou měli nemocní s kratším trváním méně závažnou psychopatologii, významně větší pravděpodobnost dosažení remise a nižší výskyt farmakorezistence. Autoři tohoto srovnání také považují 1. epizody včetně následného období za kritické pro další průběh (3).

Dynamika onemocnění

První psychotickou epizodu předchází i několik let trvající časový úsek, kdy dochází ke strukturálním (snížení objemu šedé a bílé hmoty mozku) a funkčním změnám CNS a rozvoji kognitivní dysfunkce. Dle glutamátové hypotézy schizofrenie centrální roli hraje hypofunkce NMDA (N-metyl-D aspartátových)

glutamátergních receptorů, která vede ke zvýšenému uvolňování dopaminu v mezolimbické dráze a sníženému uvolňování dopaminu v mezokortikální dráze v prefrontálním kortexu (4). Zřejmě hraje roli i zánět. Tyto změny předchází hyperdopaminergní stav spojený s 1. psychotickou epizodou. Dostupná data ukazují, že určitou dobu po 1. epizodě (kritické období) se průběh onemocnění stabilizuje a k progresi dochází pouze u části pacientů (5).

Hypotéza o kritickém období byla publikována v r. 1999 Birchwoodem, který uváděl její trvání 2–3 roky (6), další autoři je rozšířili na 5 roků (7,8). Dle Manfreda Bleulera ke stabilizaci schizofrenie dochází po 5 letech (9).

Na brněnské psychiatrické klinice jsme nemocné poprvé hospitalizované pro 1. epizodu schizofrenie v pravidelných intervalech zvali na



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

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

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

Psychiatr. praxi 2021; 22(3): 138–142

Článek přijat redakcí: 13. 6. 2021

Článek přijat k publikaci: 20. 8. 2021

kontrolní vyšetření. Na konci indexové hospitalizace 73 % pacientů dosáhlo symptomatically remise po 1, 4 a 7 letech, procento remisí kleslo na 50, 50 a 52 %. Všichni pacienti, kteří nedosáhli remise po 1 roce, ji nedosáhli ani po 4 a 7 letech. Výsledky ukazují, že pokud dojde ke zhoršení průběhu, nastává toto zhoršení brzo po 1. epizodě (10). Toto je v soulase s výše uvedenými studii (7, 8, 9). Dosažení a udržení remise je významný předpoklad pro dosažení funkční úzdravy.

Predikce

Dlouhodobě je vyvíjena snaha o predikci efektu léčby a rozvoje farmakorezistence. Přehled zaměřený na predikci nedostatečné odpovědi na léčbu u 1. epizod zahrnující 47 různých studií (randomizovaných kontrolovaných, otevřených, dlouhodobých prospektivních a retrospektivních studií, přehledů a metaanalýz) identifikoval následující prediktory: nižší úroveň premorbidního fungování, nižší vzdělání, negativní příznaky, komorbidní abúzus návykových látek, mladší věk při začátku onemocnění, chybějící včasná reakce na léčbu a delší trvání neléčené psychózy (11).

Z psychopatologie jsou spojeny s menší odpovědí a horší prognózou zejména negativní a depresivní příznaky, hlavně pokud jsou výrazné a/nebo přetrvávají po zvládnutí akutní psychotické symptomatologie. Na brněnském souboru 1. epizod jsme našli významné spojení výskytu negativních příznaků s menší reaktivitou na léčbu (12). Ve velké kohortě pacientů v časně fázi schizofrenie ve studii OPTiMiSE (Optimisation of Treatment and Management of Schizophrenia in Europe) byly bazálně zaznamenány primární negativní příznaky u 59 % subjektů a nalezeno jejich spojení se špatnou prognózou a rezistencí na AP včetně klozapinu (13). Ve stejné kohortě nemocných byla deprese (měřená pomocí Calgary Depression Scale for Schizophrenia) při vstupu do studie významně spojena s téměř 3x nižší pravděpodobností dosažení remise v průběhu 10týdenního sledování (14).

S dostupností objektivních dat (markerů) lze zpřesnit predikci. V popředí zájmu jsou hlavně data získaná pomocí zobrazovacích metod mozku a genetické údaje. Zajímavé výsledky v tomto směru přinesla dodatečná analýza studie OPTiMiSE primárně zaměřená na zhodnocení účinku klozapinu u 1. epizod (15). Slibnou predikční hodnotu měly údaje získané pomocí MRI, konkrétně regionální redukce šedé hmoty mozku (frontálně a temporálně) a rozšíření postranních komor (16). Reakce na iniciační antipsychotickou léčbu dále souvisela s hladinami glutamátu v kortexu předního cingula a thalamu, zjišťovanými pomocí protonové magnetické rezonanční spektroskopie (1 H-MRS). Vyšší hladiny glutamátu byly spojeny se špatnou odpovědí na AP (17). Perspektivní pro klinickou praxi jsou periferní (krevní), snadno dostupné predikční markery. Ze srovnání genové exprese celkové RNA bylo 6 genů rozdílně exprimováno před léčbou amisulpridem u reaktorů a nonreaktorů. Tyto genetické údaje v kombinaci s klinickými charakteristikami měly vysokou predikční hodnotu (18). Predikční potenciál prokázala i dysbalance pro a protizánětlivých markerů (19).

Léčba prvních epizod

AP1G vs AP2G

U 1. epizod jsou jednoznačně preferována AP2G. Jejich výhody vyplývají i ze srovnání AP1G a AP2G u této specifické populace nemocných ve dvojité slepých, randomizovaných studiích. Výsledky ukazují v průměru stejnou účinnost v redukci akutních příznaků, rozdílný profil nežádoucích účinků a vyšší retenci na léčbě u AP2G (konkrétně olanzapinu, respektive risperidonu ve srovnání s haloperidolem) (20, 21). Udržení na léčbě je u 1. epizod velmi důležité vzhledem k vysokému riziku relapsu a problematické adherenci. Výhody AP2G ve srovnání s AP1G v tomto směru potvrdily déle trvající studie, cíleně byla v tomto směru srovnávána také jednotlivá AP2G.

EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial), randomizovaná 1roční

studie srovnávající haloperidol s AP2G (amisulpridem, olanzapinem, quetiapinem a ziprasidonem) byla realizována ve 14 zemích a zahrnovala 498 subjektů. Primární výstup bylo vysazení AP z jakýchkoliv důvodů. Nejčastěji, tj. u 72 % léčebných, byl vysazen zástupce AP1G haloperidol, 53 % vysadilo při léčbě quetiapinem, 45 % ziprasidonem, 40 % amisulpridem a 33 % olanzapinem. V redukci příznaků nebyl zjištěn rozdíl (22). Obdobná randomizovaná 3letá studie srovnávala 6 nejčastěji užívaných AP (haloperidol, olanzapin, risperidon, aripiprazol, quetiapin a ziprasidon). Zahrnovala 376 léčených. Nejméně nemocných, 70 %, vysadilo při léčbě olanzapinem, 71 % risperidonem, 73 % aripiprazolem, 79 % ziprasidonem, 89 % haloperidolem a 96 % quetiapinem. Průměrná doba do vysazení byla nejdelší na olanzapinu, 855 dní, na risperidonu 786, aripiprazolu 452, haloperidolu 295, ziprasidonu 251 a quetiapinu 60 dní. Olanzapin, risperidon a aripiprazol byly na základě hodnocených parametrů signifikantně účinnější než ziprasidon, haloperidol a quetiapin (23).

Tyto výsledky u 1. epizod jsou podobné jako v nedávno publikované metaanalýze srovnávající randomizované studie trvající minimálně 6 měsíců s jednotlivými AP2G u schizofrenie bez ohledu na specifické subpopulace. Zahrnovala celkem 59 studií (n 45 787). Primární výstup, vysazení z jakýchkoliv důvodů, ukázal, že klozapin, olanzapin a risperidon byly z tohoto aspektu signifikantně účinnější než většina dalších AP2G, quetiapin byl z tohoto aspektu nejhorší (24).

Vzhledem k vysoké náchylnosti k relapsu a problematické adherenci se u 1. epizod nabízí léčba depotními AP. První dostupné AP2G v depotní formě byl risperidon. Při kontinuální léčbě depotním risperidonem každé dva týdny po dobu 2 let bylo dosaženo remise u 64 % léčených a u těchto byla téměř u všech udržena remise do konce studie (25). Pozitivní výsledky potvrdil i recentní přehled publikovaných údajů o užití depotních forem AP2G u 1. epizod schizofrenie (26).

Farmakorezistence u prvních epizod

Nemocní, kteří nedostatečně reagují na dvě rozdílná AP podávaná v adekvátní dávce po dostatečně dlouhou dobu, jsou v běžné klinické považováni za farmakorezistentní. Pacienti s 1. epizodou reagují na léčbu lépe, přesto však přibližně u 25 % psychotické symptomy přetrvávají a onemocnění má horší dlouhodobou prognózu. Obecně se nabízí u farmakorezistentních stavů následující možnosti: 1. změna, 2. augmentace, 3. kombinace. Stejně možnosti jsou i u 1. epizod schizofrenie.

Klozapin

Klozapin, zástupce skupiny multireceptorových antagonistů (MARTA), představuje zlatý standard v léčbě farmakorezistentní schizofrenie a provedené studie ukazují, že má svoje významné místo také u farmakorezistentních 1. epizod.

Ve starší otevřené studii byli nemocní s 1. epizodou schizofrenie léčeni olanzapinem nebo risperidonem, při neúspěchu byla obě AP2G zaměněna a neúspěšně léčení záměnou byli převedeni na klozapin. Na první volbu (risperidon nebo olanzapin) reagovalo dobře 75 % léčených, na záměnu AP 16 % a na klozapin 75 % léčených (27). Již zmíněná studie OPTiMiSE primárně zkoumala, zda lépe ovlivní další průběh po neúspěchu první léčby změna AP nebo včasné použití klozapinu. Studie měla 3 fáze, primárním výstupem bylo dosažení symptomatické remise. V první otevřené fázi po 4 týdnech více než polovina (56 %) dosáhla remise. Ve druhé dvojité slepé 6týdenní fázi nedostatečně reagující nemocní pokračovali na amisulpridu nebo byli převedeni na olanzapin. Méně než polovina dosáhla remise (45 % na amisulpridu, 44 % na olanzapinu). Následná otevřená 12týdenní léčba klozapinem vedla u 28 % dosud neúspěšně léčených k remisí. Vzhledem k tomu, že olanzapin nebyl úspěšnější než pokračování na amisulpridu, doporučují autoři klozapin již po první neúspěšné léčbě (14).

Nově registrovaná AP2G v ČR

Nově byla v ČR registrovaná tři AP2G, konkrétně kariprazin a brexpiprazol ze skupiny parciálních dopaminových agonistů a lurasidon ze skupiny serotoninových a dopaminových antagonistů (SDA). Všechna na rozdíl od dosud dostupných AP2G mají minimální vliv na metabolické parametry. V kontextu s léčbou 1. epizod

je zajímavý kariprazin a lurasidon, protože mají potenciál lépe ovlivňovat negativní a depresivní příznaky, které mohou přetrvávat a jsou spojeny s horším efektem léčby a horší prognózou. Cílené studie u 1. epizod provedeny nebyly.

Kariprazin se v rámci skupiny parciálních dopaminových agonistů vyznačuje vyšší afinitou k D3 než D2, což je spojováno s vlivem na primární negativní příznaky. Primární negativní příznaky, považované za vlastní součást schizofrenie (vs. sekundární), jsou u 1. epizod časté a bývají relativně nejméně ovlivněny léčbou AP (10). V randomizované kontrolované studii kariprazin významně více než risperidon redukoval negativní příznaky u nemocných s převažujícími mírnými až závažnými negativními příznaky a dále post hoc analýza 2 randomizovaných kontrolovaných studií prokázala, že kariprazin byl v tomto směru účinnější než placebo a aripiprazol. Efekt kariprazinu byl přinejmenším částečně nezávislý na ovlivnění pozitivních příznaků (28). V doporučené léčbě negativních příznaků se tak kariprazin ocitnul jako první volba i u 1. epizod schizofrenie (29).

Lurasidon ze skupiny SDA je antagonist dopaminových D2 a serotoninových 5 HT2A a 5-HT7 receptorů. Tento farmakologický profil poukazuje na možnost prokognitivního a antidepresivního účinku. Post-hoc analýza 6týdenní placebem kontrolované studie s lurasidonem a quetiapinem s následným 6měsíčním prodloužením prokázala ovlivnění jednotlivých komponent kognice lurasidonem (30). Ve čtyřech dvojité slepých, placebem kontrolovaných, 6týdenních registračních studiích (40–160 mg/d) u akutní exacerbace schizofrenie změny depresivních příznaků dle škály MADRS (Montgomery-Asbergová Depression Rating Scale) lurasidon signifikantně více snížil skóre MADRS oproti placebo bez ohledu na závažnost deprese (31, 32).

Obě nově registrovaná AP všechna hrazena při neúčinnosti nebo nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma AP2G a/nebo u léčených AP2G s prokázanou obezitou (BMI ≥ 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulínové rezistence, diabetu či dyslipidemie. Vzniká tak prostor pro jejich použití i u farmakorezistentní schizofrenie včetně 1. epizod, i když cílené studie v této indikaci chybí.

Perspektivní a nevyužitě možnosti

Alterace glutamátového systému a indikátory zánětlivého procesu se nachází již v ini-

ciální fázi schizofrenní poruchy, proto se látky modulující glutamátový systém a protizánětlivé působící látky dostávají do popředí zájmu u 1. epizod.

Výsledky studií u nemocných s delším trváním schizofrenie látkami působícími na glycinovém vazebném místě (resp. blokující transportér glutamátu) s cílem ovlivnit kognitivní a negativní příznaky a nověji látkami s preferenční afinitou k metabotropním glutamátovým receptorům (pomaglumetad methionil selektivní agonista mGluR2/3) byly inkonzistentní (4, 33). Cíleně dosud u specifické populace nemocných s 1. epizodou nebo v prodromálním stadiu testovány nebyly.

Porucha imunity projevující se dysbalancí pro a protizánětlivé působících cytokinů je považována za jeden z etiopatogenetických faktorů rozvoje schizofrenie a faktor přispívající k farmakorezistenci. S dostupností periferních markerů zánětu (např. hodnota C reaktivního proteinu) lze identifikovat jedince, u kterých by augmentace protizánětlivé působícími látkami mohla být prospěšná (34, 35).

První epizody představují také kritické období pro prevenci pozdější kardiovaskulární a metabolické morbidity. Pozitivní vliv zdravého životního stylu zahrnujícího hlavně zdravou výživu a dostačující tělesnou aktivitu na zdraví jedince je obecně znám.

Potraviny obsahující omega 3 mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (kyselina eikosa-pentaenová EPA a kyselina dokosahexaenová DHA) jsou klíčové pro normální strukturu a fungování CNS. Nízký příjem a nízké hladiny omega-3 mastných kyselin v krvi a mozku jsou spojeny s depresí, bipolární poruchou, schizofrenií a hyperkinetickým syndromem. Řada komponent zdravé výživy má protizánětlivý účinek a může pozitivně ovlivnit imunitu (36). Nefarmakologická augmentace cílená na pravidelnou tělesnou aktivitu redukovala depresivní příznaky, negativní i pozitivní příznaky schizofrenie, zlepšovala antropometrické parametry a aerobní kapacitu (37).

Na důležitost zdravého životního stylu poukazují výsledky recentní dánské studie zaměřené na změny mortality nemocných se závažnými psychickými poruchami. V posledních 20 letech (1995–2015) došlo ke snížení úmrtnosti, avšak rozdíl v délce života mezi psychicky zdravými a nemocnými zůstal stejný.

INZERCE

U psychicky nemocných se sice snížil výskyt úmrtí ze zevních příčin, ale zvýšil z přirozených příčin (kardiovaskulární choroby). Z toho do určité míry vyplynulo, že bychom již v iničiální fázi psychotického onemocnění měli více klást důraz na zdravý životní styl (38).

LITERATURA

1. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 544–549.
2. Emsley R. New advances in pharmacotherapy for early psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2009; 3 (Suppl 1): S8–12.
3. Ortiz BB, Eden FD, de Souza AS, et al. New evidence in support of staging approaches in schizophrenia: Differences in clinical profiles between first episode, early stage, and late stage. *Compr Psychiatry* 2017; 73: 93–96.
4. Dauvermann MR, Lee G, Dawson N. Glutamateergic regulation of cognition and functional brain connectivity: insights from pharmacological, genetic and translational schizophrenia research. *Br J Pharmacol*. 2017; 174: 3136–3160.
5. Zipursky RB, Agid O. Recovery, not progressive deterioration, should be the expectation in schizophrenia. *World Psychiatry* 2015; 14: 94–96.
6. Birchwood, M, Todd, P, Jackson, C. Early intervention in psychosis: the critical period hypothesis. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (suppl 33): 53–59.
7. McGorry, PD. The recognition and optimal management of early psychosis: an evidence-based reform. *World Psychiatry* 2002; 1: 76–83.
8. Bleuler, M. *The Schizophrenic Disorders: Long-Term Patient and Family Studies*. Yale University Press, 1978.
9. Crumlish N, Whitty P, Clarke M, et al. Beyond the critical period: longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 18–24.
10. Ceskova E, Prikryl R, Kasperek T. Outcome in males with first-episode schizophrenia: 7-year follow-up. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 66–72.
11. Bozzatello P, Bellino S, Rocca P. Predictive Factors of Treatment Resistance in First Episode of Psychosis: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2019; 10: 67.
12. Prikryl R, Ceskova E, Kasperek T, Kucerova H. Neurological soft signs, clinical symptoms and treatment reactivity in patients suffering from first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2006; 40: 141–146.
13. Bucci P, Mucci A, van Rossum IW, et al. Persistent negative symptoms in recent-onset psychosis: Relationship to treatment response and psychosocial functioning. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020; 34: 76–86.
14. Fraguas D, Diaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, et al. The role of depression in the prediction of a „late” remission in first-episode psychosis: An analysis of the OPTiMiSE study. *Schizophr Res*. 2021; 231: 100–107.
15. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, et al.; OPTiMiSE study group. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase

Shrnutí a závěr

Medicína pro 21. století by měla být hlavně proaktivní, to znamená preventivní, s cílem nemocem předcházet nebo zasahovat v prodromální fázi a zabránit jejich rozvoji. Včasná diagnostika 1. epizody schizofrenie a zohlednění

switching study. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 797–807.

16. Dazzan P, Arango C, Fleischacker W, et al. Magnetic resonance imaging and the prediction of outcome in first-episode schizophrenia: a review of current evidence and directions for future research. *Schizophr Bull*. 2015; 41: 574–583.
17. Egerton A, Broberg BV, Van Haren N, et al. Response to initial antipsychotic treatment in first episode psychosis is related to anterior cingulate glutamate levels: a multicentre 1H-MRS study (OPTiMiSE). *Mol Psychiatry* 2018; 23: 2145–2155.
18. Troudet R, Ali WBH, Bacq-Daian D, et al., OPTiMiSE study group; Rujescu D, McGuire P, Kahn RS, Deleuze JF, Leboyer M, Jamain S. Gene expression and response prediction to amisulpride in the OPTiMiSE first episode psychoses. *Neuropsychopharmacology* 2020; 45: 1637–1644.
19. Martinuzzi E, Barbosa S, Daoudarian D, et al.; OPTiMiSE Study Group. Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: the OPTiMiSE cohort study. *Transl Psychiatry* 201; 9: 20.
20. Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, et al.; HGDH Study Group. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1396–1404.
21. Möller HJ, Riedel M, Jäger M, et al. Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode schizophrenia: 8-week results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11: 985–997.
22. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al.; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085–1097.
23. Gómez-Reuelta M, Pelayo-Terán JM, Juncal-Ruiz M, et al. Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020; 23: 217–229.
24. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Kane JM, Correll CU. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry* 2019; 18: 208–224.
25. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008; 23: 325–331.
26. Salgueiro, M, Segarra, R. Long-acting injectable second-

jejich charakteristik při individualizované léčbě jsou rozhodující pro další průběh. Dostupná data ukazují, že výsledek léčby v akutní fázi a následném kritickém období může významně ovlivnit prognózu tohoto závažného onemocnění.

- generation antipsychotics in first-episode psychosis: a narrative review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2019; 34: 51–56.
27. 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.
28. Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res*. 2019; 204: 282–288.
29. 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.
30. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiaro J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23: 1373–1382.
31. Corponi F, Fabbri C, Bitter I, et al. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019; 29: 971–985.
32. Ceskova E. Pharmacological strategies for the management of comorbid depression and schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21: 459–465.
33. Caraci F, Leggio GM, Salomone S, Drago F. New drugs in psychiatry: focus on new pharmacological targets. *F1000Res*. 2017; 6: 397.
34. Moreno C, Parellada M, MacDowell KS, et al.; From the FLAMM-PEPs study, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Differences in the regulation of inflammatory pathways in adolescent- and adult-onset first-episode psychosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2019; 28: 1395–1405.
35. Fond G, Lançon C, Korchia T, Auquier P, Boyer L. The Role of Inflammation in the Treatment of Schizophrenia. *Front Psychiatry* 2020; 11: 160.
36. Cha HY, Yang SJ. Anti-Inflammatory Diets and Schizophrenia. *Clin Nutr Res*. 2020; 9: 241–257.
37. 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.
38. Plana-Ripoll O, Weyer N, Momen NC, et al. Changes Over Time in the Differential Mortality Gap in Individuals with Mental Disorders. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 648–650.