

RYCHLOST NÁSTUPU ÚČINKU ANTIPSYCHOTIK A PREDIKCE VÝSLEDKŮ LÉČBY ANTIPSYCHOTIKY NA ZÁKLADĚ ČASNÉ REAKTIVITY NA LÉČBU

souborný článek

Michaela Mayerová¹
Radovan Příkryl^{1,2}
Libor Ustohal^{1,2}

¹Psychiatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

²Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

Kontaktní adresa:

MUDr. Michaela Mayerová
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: michaela.vrz@seznam.cz

SOUHRN

Mayerová M, Příkryl R, Ustohal L. Rychlost nástupu účinku antipsychotik a predikce výsledků léčby antipsychotiky na základě časné reaktivity na léčbu

Sdělení se zabývá časovými souvislostmi nástupu účinku antipsychotik. V posledních letech se mluví o „časné responzi“ na antipsychotickou léčbu, také o popření „pozdějí responze“. V článku jsou uvedeny některé zásadní studie, které se tímto tématem zabývají. Dále je rozebrán vliv časné odpovědi antipsychotické léčby na pozdější klinický vývoj, v různých časových souvislostech. S tím souvisí i téma, zda a za jak dlouho pacienta převádět z původního antipsychotika na jiné, pokud na léčbu nedostatečně reaguje. Zatímco někteří autoři se kloní spíše k časné záměně, jiní zastávají názor setrvat na původní medikaci. Časná nonresponze se jeví jako silný prediktor pozdější nonresponze. Podle nedávné studie se ale zdá, že rozdíl mezi časnou responzí a nonresponzí se smazává kolem 40. týdne. Bude zřejmě potřeba ještě dalších studií, abychom se v klinické praxi mohli lépe orientovat v tom, kdy a kterým pacientům zaměnit antipsychotika, pokud na původní léčbu reagují nedostatečně.

Klíčová slova: antipsychotika, predikce, nonresponze, responze, trajektorie.

SUMMARY

Mayerová M, Příkryl R, Ustohal L. Response rate of antipsychotics and prediction of treatment outcome according to early response

The review deals with the time course of the antipsychotic action. In recent years “the early response” of antipsychotic medication has been discussed, so the theory of “the delayed response” has been denied. Some important studies dealing with this topic are mentioned here. Furthermore, the influence of the early response on the later condition in various time consequences is included in this review. This topic is connected to the question whether and when to switch the antipsychotic medication if the first antipsychotic medication is not effective enough. Some authors prefer switching early, whereas others prefer staying on the current medication. An early nonresponse is a strong predictor of a late nonresponse. According to a recent study, the difference between an early response and nonresponse disappears approximately in the 40th week of the therapy. Other studies are needed to understand when and by which patients to switch antipsychotic medication if they react to current treatment deficiently.

Key words: antipsychotics, prediction, nonresponse, response, trajectories.

ÚVOD

Časové souvislosti v léčbě antipsychotiky u pacientů se schizofrenií jsou velmi důležité. Zažitá je teorie o pozdním nástupu antipsychotické léčby, tj. 4–6 týdnů po nasazení medikace. V posledních letech byly publikovány studie, kdy se myšlenka o pozdní responzi vyvrací a hovoří se o časném nástupu.

Doporučení ohledně délky setrvání na původní medikaci v současných světových guidelineech jsou různá. Např. IPAP Schizophrenia Algorithm¹ a NICE guideliney pro léčbu schizofrenie (Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care)² doporučují setrvat na původní medikaci po dobu 4–6 týdnů; The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated treatment recommendations 2009³ po dobu 2–6 týdnů; dle českých doporučení (Doporučené postupy psychiatrické péče, 2010)⁴ po dobu 4–6 týdnů, při chybějící odpovědi je možno zaměnit antipsychotika již za 2 týdny.

V posledních letech bylo publikováno i několik studií, které se zabývají vlivem časně responze na pozdější klinický efekt antipsychotické léčby, což také souvisí s časovým managementem antipsychotické léčby a relevantnosti brzké/pozdější záměny antipsychotik. V klinické praxi je často kladena otázka, zda pacientovi nedostatečně reagujícímu na antipsychotikum toto ještě navýšit, nebo zda za jak dlouho lék zaměnit za jiný.

Následující článek má za cíl shrnout důležité studie a metaanalýzy zabývající se rychlostí nástupu účinku antipsychotik a vlivem časně (non)responze léčby antipsychotiky na pozdější (non)responzi. Placebem kontrolované registrační studie do textu zahrnuté nebyly z důvodu jejich metodické heterogenity.

RYCHLOST NÁSTUPU ÚČINKU ANTIPSYCHOTIK

Od druhé poloviny 20. století, kdy byla objevena antipsychotika, je v psychiatrii zažita tradiční hypotéza o pozdním nástupu účinku antipsychotik, tedy až po 4–6 týdnech léčby. V posledních letech se vedou polemiky, zda je opravdu nástup účinku antipsychotika opožděn, hovoří se o teorii „časného“ nástupu, případně o koexistenci obou. Důležitou roli v dané problematice hrají rovněž různorodé farmakokinetické parametry jednotlivých antipsychotik včetně řady faktorů, které je přímo či nepřímo ovlivňují.

První práci, na jejímž základě začala být zpochybňována hypotéza pozdního nástupu antipsychotik, byla metaanalýza Agida,⁵ který do této metaanalýzy (N = 7450) zahrnul 42 dvojité zaslepených, kontrolovaných studií, zabývajících se antipsychotickým účinkem klasických i atypických antipsychotik během prvních 4 týdnů léčby u pacientů se schizofrenií. Zkoumán byl efekt typických i atypických antipsychotik. Tato metaanalýza ukázala, že zlepšení klinického stavu pacientů bylo signifikantně vyšší v prvních dvou týdnech (o 24,4 %) oproti třetímu a čtvrtému týdnu (o 7,7 %). Pokles v hodnoticích škálách (Brief

Psychiatric Rating Scale (BPRS) a Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) v prvním týdnu byl téměř třikrát vyšší než ve třetím a čtvrtém týdnu. Pokles korových psychotických symptomů (hodnocený pomocí položek poruch myšlení na BPRS a subškálou pro pozitivní příznaky PANSS) byl signifikantně větší v prvním týdnu než v následujících týdnech.

Následně provedl Leucht⁶ post-hoc analýzu ze 7 randomizovaných, dvojité zaslepených studií (N = 1708) zabývajících se účinností amisulpridu u akutně nemocných pacientů se schizofrenním onemocněním. Amisulprid v předchozí analýze Agida nebyl zařazen. Ve své studii se Leucht vyhnul některým metodologickým limitacím, které měla metaanalýza Agida, jako byl např. příliš heterogenní soubor pacientů. Dále na rozdíl od Agida, který zkoumal účinky antipsychotické léčby po dobu 4 týdnů, se Leucht soustředil navíc i na léčbu po dobu celého jednoho roku (N = 748). Analýza zabývající se účinností právě amisulpridu měla několik výhod: především je to specifický receptorový profil amisulpridu, který ovlivňuje převážně pouze dopaminové D2 a D3 receptory. Časté tvrzení je, že zlepšení v prvních dnech až týdnech antipsychotické terapie pramení z nespecifických a vedlejších účinků antipsychotik, např. sedace. Tím, že amisulprid má tyto účinky zanedbatelné, mohl Leucht toto tvrzení vyvrátit. Výsledky z této metaanalýzy opět ukazují, že efekt antipsychotické léčby během prvních dvou týdnů (pokles celkového skóre BPRS o 32,1 %) byl vyšší než během dalších dvou týdnů (pokles celkového skóre BPRS o 12,5 %). Dále se ukázalo, že pokles BPRS škály během prvních 4 týdnů léčby byl signifikantně vyšší než další pokles během zbytku roku. Téměř 68 % z celkového BPRS skóre pokleslo během prvních 4 týdnů léčby.

I pro jiná antipsychotika byly provedeny studie, které potvrzují časný nástup účinku antipsychotik. Např. u quetiapinu kombinovaná analýza⁷ ze tří dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií^{8,9,10} potvrdila zlepšení symptomů již po jednom týdnu léčby. Rovněž u aripiprazolu či ziprasidonu byl časný nástup účinku v průběhu prvního týdne léčby potvrzen dvojité zaslepenými, placebem kontrolovanými studiemi.^{11,12}

Agid na základě dosud provedených studií a analýz konstatoval,¹³ že antipsychotický účinek nastupuje již během prvního dne, terapeutický efekt je rozeznatelný od lékové sedace, je zřetelný u perorální i injekční formy podání, je zřetelný u typických i atypických antipsychotik; antipsychotický efekt je zřetelnější během prvních dvou týdnů terapie oproti třetímu a čtvrtému týdnu; největší zlepšení lze pozorovat první měsíc léčby, oproti zbytku roku.

PREDIKCE ÚČINKU ANTIPSYCHOTIK DLE RYCHLOSTI NÁSTUPU ÚČINKU

Zajímavým tématem je možnost predikce pozdějšího klinického efektu na základě časně responze. Touto problematikou se zabývaly následující studie.

Časná nonresponze predikovala pozdější nonresponzi ve studii Correla¹⁴ (N = 131). Schizofrenní pacienti užívá-

jící flufenazin, kteří byli nonrespondéry po jednom týdnu léčby (BPRS total, respektive na BPRS poruchy myšlení méně než 20 %), byli ve 100 % (BPRS), respektive v 95 % (BPRS poruchy myšlení) nonrespondéry i po 4 týdnech terapie. Časná nonresponze tedy predikovala pozdější nonresponzi. Naproti tomu časná responze (poklesem BPRS po jednom týdnu terapie o 20 a více %) predikovala responzi po 4 týdnech terapie jen u 35 % (BPRS total), respektive u 53 % (BPRS poruchy myšlení), respektive u 54 % (BPRS hostilita) pacientů. Pohlaví, věk a rasa nebyly signifikantními prediktory. Limitace této studie byly v tom, že nebyla zaslepená a všichni pacienti dostávali stejnou, relativně vysokou dávku flufenazinu (20 mg/den).

Rovněž Leucht se ve své studii¹⁵ zabýval možností predikce účinku antipsychotik (N = 1708). Analyzoval data ze 7 randomizovaných, kontrolovaných studií, kdy pacienti se schizofrenií a schizofreniformní poruchou byli léčeni risperidonem, amisulpridem, haloperidolem a flupentixolem. Snažil se určit prediktory nonresponze po 4 týdnech léčby. Horší responze po 4 týdnech terapie byla u pacientů starších, s delším trváním onemocnění, s větším počtem symptomů na počátku onemocnění (OR = pouze 0,81–1,06). Nejsilnějším prediktorem byla ale časná terapeutická nonresponze v prvním a druhém týdnu terapie (OR = 4–17).

Uvedené studie se zabývaly především pacienty s akutní exacerbací, ale s dlouhodobou diagnózou schizofrenního onemocnění. První studii, zabývající se predikcí časného efektu na pozdější vývoj u prvních epizod schizofrenie, publikovala Staufferová.¹⁶ Její randomizovaná, dvojité slepá studie zkoumala, jestli časná responze (na konci 2. týdne, pokles PANSS₀₋₆ minimálně o 26,2 %) predikuje pozdní responzi (na konci 12. týdne, pokles PANSS₀₋₆ o 40 %) nebo remisi (pokles PANSS₀₋₆ o 50 %). (Pozn.: PANSS₀₋₆ použila místo PANSS₁₋₇, čili minimální celkové skóre je 0 a ne 30, při hodnocení se pak předejde podhodnocení procentuálního klinického zlepšení.) Pacienti byli léčeni haloperidolem nebo olanzapinem. Na konci 2. týdne bylo 43 % pacientů označeno za časně respondéry. Časná nonresponze nejsilněji predikuje pozdější nonresponzi, s vysokou specificitou (74 %) a s vysokou negativní prediktivní hodnotou (80 %). Závěr z této studie je, že stejně jako pro pacienty s dlouhodobou diagnózou schizofrenie platí i pro pacienty s první epizodou psychózy, že časná nonresponze je významný prediktor pozdní nonresponze. Nicméně i v této studii byla doba neléčené psychózy v rozmezí roku až roku a půl, a není proto zcela jasné, zda by pacienti v ranějším stadiu onemocnění reagovali stejně.

Na základě výsledků provedených studií lze učinit závěr, že časná (non)responze může predikovat pozdější (non)responzi. Nonresponze je silnější prediktor další nonresponze než responze další responze.

TRAJEKTORIE TERAPEUTICKÉHO ÚČINKU ANTIPSYCHOTIK

Další oblastí výzkumu je snaha zmapovat konkrétní léčebné trajektorie dle odpovědi na dané antipsychotikum v čase.

Levine zpracoval data (N = 538) ze 2 dvojité slepých, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, srovnávajících účinek amisulpridu a risperidonu u schizofrenních pacientů.¹⁷ Pacienti byli hodnoceni BRPS škálou po dobu osmi týdnů léčby. Z této studie vyplynulo pět léčebných trajektorií pacientů: 3 trajektorie „Pozvolných respondérů“ – jejich stav se pozvolně zlepšoval, šlo o většinu pacientů; „Chudí respondéři“ – zlepšovali se jen málo, 8,2 % pacientů, měli větší počáteční BPRS score, největší dropout (61 %), 11,8 % dosáhlo remise dle Andreasenové, byli starší; a „Rychlí respondéři“ – nastalo velké klinické zlepšení během prvních dvou týdnů terapie, poté se zlepšili jen pozvolně, šlo o 15,4 % pacientů, měli průměrné počáteční BPRS score, 96 % z nich dosáhlo remise dle Andreasenové, šlo o pacienty mladší, spíše muže, s podtypem paranoidní schizofrenie. Amisulprid a risperidon se signifikantně nelišily ve výše popsaných trajektoriích.

Podobnou studii publikoval též Levine (N = 491), který se snažil určit léčebné trajektorie u pacientů s časným stadiem psychózy léčených haloperidolem nebo risperidonem.¹⁸ Závažnost psychopatie byla hodnocena pomocí PANSS po 4 a 24 týdnech léčby. Bylo identifikováno 5 léčebných trajektorií, z nichž 3 (variabilní počáteční PANSS score = 54–105) nedosáhly 30% poklesu PANSS po 4 týdnech. To byli spíše pacienti s nižším věkem při počátku onemocnění a s horší kognicí. V další trajektorii byli zařazeni pacienti, kteří se zlepšili a pak byli stabilní (15,3 %). A v poslední trajektorii byli pacienti, kteří vykazovali výrazné zlepšení, což byli spíše takoví pacienti, kteří neměli diagnózu schizofrenie, s dobrým premorbidním fungováním, s lepší kognicí. Závěrem tedy bylo, že věk, diagnóza, kognice a premorbidní fungování mají prognostický význam při určování léčebných trajektorií.

Na podobné téma provedla post-hoc analýzu Staufferová (N = 1990).¹⁹ Analyzovala 6 randomizovaných, dvojité slepých, olanzapin-komparátorových studií atypických antipsychotik (risperidon, ziprasidon, quetiapin, aripiprazol), kterými byli léčeni chronicky nemocní schizofrenní pacienti po dobu ≤ 24 týdnů. Bylo definováno 5 léčebných trajektorií:

1. „Dramatičtí respondéři“ – 2,4 % pacientů, závažně nemocní (PANSS = 124), s rapidním a přetrvávajícím zlepšením (51 %) do třetího týdne. Šlo o pacienty spíše mladší, ženy, Hispánce a pacienty se závažnějšími symptomy před zahájením terapie.
2. „Částeční respondéři“ – největší skupina, 90,6 %, středně závažně nemocní (PANSS = 90), s minimálním zlepšením (21 %) do 4. týdne a mírným následným zlepšením.
3. „Částeční respondéři, u kterých zlepšení později nepřetrvávalo“ – 1,6 %, výrazně/zřetelně nemocní (PANSS = 95) s minimálním počátečním zlepšením a následným zhoršováním po 12. týdnu.
4. „Částeční respondéři, u kterých zlepšení nepřetrvávalo“ – 1,4 %, výrazně nemocní (PANSS = 104) s minimálním počátečním zlepšením a následným zhoršováním po 8. týdnu.
5. „Pozdní respondéři“ – 4,1 %, výrazně až závažně nemocní (PANSS = 113) s minimálním zlepšením (11 %) do 8. týdne, ale viditelným zlepšením později (49 %).

OTÁZKY ZÁMĚNY NEBO SETRVÁNÍ NA PŮVODNÍM ANTIPSYCHOTIKU PŘI NEDOSTATEČNÉ TERAPEUTICKÉ ODPOVĚDI

V klinické praxi často řešíme, jestli je výhodné spíše setrvat na původní medikaci, nebo je lepší zaměnit léky. Na to se snažily najít odpověď následující studie.

Essocková provedla post-hoc analýzu²⁰ fáze I studie CATIE, ve které si kladla otázku, zda je výhodnější setrvat na původní medikaci, nebo zaměnit antipsychotikum za jiné. S pacienty setrvávajícími na původní medikaci srovnávala a) pacienty převedené na olanzapin (N = 314) nebo risperidon (N = 321), b) Pacienty původně léčené olanzapinem (N = 319), risperidonom (N = 271) nebo quetiapinem (N = 94), kteří byli převedeni na jiné antipsychotikum. Hodnotícím faktorem byl čas, za který došlo k přerušení medikace. Závěrem bylo, že je výhodnější setrvat na původní medikaci a v praxi bychom měli ještě před záměnou medikace optimalizovat nynější léčbu, např. změnou dávky, přídatnou medikací, behaviorální a psychosociální intervencí ...).

V podstatě opačný závěr oproti předešlé studii vyšel ve studii Kinona (N = 628).²¹ Ten provedl prospektivní, randomizovanou, dvojité slepou, na dávce závislou studii. Pacienti chronicky léčení (18 let) s diagnózou schizofrenie, schizoafektivní poruchy nebo schizofreniformní poruchy byli léčení zpočátku risperidonom. Časní respondéři (alespoň 20% pokles PANSS po 2 týdnech) pokračovali v terapii risperidonom. Časní nonrespondéři byli rozděleni na dvě (1 : 1) skupiny: první pokračovala v terapii risperidonom, u druhé byl risperidon zaměněn za olanzapin. Na konci studie, tj. po dalších 10 týdnech léčby, risperidonoví časní respondéři vykazovali signifikantně vyšší pokles PANSS škály (p < 0,01). Časná responze/nonresponze se tedy ukázala jako vysoce prediktivní marker dalšího klinického vývoje. Záměna risperidonu za olanzapin po 2. týdnu léčby vedla k signifikantně větší redukci PANSS (p = 0,02) a depresivních symptomů (p = 0,004). Závěrem z této studie tedy bylo, že časná responze (2 týdny od zahájení léčby) predikuje pozdější responzi (12 týdnů od zahájení léčby) a že přechod na jiné antipsychotikum u časných nonrespondérů může být lepší strategie než setrvání na původním léku.

Agid (N = 244) do své studie²² zahrnul pacienty s první epizodou schizofrenie nebo schizafektivní poruchy. Léčil pacienty nejprve risperidonom, poté olanzapinem (nebo naopak) a poté případně klozapinem. Každá fáze obsahovala nízkou, střední a vysokou dávku antipsychotika, vždy po 4 týdny. Klinické zlepšení bylo dáno Clinical Global Impression – Improvement Scale (CGI-I) 2 nebo 1 a/nebo BPRS poruchy myšlení ≤ 6. Na prvním antipsychotiku 74,5% pacientů bylo respondéry (signifikantně více na olanzapinu). Na druhém antipsychotiku už responze dramaticky poklesla na 16,6% (opět signifikantně účinnější byl olanzapin). Výhodnější tedy bylo setrvat na původní medikaci.

Relativně malou, ale zajímavou studii publikoval Hatta (N = 131).²³ Šlo o rater-zaslepenou, randomizovanou studii, do které byli zahrnuti pacienti v akutní fázi schizofrenie léčení risperidonom nebo olanzapinem. Zkoumal několik věcí: nejprve, podobně jako v jiných výše uvedených studiích, jest-

li časná responze po 2 týdnech léčby (CGI-I ≤ 3) může predikovat pozdější efekt (dosazení remise, respektive alespoň 50% pokles PANSS) po 4 týdnech léčby. Výsledky byly následující: 81% risperidonových časných respondérů a jen 9% risperidonových časných nonrespondérů dosáhlo poklesu ≥ 50% PANSS po 4 týdnech. U olanzapinu byly výsledky jiné. 61% časných respondérů a 25% časných nonrespondérů dosáhlo poklesu ≥ 50% PANSS po 4 týdnech. Dále zkoumal, jestli časní nonrespondéři na risperidonu nebo olanzapinu, kteří se převedli po 2 týdnech léčby na druhé antipsychotikum (z risperidonu na olanzapin a naopak), vykazovali signifikantně větší zlepšení oproti těm časným nonrespondérům, kteří na původní léčbě setrvávali. Bohužel počet pacientů nesploňoval požadavky pro power analýzu. Nebyl ale signifikantní rozdíl mezi časnými risperidonovými nonrespondéry, kteří setrvávali na risperidonu, a těmi, kteří byli po 2 týdnech převedeni na olanzapin. Taktéž nebyl signifikantní rozdíl mezi časnými olanzapinovými respondéry, kteří zůstali na terapii olanzapinem, a mezi těmi, kteří byli převedeni na risperidon. Z této studie vyplynulo, že na rozdíl od risperidonu má olanzapin signifikantní účinek, který se nemusí objevit dříve než po 4 týdnech terapie. Pokud je prvním lékem risperidon, případná záměna za jiné antipsychotikum by měla nastat dříve. Pokud je prvním lékem olanzapin, případná záměna za jiné antipsychotikum by měla nastat později. Potřeba jsou ale další, větší studie tohoto druhu.

Levine (N = 1124)²⁴ se snažil ve své post-hoc analýze fáze I studie CATIE srovnat léčebné trajektorie mezi jednotlivými antipsychotiky. Chroničtí schizofrenní pacienti na terapii olanzapinem, perfenazinem, quetiapinem, risperidonom a ziprasidonem byli sledováni po dobu 18 měsíců. Obecně byly nalezeny tři léčebné trajektorie: První (69,2% pacientů), skupina vykazovala mírné zhoršení, druhá (18,9%) postupné zlepšování, a třetí (11,9%) zřetelné zhoršení. Léčebné trajektorie u různých antipsychotik byly různé. Od ostatních se odlišoval zejména olanzapin (více pacientů oproti jiným antipsychotikům vykazovalo zlepšení, byla přítomna trajektorie, kdy pacienti dosáhli nakonci zlepšení méně než 20% PANSS). Ostatní léky zahrnovaly dvě trajektorie, z nichž pouze u perfenazinu a ziprasidonu došlo ke zlepšení, které nepřetrvalo celých 18 měsíců. Na základě těchto výsledků se autoři kloní spíše k setrvání na původní medikaci než k záměně medikace.

Levine (N = 262) dále provedl unikátní 18měsíční studii.²⁵ Ve dvojité slepé, randomizované studii, rozdělil pacienty v časném stadiu schizofrenie na nonrespondéry, časné respondéry (do 2 týdnů) a pozdní respondéry (3–4 týdny). Časní respondéři oproti nonrespondérům vykazovali signifikantně lepší výsledky do 44. týdne. Pozdní respondéři ve srovnání s nonrespondéry do 20. týdne. Poté už se nonrespondéři od ostatních skupin neodlišovali. Výsledky byly podobné, pokud se hodnotilo PANSS+, PANSS-, i PANSS general. Rozdíl v efektu mezi respondéry a nonrespondéry tedy trval jen po určité době.

Výše zmíněné studie k hodnocení používaly škály, kde jsou zahrnuty pozitivní i negativní příznaky dohromady, případně se zaměřovaly na pozitivní příznaky. Zajímavé je se podívat zvláště na negativní příznaky, o kterých je obecně známo, že se upravují méně a později. To udělal Levine (N = 487), který testoval hypotézu časná a pozdní responze u negativních příznaků.²⁶ Reanalyzoval data ze tří randomizovaných studií,

které srovnávaly účinek amisulpridu a placebo u schizofrenních pacientů s predominancí negativních příznaků. Responze byla zjišťována pomocí postupného procentuálního úbytku škály Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) v průběhu času (hodnocení za 8–14 dní, poté za 28–30 dní a za 42–60 dní). Vyšel signifikantní rozdíl mezi účinkem amisulpridu a placebo. Nebyl ale signifikantní rozdíl v efektu na negativní příznaky mezi jednotlivými obdobími. Tedy ani časná, ani pozdní responze na negativní příznaky nemohly být potvrzeny. Do praxe z toho plyne, že pokud léčíme pacienta s predominantně negativními příznaky, je lepší se držet stávajících doporučení léčby prvním antipsychotikem alespoň dva měsíce před případnou záměnou medikace.

ZÁVĚR

Popření hypotézy o pozdním nástupu účinku psychofarmak má význam pro klinickou praxi, ale zřejmě menší, než se původně předpokládalo. Existuje vliv časné (non) responze na pozdější (non)responzi. Podle nedávné studie se ale zdá, že přetrvává jen po určitou dobu, asi 40 týdnů. Bude zřejmě potřeba ještě dalších studií, abychom se v klinické praxi mohli lépe zorientovat v tom, kdy a kterým pacientům zaměnit antipsychotika, pokud na původní léčbu reagují nedostatečně.

LITERATURA

- Kenneth OJ et al. IPAP Schizophrenia Algorithm, 2006. [www.ipap.org. http://www.ipap.org/pdf/schiz/IPAP_Schiz_flowchart20060327.pdf](http://www.ipap.org/pdf/schiz/IPAP_Schiz_flowchart20060327.pdf) (accessed Feb 14, 2013).
- Kuipers E, Kendall T, Antoniou J et al. CG82 Schizophrenia (update): NICE guideline, 2009. [www.nice.org.uk. http://www.nice.org.uk/guidance/CG82/NICEGuidance](http://www.nice.org.uk/guidance/CG82/NICEGuidance) (accessed Feb 14, 2013).
- Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated treatment recommendations 2009. *Schizophrenia Bulletin* 2010; 36 (1): 94–103.
- Češková E, Příkryl R, Pěč O. Schizofrenie dospělého věku. In: Raboch J, Anders M, Hellerová P et al. *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče III*. Brno: Tribun EU s. r. o.; 2010: 112–117.
- Agid O, Kapur S, Arenovich T et al. Delayed onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1228–1235.
- Leucht S, Busch R, Hamann J, Kissling W, Kane JM. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: A hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1543–1549.
- Small JG, Kolar MC, Kellams JJ. Quetiapine in schizophrenia: onset of action within the first week of treatment. *Curr med Res Opin* 2004; 20: 1017–1023.
- Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of „Seroquel“ (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a combined with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 233–246.
- Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. US Seroquel Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 158–169.
- Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CGG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high – and low – dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 549–557.
- Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanisms of action, and risperidone vs placebo in patient with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 681–690.
- Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG et al. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone study group. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 491–505.
- Agid O, Seeman P, Kapur S. The „delayed onset“ of antipsychotic action : An idea whose time has come and gone. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2006; 31: 93–100.
- Correl CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2063–2065.
- Leucht S, Busch R, Kissling W, Kane JM. Early Prediction of Antipsychotic Nonresponse Among Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (3): 352–360.
- Stauffer V, Case M, Kinon BJ et al. Early response to antipsychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Research* 2011; 187: 42–48.
- Levine SZ, Leucht S. Elaboration on the Early-Onset Hypothesis of Antipsychotic Drug Action: Treatment Response Trajectories. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 86–92.
- Levine SZ, Rabinowitz J. Trajectories and antecedentsoftreatmentresponse-overtime in early-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 2010; 36 (3): 624–632.
- Stauffer V, Case M, Kollack-Walker S et al. Trajectories of response to treatment with atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia pooled from 6 double-blind, randomized clinical trials. *Schizophr Res* 2011; 130: 11–19.
- Essock SM, Covell NH, Davis SM et al. Effectiveness of switching antipsychotic medication. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2090–2095.
- Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H et al. Early Response to Antipsychotic Drug Therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 581–590.
- 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. *Journal of Clinical Psychiatry* 2011; 72: 1439–1444.
- Hatta K, Otachi T, Sudo Y et al. Difference in early prediction of antipsychotic non-response between risperidone and olanzapin in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 128: 127–135.
- Levine SZ, Rabinowitz J, Faries D, Lawson AH, Ascher-Svanum H. Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial. *Schizophrenia Research* 2012; 137: 141–146.
- Levine SZ, Leucht S. Early symptom response to antipsychotic medication as a marker of subsequent symptom change: An eighteen-month follow-up study of recent episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012; 141: 168–172.
- Levine SZ, Leucht S. Delayed- and early-onset hypotheses of antipsychotic drug action in the negative symptoms of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2012; 22: 812–817.