

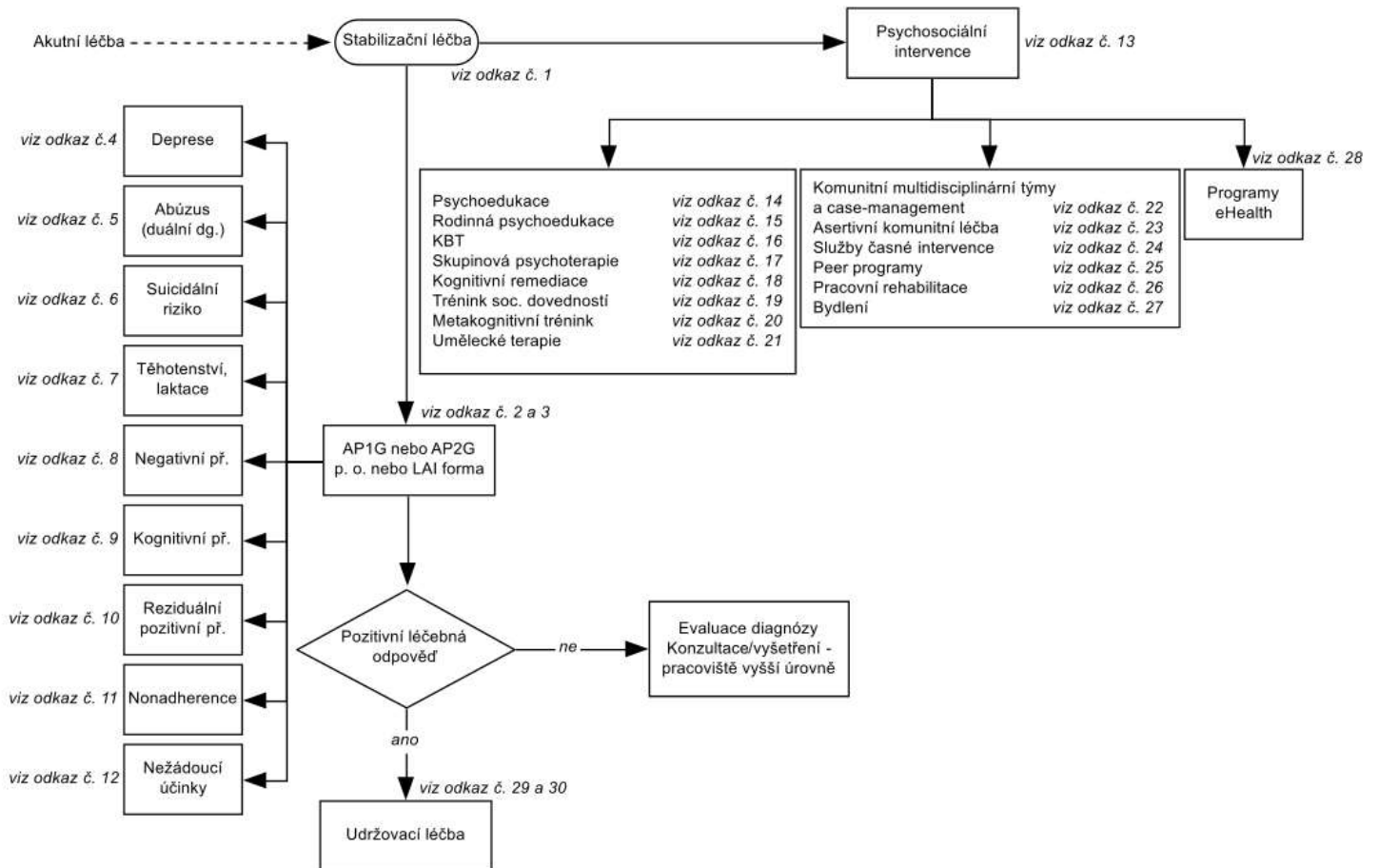
DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie

Autoři: Jiří Masopust, Miloslav Kopeček, Dita Protopopová

Garant: Tomáš Kašpárek, Libor Ustohal

Oponent: Pavel Mohr



Komentář k algoritmu

Odkaz č. 1

Stabilizační fáze léčby navazuje na akutní fázi a trvá 3-6 měsíců. Cílem je upevnění terapeutického vztahu, udržení a stabilizace remise, podpora náhledu a spolupráce, redukce nebo odstranění negativních, kognitivních, afektivních a reziduálních pozitivních příznaků, adaptace nemocného na život v komunitě, zvládání zátěžových situací a sociálních deficitů. Podpora procesu uzdravy (Hasan et al., 2013).

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Odkaz č. 2

Antipsychotika (AP1G a AP2G) jsou účinná v prevenci relapsu, rehospitalizací a násilného/agresivního chování - oproti placebo, NNT=3, 5, 11. Některá AP2G mohou být účinnější v prevenci relapsu než AP1G. Dlouhodobě působící injekční antipsychotika (LAI) jsou účinnější v prevenci relapsu než perorální AP s výjimkou klozapinu a podávání AP2G LAI je spojeno s nižším rizikem mortality ve srovnání s absencí léčby AP (Leucht et al., 2012; Tiihonen et al., 2017; Leucht et al., 2017; Taipale et al., 2018; Huhn et al., 2019; Barnes et al., 2020).

Evidence I

Odkaz č. 3

Pacienti po první epizodě schizofrenie většinou potřebují nižší udržovací dávku antipsychotika než nemocní s více epizodami. Ve stabilizační fázi je doporučeno pokračovat v dávce, která byla účinná v akutní fázi. V udržovací fázi dávku volíme s přihlédnutím k nežádoucím účinkům tak, aby byla zachována dobrá kontrola relapsu. Některé nežádoucí účinky jsou závislé na dávce. Nejsou data podporující použití nižších než standardních dávek antipsychotik. Velmi nízké dávky AP zvyšují riziko relapsu (Hasan et al., 2012; Takeuchi et al., 2012; Taylor et al., 2021).

Evidence II

Odkaz č. 4

Nemocné je nutné vyšetřovat se zaměřením na zjištění symptomů deprese. Některá antipsychotika zlepšují příznaky deprese u nemocných schizofrenií. AP1G nejsou vhodná pro léčbu deprese (vyjma flupentixolu). Z AP2G je risperidon méně účinný než jiná AP (amisulprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin). Quetiapin je účinný v redukci depresivních příznaků u schizofrenie. V recentní metaanalýze byly sulpirid, klozapin, amisulprid a olanzapin účinnější v redukci depresivních příznaků u nemocných během akutního relapsu schizofrenie než většina ostatních antipsychotik (Huhn et al., 2019). Při závažnějších příznacích deprese lze použít antidepresiva s přihlédnutím k farmakokinetickým interakcím; některá SSRI (fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin) mohou zvyšovat hladiny antipsychotik metabolizovaných CYP2D6 či CYP1A2. Riziko indukce psychózy antidepresivy je hodnoceno jako nízké. Účinné v léčbě deprese je přidání lithia k antipsychotiku nebo ECT (Leucht et al., 2013; Hasan et al., 2013; Huhn et al., 2019).

Evidence II, III

Odkaz č. 5

U pacientů s duální diagnózou schizofrenie a závislosti na alkoholu je účinný klozapin a naltrexon; nižší míra evidence je pro účinnost dalších AP1G, AP2G a akamprosátu. Antipsychotika jako skupina jsou účinná při závislosti na kokainu. U duální diagnózy schizofrenie a dalších závislostí na návykových látkách má menší míru důkazů klozapin a LAI. Při závislosti na tabáku lze použít nikotinovou substituční léčbu (náplast) nebo přidání bupropionu k antipsychotiku. Vhodné jsou specifické psychosociální intervence (Barnes et al., 2020, Hasan et al., 2015).

Evidence II, III

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Odkaz č. 6

Suicidální riziko musí být monitorováno ve všech fázích onemocnění. Pro nemocné s vysokým rizikem suicidia je vhodná hospitalizace s prováděním preventivních opatření. AP1G i AP2G snižují riziko suicidality ve srovnání s absencí léčby AP (Taipale et al., 2020), ale je nutné věnovat pozornost motorickým nežádoucím účinkům a akatizii. Klozapin je účinný v prevenci sebevražd u pacientů se schizofrenií a psychotickými poruchami (Meltzer et al., 2003). U nemocných s afektivními příznaky lze přidat lithium, u pacientů s depresivními symptomy antidepressiva či zvážit ECT (Hasan et al., 2015).

Evidence II, III

Odkaz č. 7

Léčbu schizofrenie v těhotenství a laktaci vede multidisciplinární tým (psychiatr, gynekolog, pediatr, porodní asistentka). Preferujeme nefarmakologické postupy. Zvažujeme potenciální dopad neléčené psychózy na plod a dítě a riziko plynoucí z náhlého vysazení medikace. Pokud je léčba antipsychotikem započata až v těhotenství, doporučeno vyčkat na 2. nebo třetí trimestr, pokud to klinický stav dovoluje. Antipsychotikum podávat v minimální účinné dávce a v monoterapii. Vhodné je monitorování terapeutických koncentrací AP vzhledem ke změnám metabolismu v graviditě a při laktaci. Koncentrace olanzapinu v séru se ve 3. trimestru nemění, koncentrace quetiapinu klesá na 76% a aripirazolu na 52% ve srovnání s obdobím před početím (Barnes et al., 2020). Preferujeme peorální formu AP, u žen již stabilizovaných na LAI na tabletovou formu nepřevádíme. Z antipsychotik jsou lékem volby v těhotenství olanzapin, quetiapin, risperidon, haloperidol a klozapin. Vyhýbáme se přídatné léčbě (SSRI, stabilizátory nálady, anticholinergika). AP jsou relativně bezpečná při kojení (nedoporučen klozapin a zuclopentixol), pokud je to možné, snažíme se o zástavu laktace (Gentile et al., 2010; Tosato et al., 2017). AP, která přestupují do mléka a jsou spojena s vyšší jak 10% dávkou pro kojence (amisulprid, sulpirid, risperidon, haloperidol) mohou být spojena s nežádoucími účinky (Barnes et al., 2020).

Evidence III, IV

Odkaz č. 8

Nutné je odlišení primárních a sekundárních negativních příznaků, depresivních příznaků, jakož i organických poruch včetně závislostí (nejčastěji THC). Výsledky studií jsou nekonzistentní a jen málo jich bylo zaměřeno cíleně na léčbu negativních příznaků. Z antipsychotik mají nejpevnější evidenci ze studií zaměřených přímo na převažující (predominantní) negativní symptomy (PNS) kariprazin a amisulprid. Při terapii PNS doporučujeme v prvním kroku podání kariprazinu a při selhání léčby jako alternativu amisulprid. Další možností je léčba olanzapinem (nebo quetiapinem s nižší úrovní evidence) nebo augmentace antipsychotik aripirazolem či antidepressivy (SSRI, NaSSA). U některých dalších postupů byla zjištěna statistická významnost bez nejistého klinického dopadu. Pravděpodobně účinná je vysokofrekvenční rTMS aplikovaná v oblasti dorsolaterálního prefrontálního kortexu (Leucht et al., 2009; Hasan et al., 2012; Zheng et al., 2016; Galling et al., 2017; Krause et al., 2018; Huhn et al., 2019; Cerveri et al., 2019).

Evidence I, II, IV

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Odkaz č. 9

Antipsychotika jen málo ovlivňují kognitivní příznaky. Přes omezené důkazy je doporučeno upřednostnit AP2G před AP1G (Hasan et al., 2012). Např. lurasidon zlepšoval kognitivní příznaky více než placebo i quetiapin (Harvey et al., 2013; 2015). V recentní síťové meta-analýze byl lurasidon a amisulprid spojen s největším efektem na kompozitní skóre kognice, amisulprid a lurasidon na pozornost, perfenazin a sertindol na exekutivní funkce, sertindol a amisulprid na rychlost zpracování informací, ziprasidon a lurasidon na pracovní paměť, olanzapin a klozapin na pohybovou výkonnost, amisulprid a perfenazin na slovní paměť, olanzapin a flufenazin na visuokonstrukční schopnosti (Baldez et al., 2021). Mezi antipsychotiky nebyly významné rozdíly v sociální kognici a vizuální paměti (Baldez et al., 2021). Jako přídatnou léčbu lze použít kognitiva (Kishi et al., 2017). Další možnosti jsou psychosociální intervence a kognitivní remediacce (odkaz č. 13 a 18).

Evidence I, II, III

Odkaz č. 10

V případě výskytu reziduálních pozitivních příznaků schizofrenie je třeba optimalizovat dávku podávaného antipsychotika, ideálně s využitím stanovení plazmatické koncentrace koncentrace k vyjasnění, zda jde o rezistenci či pseudorezistenci při rychlém metabolismu, farmakokinetické interakci či snížené compliance nebo nonadherenci viz odkaz č. 11. Dále je nutné vyloučení užívání psychoaktivních látek (např. kokain, amfetaminy, THC, alkohol) a ověření, že byla vyloučena organická schizoformní porucha (např. temporální epilepsie či limbická encefalitida – EEG, MR mozku). V dalším kroku převod na olanzapin nebo risperidon, pokud již nebyly použity, při neúspěchu nasadit klozapin (Kahn et al., 2018). Kombinace antipsychotik neobsahující klozapin nemá ve většině případů prokázanou účinnost. Z augmentačních postupů má nedostatečné důkazy přidání lamotriginu, valproátu nebo topiramátu ke klozapinu (Barnes et al., 2020). V některých případech je vhodné augmentovat AP pomocí ECT. U přetrvávajících sluchových halucinací je na místě terapeutický pokus s nízkofrekvenční rTMS aplikovanou v oblasti levého temporoparietálního kortexu (Taylor et al., 2021; Galletly et al., 2016).

Evidence II, III

Odkaz č. 11

Při nonadherenci diskutovat s pacientem a jeho blízkými možná rizika a analyzovat její důvody. Pokud jsou příčinou nežádoucí účinky, snížit dávku nebo změnit AP. Doporučit podávání LAI. LAI jsou určena pro pacienty, kteří preferují léčbu dlouhodobým injekčním preparátem, jsou nonadherentní či často relabují (Taylor et al., 2021; Galletly et al., 2016).

Evidence II

Odkaz č. 12

Postup při výskytu nežádoucích účinků při léčbě antipsychotiky je v samostatné příloze.

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Odkaz č. 13

Psychosociální intervence jsou integrální součástí terapie schizofrenie, v optimálním případě používané v kombinaci s farmakoterapií. Na tyto intervence by nemělo být nahlíženo jako na konkurující si přístupy, ale jako na nutně a často se doplňující intervence, které minimalizují symptomy, zlepšují funkční schopnosti a zvyšují kvalitu života nemocných. Můžou také zvýšit míru zapojení a zlepšit adherenci s léčbou (Norman et al., 2017). V kontextu uvedeného se v řadě zemí jako Velká Británie, Nizozemí atd. v péči o lidi se schizofrenií preferuje multidisciplinární přístup s komplexní nabídkou služeb, terapií a přístupů, včetně pomoci při zajištění základních životních potřeb (British Psychological Society, 2007). Provádění psychosociálních intervencí vyžaduje specifické dovednosti. Je proto esenciální, aby ti, kteří tuto péči poskytují, absolvovali adekvátní vzdělání. Kromě intervencí uvedených níže se v terapii psychóz a schizofrenie zvláště ukazují jako slibné i další inovativní přístupy, jako mindfulness a terapie využívající virtuální realitu, výsledky souvisejících studií však ještě neumožňují definovat jednoznačná doporučení (Norman et al., 2017). U psychosociálních intervencí nejde o homogenní skupinu terapií, která by umožnila vědeckou analýzu, proto budeme uvádět míru evidence pro každou jednotlivou intervenci.

Psychosociální intervence (13)	
Psychoedukace	14
Rodinná psychoedukace	15
Kognitivně-behaviorální terapie	16
Skupinová psychoterapie	17
Kognitivní remediace	18
Trénink sociálních dovedností	19
Metakognitivní trénink	20
Umělecké terapie	21
Komunitní multidisciplinární týmy a case-management	22
Asertivní komunitní léčba	23
Služby časných intervencí	24
Peer programy	25
Pracovní rehabilitace	26
Bydlení	27
Programy eHealth / mHealth	28

Odkaz č. 14

Psychoedukační programy u nemocných zvyšují adherenci k léčbě, snižují počet rehospitalizací a napomáhají lepšímu zvládnutí relapsu (Xia et al., 2011). Psychoedukace navíc zvyšuje pocit zodpovědnosti a umožňuje nemocnému činit informovaná rozhodnutí o jeho léčbě (Norman et al., 2017). V počátku bývá psychoedukace zaměřená na podání informací o nemoci v rámci biopsychosociálního modelu, v dalším stadiu uzdravy může zahrnovat obecnější témata, jako životní dovednosti.

Evidence II



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Odkaz č. 15

Souvislost mezi zátěží a stresem v rodině a výsledky léčby u nemocných se schizofrenií vedly k vytvoření a validaci mnoha typů rodinných intervencí (skupinová vs individuální). Společnými proměnnými spojenými s pozitivním efektem jsou edukace o nemoci a strategie zvládnání obtíží (Sin and Norman, 2013).

Evidence I

Odkaz č. 16

Kognitivně-behaviorální terapie byla původně cílená na redukci pozitivních příznaků u schizofrenie. Tento efekt se v porovnání s jinými druhy terapií nepodařilo prokázat, ale byl zjištěn účinek na komorbidní depresi, negativní symptomy, úzkost a abusus návykových látek (Wykes et al., 2008).

Evidence I

Odkaz č. 17

Skupinová psychoterapie má v České Republice dlouholetou tradici jak v lůžkových zařízeních, tak v denních stacionářích. V metaanalýze 34 RCT byl zjištěn efekt skupinové terapie u pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu na zlepšení negativních příznaků a sociálních funkcí /bez ohledu na typ psychoterapeutické orientace/ (Orfanos et al., 2015)

Evidence I

Odkaz č. 18

Kognitivní remediace má za cíl zlepšovat kognitivní procesy (pozornost, paměť, exekutivní funkce, atd.). Existuje již i evidence o efektu této terapie na fungování v běžném životě (Wykes et al., 2011). K dispozici jsou i online remediální programy, ale současná data se vztahují pouze k programům vedeným odborníky vyškolenými v této terapii.

Evidence I

Odkaz č. 19

Pacienti se schizofrenií mají velmi často narušenou sociální kognici. Jde o samostatnou doménu bez souvislosti s pozitivními příznaky a pouze částečně související s negativními a kognitivními příznaky. Nácvik sociálních dovedností se snaží zmírnit dopady na praktické fungování v sociálních interakcích, ale existují i komplexní remediální programy sociální kognice (Marsh et al., 2013).

Evidence II

Odkaz č. 20

Metakognitivní trénink se soustředí na proces myšlení, ne na jeho obsah. Většinou probíhá v malých skupinkách na bázi edukace. Studie prozatím ukazují efekt na pozitivní příznaky a schopnost prožívat kontrolu nad svým životem (Balzan et al., 2014).

Evidence II

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Odkaz č. 21

V některých studiích byl popsán efekt uměleckých terapií (arteterapie, dramaterapie, muzikoterapie) na negativní příznaky u schizofrenie, ale data z randomizovaných placebo-kontrolovaných studií nejsou jednoznačná (Crafwort, 2012). Ve velké Británii mají tyto terapie velkou tradici a propracovaný systém vzdělání, co je pravděpodobně důvodem, proč jsou v NICE guidelines (NICE, 2014) doporučené k úlevě od negativních příznaků u schizofrenie.

Evidence N/A

Odkaz č. 22

Centra duševního zdraví (CDZ) poskytují komplexní zdravotní, psychologické a sociální služby v přirozeném prostředí pacientů se schizofrenií a ostatními závažnými duševními nemocemi. Jsou založeny na fungování terénních multidisciplinárních týmů pracujících formou case-managementu. V přehledu dostupných studií prokázaly multidisciplinární týmy v porovnání se standardní léčbou nižší počet přijetí k hospitalizaci, méně úmrtí a vyšší spokojenost s léčbou u uživatelů péče (Malone et al., 2010). Podle dat z Národního registru hrazených zdravotních služeb došlo u pacientů ke snížení počtu hospitalizačních dnů po vstupu do CDZ o 70 % při 6 měsíčním sledování a zrcadlovém uspořádání (Říčan et al., 2021).

Evidence II, III

Odkaz č. 23

Asertivní komunitní léčba má za cíl udržet kontakt se závažně duševně nemocnými s omezenou mírou spolupráce. Je založena na multidisciplinární terénní týmové práci s flexibilní mírou podpory a asertivním přístupem k zapojování pacientů do spolupráce. V metaanalýzách RCT porovnávajících asertivní komunitní léčbu se standardní léčbou bylo zjištěno snížení frekvence relapsů a rehospitalizací, snížení délky hospitalizací, stabilizace v oblasti bydlení, zaměstnání a zlepšení spokojenosti u uživatelů služby (Marshall a Lockwood, 2000). V Anglii, kde jsou vysoce funkční Centra duševního zdraví, však ve studiích svou nadřazenost nad touto službou asertivní komunitní léčba neprokázala (Killaspy et al., 2009). V České Republice je tento model péče začleněn do práce týmů Center duševního zdraví a dalších multidisciplinárních týmů pilotovaných v rámci reformy psychiatrické péče.

Evidence I

Odkaz č. 24

Služby časné intervence (EI) poskytují kontinuální podporu lidem v první fázi závažného duševního onemocnění a to zpravidla po dobu prvních dvou let od rozvoje onemocnění. EI služby jsou založeny na kooperaci multidisciplinárního týmu s praktickými lékaři a rodinami postižených a vycházejí z různých druhů relevantních služeb, včetně case managementu, farmakoterapie, psychologické podpory (zpravidla kognitivně-behaviorální terapie), psychosociálních intervencí (jako je poradenství a podpora tréninku sociálních dovedností), rodinné terapie a služeb podporovaného zaměstnávání. Meta-analýzy porovnávající EI s obvyklou péčí v různých státech a regionech Evropy a USA ukázaly na efektivitu EI při snižování hospitalizací, při riziku relapsu, snižování pozitivních a negativních symptomů onemocnění, snižování míry sebevražednosti a udržení ve vzdělání či zaměstnání (Marshall a Rathbone,

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

2011). *V České Republice jsou týmy časné intervence pilotovány v rámci projektů reformy psychiatrické péče.*

Evidence I

Odkaz č. 25

Peer pracovníci nejčastěji pomáhají nemocným s motivací, budováním sebevědomí a sociálních interakcí. Někdy vedou programy zdravého životního stylu. V Cochrane review (Pitt et al., 2013) se sice uvádí, že zapojení peer pracovníků v multidisciplinárním týmech přineslo stejné výsledky jako práce profesionálů, v některých případech je však vlastní prožitá zkušenost velkým přínosem.

Evidence I

Odkaz č. 26

Práce má v rehabilitaci nemocných se schizofrenií velký význam. Dle Cochrane review (Kinoshita et al., 2013) bylo podporované zaměstnávání efektivnější než jiné metody (např. pracovní rehabilitace v chráněných podmínkách) a nejlepší výsledky mělo individuální umístění s podporou.

Evidence I

Odkaz č. 27

Ztráta stabilního bydlení má vliv na kontinuitu péče i na zotavení se z epizod psychózy. Navíc zlepšení kvality bydlení vede ke zlepšení v mnoha indikátorech zdraví obecně (Chilvers et al., 2006). Součástí posouzení stavu pacienta by proto mělo být i zhodnocení jeho schopnosti samostatného bydlení či určení míry nutné podpory. Následovat by mělo být zprostředkování pomoci v této oblasti dle dostupných možností.

Evidence N/A

Odkaz č. 28

Programy eHealth a mHealth dle dostupné evidence prokazují v udržovací léčbě schizofrenie benefit zejména v oblastech prevence relapsu, posílení adherence k léčbě, psychoedukace, péče o tělesné zdraví a monitorování symptomů nemoci. I přes identifikované bariéry např. ohledně dostupnosti těchto technologií pro lidi s nízkými příjmy se eHealth a mHealth programy a intervence ukazují jako využitelné a pozitivně přijímané ze strany uživatelů. K ověření účinnosti a nákladové efektivity však budou nutná data z dalšího výzkumu v této oblasti (Naslund et. al., 2015).

Evidence N/A

Odkaz č. 29

Udržovací fáze trvá 1-2 roky. Cílem je zabránění nové epizodě psychózy, udržení nebo zlepšování dosažené úrovně funkčních schopností a kvality života, monitorování nežádoucích účinků léčby, umožnění funkční remise a úzdravy. Aby bylo dosaženo funkční remise a dobrého sociálního fungování, je nutné analyzovat překážky v jejím dosažení. Mohou to být negativní příznaky

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

(odkaz č. 8), deprese (odkaz č. 4), nežádoucí účinky antipsychotik (odkaz č. 12), kognitivní deficit (odkaz č. 9) či komorbidní závislost (odkaz č. 5), které brání v posunu k funkční remisi. Dle recentní meta-analýzy pouze olanzapin, paliperidon, quetiapin, lurasidon a brexpiprazol zlepšovaly sociální fungování významně lépe než placebo (Huhn et al., 2019). Nadměrná a trvalá blokáda dopaminových D₂ receptorů může vést k nežádoucím tělesným (svalová rigidita, akineze, třes), endokrinním (hyperprolaktinémie, amenorrhea, osteoporóza) i psychickým (neuroleptická dysforie, apatie, abulie, anhedonie) účinkům. Antihistaminové působení některých antipsychotik způsobuje sedaci, jež limituje funkční schopnosti a dále zvyšuje chuť k jídlu a tím zvyšuje hmotnost a zvyšuje riziko vzniku metabolického syndromu. Nadměrná a dlouhodobá blokáda dopaminových či histaminových receptorů vede často k odmítání pokračující léčby antipsychotik s tímto efektem. Při vysazení antipsychotik hrozí relaps onemocnění. Takové situace lze v udržovací či profylaktické fázi léčby schizofrenie předejít buď pozvolnou redukcí dříve efektivních antipsychotik na minimální efektivní dávku, přechodem na parciální agonisty dopaminu (DRPA) či lurasidon nebo využitím kombinace obou výše uvedených strategií. Antipsychotika ze skupiny DRPA jsou efektivní nejen v akutní, ale rovněž v udržovací a profylaktické léčbě schizofrenie a nejsou vzájemně zaměnitelná (Mohr et al., 2022). Brexpiprazol způsobuje akathisii na úrovni placebo, zatímco kariprazin a aripiprazol ji indukují významně častěji ve srovnání s placebem (Huhn et al., 2019). DRPA patří mezi tzv. prolaktin šetřící antipsychotika a společně s lurasidonom (Mohr a Masopust, 2019) mají rovněž bezpečný kardiometabolický profil a dobrou snášenlivost. Jejich užití je vhodné zvažovat v udržovací i profylaktické léčbě schizofrenie, když se proces zlepšování stavu zastavil na určitém stupni např. pro negativní symptomatiku (kariprazin), nadměrný útlum (kariprazin, brexpiprazol), akathisii (brexpiprazol), sexuální dysfunkci (aripiprazol). Zatímco v minulosti byla snaha najít jeden univerzální lék, který by provedl pacienta všemi stádii nemoci, klinická praxe ukazuje, že tato cesta není vždy schůdná (Kopeček et al., 2021). Efektivnější může být zaměřit se na jednotlivé fáze léčby nemoci a kombinovat různé přístupy nejenom farmakologické, ale i psychosociální intervence (Gaebel et al., 2002; Hasan et al., 2013; Pillinger et al., 2020). Doporučena je kontinuální antipsychotická léčba, která je účinnější než léčba přerušovaná. Zvláštní pozornost je třeba věnovat výskytu tardivních dyskínéz a metabolických nežádoucích účinků.

Evidence II, III, IV

Odkaz č. 30

Délka trvání léčby: 2 roky po první epizodě, 2-5 let po více epizodách, při multiepizodickém či těžkém průběhu celoživotní léčba. Délka léčby musí být posuzována individuálně se zhodnocením pacientovy motivace a psychosociální situace. Pokračování v antipsychotické léčbě je doporučeno u nemocných s anamnézou závažných suicidálních pokusů, násilného a agresivního jednání a velmi četnými relapsy (Barnes et al., 2020, Hasan et al., 2013; Galletly et al., 2016). Podávání klozapinu, LAI AP či jejich kombinace jsou nejefektivnější strategie zabránění relapsu schizofrenie (Barnes et al., 2020, Tiihonen et al., 2019).

Evidence III

Reference

Baldez DP, Biazus TB, Rabelo-da-Ponte FD, Nogaro GP, Martins DS, Kunz M, Czepielewski LS. The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neurosci*



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Biobehav Rev. 2021;126:265-275.

Balzan RP, Delfabbro PH, Galletly CA, et al. Metacognitive training for patients with schizophrenia: Preliminary evidence for a targeted, single-module programme. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2014; 48: 1126–1136. ^{1,2,3} _{SEP}

Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, Gregory CJ, Haddad PM, Howes OD, Jones I, Joyce EM, Lewis S, Lingford-Hughes A, MacCabe JH, Owens DC, Patel MX, Sinclair JM, Stone JM, Talbot PS, Upthegrove R, Wieck A, Yung AR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2020;34(1):3-78.

British Psychological Society. New Ways of Working for Applied Psychologists in Health and Social Care – The End of the Beginning. Leicester: British Psychological Society, Leicester; 2007.

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.

Crawford MJ, Killaspy H, Barnes TR, et al. Group art therapy as an adjunctive treatment for people with schizophrenia: A randomised controlled trial (MATISSE). Health Technology Assessment 2012;16(8): iii–iv, 1–76.

Chilvers R, Macdonald G and Hayes A. Supported housing for people with severe mental disorders. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 4: CD000453.

Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O, Tran N. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Aust N Z J Psychiatry 2016; 50: 410-472.

Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, Cao XL, Xiang YT, Zink M, Kane JM, Nielsen J, Leucht S, Correll CU. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. World Psychiatry 2017; 16: 77-89.

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.

Harvey, PD, Siu, CO, Ogasa, M, Loebel, A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study. Schizophr. Res. 2015;166:334–338.

Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019; 394: 939-951.

Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M, Arango C, Dazzan P, Drake R, Heres S, Díaz-Caneja CM, Rujescu D, Weiser M, Galderisi S, Glenthøj B, Eijkemans MJC, Fleischhacker WW, Kapur S, Sommer IE; OPTiMiSE study group. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. Lancet Psychiatry. 2018;5(10):797-807.

Killaspy H, Kingett S, Bebbington P, Blizard R, Johnson S, Nolan F, et al. Randomised evaluation of assertive community treatment: 3-Year outcome. British Journal of Psychiatry 2009; 195: 81-82.

Kinoshita Y, Furukawa TA, Kinoshita K, et al. Supported employment for adults with severe mental illness. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 9: CD008297.

Komatsu, H., Y. Sekine, N. Okamura, N. Kanahara, K. Okita, S. Matsubara, T. Hirata, T. Komiyama, H. Watanabe and Y. Minabe. Effectiveness of Information Technology Aided Relapse Prevention Programme in Schizophrenia excluding the effect of user adherence: A randomized controlled trial. Schizophr Res 2013; 150: 240-244.

Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, Leucht S. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Psychiatry Clin Neurosci 2018; 268(7):625-639. 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.

Kopeček M, Masopust J, Hubeňák J, Wolná A, Hanka J, Racková S, Papežová S, Probst T. Brexpiprazol v klinické praxi aneb umění léčby směřující k funkční remisi schizofrenie. Česká a slovenská psychiatrie. 2021; 117(6): 283-289.

Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächer S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. Am J Psychiatry 2017;174:927-942.

Malone D, Marriott S, Simmonds S, Tyrer P, Malone D, Marriott S et al. Community mental health teams (CMHTs) for people with severe mental illnesses and distorted personality. Cochrane database of Systematic Reviews 2010; 3, Art. No. CD000270.

Marsh PJ, Langdon R, Harris A, et al. The case for social-cognitive remediation in schizophrenia: A life well lived is more than remission from psychosis. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2013;47: 512-515.

¹_{SEP}
Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2011;4:CD001089

Marshall, M, Rathbone, J. Early intervention for psychosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (6). Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004718.pub3/abstract>

Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry 2003; 60(1): 82-91.

Mohr P, Masopust J, Kopeček M. Dopamine Receptor Partial Agonists: Do They Differ in Their Clinical Efficacy? Front Psychiatry. 2022 Jan 25;12:781946.

Mohr P, Masopust J. Lurasidon: Profil antipsychotika druhé generace. Psychiatrie 2019; 23(4): 197-204.

Naslund JA, Marsch LA, McHugo GJ, Bartels SJ. Emerging mHealth and eHealth interventions for serious mental illness: A review of the literature. J Ment Health 2015; 24 (5): 321 - 332.

Norman R, Lecomte T, Addington D, Anderson E. Canadian treatment guidelines on psychosocial treatment of schizophrenia in adults. The Canadian Journal of Psychiatry 2017; 62(9); 617-623

Orfanos S, Banks C, Priebe S. Are Group Psychotherapeutic Treatments Effective for Patients with Schizophrenia? A Systematic Review and Meta-Analysis. Psychother Psychosom 2015; 84: 241-249.

Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2020; 7(1):64-77.

Pitt V, Lowe D, Hill S, et al. Consumer-providers of care for adult clients of statutory mental health services. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;3: CD004807.

Řičan J, Krupčík O, Melicharová H, Benýšková A, Rektor J, Pěč O, Plecháček O. První vlna center duševního zdraví z pohledu kvantitativní evaluace i zkušenosti. Česká a Slovenská Psychiatrie. 2021; 117(5):230-243.

Sin J and Norman I. Psychoeducational interventions for family members of people with schizophrenia: A mixed-method systematic review. Journal of Clinical Psychiatry 2013; 74: e1145-e1162.



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, Enkusson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A, Tiihonen J. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2018; 197:274-280.

Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry*. 2020;19(1):61-68.

Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012; 134: 219-225.

Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 14th ed. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons. 2021;956.

Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, Enkusson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A, Taipale H. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(7): 686-693.

Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(5):499-507.

Tosato S, Albert U, Tomassi S, Iasevoli F, Carmassi C, Ferrari S, Nanni MG, Nivoli A, Volpe U, Atti AR, Fiorillo A. A Systematized Review of Atypical Antipsychotics in Pregnant Women: Balancing Between Risks of Untreated Illness and Risks of Drug-Related Adverse Effects. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(5):e477-e489.

Wykes T, Huddy V, Cellard C, et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes. *The American Journal of Psychiatry* 2011; 168: 472-485.

Wykes T, Steel C, Everitt B, et al. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: Effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophrenia Bulletin* 2008;34: 523-537.

Xia J, Merinder LB and Belgamwar MR Psychoeducation for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 6: CD002831.

Zheng W, Zheng YJ, Li XB, Tang YL, Wang CY, Xiang YQ, de Leon J. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:628-636.



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022 - Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie - Nežádoucí účinky navozené antipsychotiky

Tabulka 1 Relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik (upraveno Huhn et al. 2019, Taylor et al. 2021, Pillinger et al. 2020)

Lék	Sedace	Váhový přírůstek	Dyslipidemie	akathisie	EPS	Anticholinergní účinky	Hypotenze	QTc interval	Elevace prolaktinu
amisulprid	-	+	-	+	+	-	-	++	+++
aripirazol	-	-	-	+	-	-	-	-	-
brexpiprazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flupenthixol	+	++	?	++	++	++	+	+	+++
flufenazin	+	+	?	++	+++	+	+	+	+++
haloperidol	+	+	-	+++	+++	+	+	+i.v.	+++
chlorpromazin	+++	++	+++	+	++	++	+++	++	+++
kariprazin	-	-	-	+	-	-	-	-	-
klozapin	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	+	-
lurasidon	+	-	-	+	+	-	-	-	-
olanzapin	++	+++	+++	-	-	+	+	+	+
paliperidon	+	++	+	+	+	+	++	+	+++
quetiapin	++	++	+++	-	-	+	++	+	-
risperidon	+	++	+	+	+	+	++	+	+++
sertindol	-	+	-	+	-	-	+++	+++	-
sulpirid	-	+	?	+	+	-	-	-	+++
ziprasidon	+	-	+	+	-	-	+	++	+
zuclopenthixol	++	++	?	++	++	++	+	?	+++

+++ vysoká incidence nebo závažnost, ++ střední, + nízká, - velmi vzácná, ? – málo nebo žádné informace, i.v. intravenózní podání

Data v tabulce slouží k rychlé orientaci pro lékaře, kteří s léčbou některým antipsychotikem začínají. Zde uvedené údaje nenahrazují zdroje dat z klinických studií.



Tabulka 2 - intervence u nežádoucích účinků navozených antipsychotiky

Nežádoucí účinek	Intervence a síla evidence	citace
Agranulocytóza/ Neutropenie	Nejčastěji vzniká při léčbě klozapinem či jeho kombinací s dalšími farmaky (např. karbamazepinem, klomipraminem, metronidazolem, nitrofurantoinem). Při výskytu leukocytózy $<3 \times 10^9/l$ či neutropenie $<1,5 \times 10^9/l$ provádíme častější monitorace KO+diff a CRP – min. 2x týdně, denně měříme tělesnou teplotu a zvažujeme vysazení rizikové komedikace, výraznou redukci klozapinu se současným podáním lithia 600mg/d (III), filgrastimu (IV) nebo úplné vysazení klozapinu. Ne každá agranulocytóza či neutropenie je spojena s AP. Přechodně se může objevit u virových infekcí. Klozapin vysazujeme při $<1,0 \times 10^9/l$ neutrofilů. Při febrilní neutropenii $<1,5 \times 10^9/l$, neutropenii, u imunokomprimovaných $<1,0 \times 10^9/l$ a u ostatních pacientů $\leq 0,5 \times 10^9/l$ je nezbytná péče hematologa.	Hasan et al., 2013; Sultan et al., 2017; Švestka 1998
Akathisie	Podaj clonazepam 0,5-2,5 mg (I), mirtazapin 15mg (I), vitamin B6 1200 mg(II), mianserin 15 mg (II), trazodon 100mg (II), beta-blokátor (např. propranolol IV). Zvaž redukci dávky AP či převed' pacienta na AP s nízkou potencí k EPS (quetiapin, olanzapin, klozapin)(tab. 1). Akathizie při léčbě parciálními agonisty dopaminu může být řešena převodem na brexpiprazol (IV). Podání biperidenu je neefektivní.	Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2013; Kopeček et al., 2021; Maršálek 2008; Taylor et al., 2021
Cerebrovaskulární příhody a riziko mortality u pacientů s demencí	V meta-analýze byla AP2G ve srovnání s placebem spojena s vyšším rizikem úmrtí u pacientů s demencí (3,5 % vs. 2,3 %, poměr šancí 1,54). Toto riziko lze také vyjádřit pomocí parametru NNH, kde na každých 83 pacientů s demencí léčených AP2G po dobu 10–12 týdnů připadne 1 úmrtí (Schneider et al., 2005). Na základě těchto výsledků vydala FDA v dubnu 2005 bezpečnostní varování při užívání AP2G u pacientů	Maust et al., 2015; Schneider et al., 2005; Yunusa et al., 2019; Watt et al., 2020



PSYCHIATRICKÁ SPOLEČNOST České lékařské společnosti J. E. Purkyně

PSYCHIATRIC ASSOCIATION of the Czech Medical Association J. E. Purkyně



	<p>s demencí pro zvýšené riziko cerebrovaskulárních příhod a mortality. Později bylo varování ohledně mortality rozšířeno i na klasická antipsychotika, a proto se vyskytuje v SPC všech antipsychotik.</p> <p>V recentní síťové meta-analýze byla antipsychotika spojena s vyšším rizikem cerebrovaskulárních příhod ve srovnání s placebem (Bayesian OR 2,23, 95% CrI 1,36 až 3,79, PrI 1,12 až 4,49; NNH = 99; frequentist OR 1,94, 95% CI 1,15 to 3,27). V retrospektivní studii porovnávající riziko mortality u pacientů s demencí užívajících antipsychotika 180 dní se ukázalo, že haloperidol měl NNH 26, risperidon 27, olanzapin NNH 40, quetiapin NNH 50 (Maust et al., 2015). V novější síťové meta-analýze bylo riziko cerebrovaskulárních příhod ve srovnání s placebem významně vyšší pro olanzapin (OR, 4,28; 95%CI, 1,26-14,56) a risperidon (OR, 3,85; 95% CI, 1.55-9.55), avšak nebylo významně vyšší pro aripiprazol (OR, 1,09; 95% CI, 0,12-9,46) a quetiapin (OR, 1,36; 95%CI, 0,43-4,25). Dle SUCRA (the surface under the cumulative ranking curve) mělo nejvyšší bezpečnost s ohledem na riziko cerebrovaskulárních příhod placebo (80,4%), aripiprazol (69,1%), quetiapin (65,1%), risperidon (19,6%) a olanzapin (15,8%) (Yunasa et al., 2019).</p>	
Diabetes	<p>V případě hyperglykémie doporuč dietní opatření a změnu životního stylu (pohybové aktivity)(I). Pokud jsou tyto intervence bez efektu, doporuč zahájení léčby antidiabetiky (I). Volba antidiabetické léčby je na praktickém lékaři, diabetologovi, internistovi. Psychiatr se rozhoduje, zda bude pokračovat se stávající psychiatrickou léčbou, nebo zda provede záměnu za metabolicky méně riziková psychofarmaka tab. 1 (IV), např. aripiprazol, haloperidol, lurasidon, ziprasidon (II) ovšem s rizikem možného relapsu.</p>	<p>Caemmerer et al., 2012; Lindenmayer et al., 2012</p>
Dyslipidemie	<p>Nejprve jsou preferovány edukační a behaviorální intervence (I) (poradenství o životním stylu - dieta a pohybové aktivity). Přidání statinů (I), hypolipidemik (I) či metforminu (I) je efektivní. Volba léčby dyslipidémie je na praktickém lékaři, diabetologovi či internistovi. Psychiatr se rozhoduje, zda bude</p>	<p>Caemmerer et al. ; 2012, Mizuno et al., 2014; Taylor et</p>



	<p>pokračovat se stávajícími psychofarmaky, nebo zda provede záměnu za metabolicky méně riziková antipsychotika (tab. 1) (IV) např. aripiprazol (I), ziprasidon (II), amisulprid, lurasidon, ovšem s rizikem možného relapsu.</p>	<p>al., 2021; Tse et al., 2014; Weiden et al., 2008</p>
Dystonie	<p>Aplikuj anticholinergikum (atropin i.v. či s.c.) a dále podávej p.o. benztropin (III). Redukuj dávku AP (III) či převed' pacienta na AP s nízkou potencí k EPS (III)(tab. 1).</p>	<p>Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2013; Maršálek 2008</p>
Epi-paroxysmus	<p>Nejčastěji nastává při léčbě klozapinem, ale je třeba vyloučit vliv komedikace (např. klomipramin, amitriptylin) či nového projevu komorbidity (de novo epilepsie, limbická encefalitida). Při titraci dávek nad 600 mg klozapinu je vhodné provedení kontrolního EEG ke stanovení rizika paroxysmu. Bezprostředně po záchvatu je vhodné odebrat sérové koncentrace leponexu ke zjištění vztahu mezi sérovou koncentrací klozapinu a epileptoidním prahem. Po záchvatu se vynechá celodenní dávka klozapinu a pokračuje se s jeho nižší dávkou v kombinaci s antiepileptikem (IV)(valproát, lamotrigin či klonazepam). Po nastavení antiepileptické terapie se zkontroluje EEG.</p>	<p>Hasan et al, 2013</p>
Hypersalivace	<p>Nejčastější bývá při léčbě klozapinem, Může pomoci redukce dávky či přidání metoclopramidu (II), amisulpridu (II), kombinace benztropinu s terazoscinem (II), moklobemid (III), botulinum toxinem (IV), amitriptylinem (IV) lze použít 1% roztok atropinových kapek podávaný sublingválně nebo jako roztok (1mg/10 ml jako ústní voda) či magistraliter pilokarpinové žvýkačky.</p>	<p>Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2013; Kreinin et al., 2006; 2011; 2006; Reinstein et al., 1999</p>
Hypertenze	<p>Doporuč dietní opatření (neslaná dieta) a úpravu životního stylu. Pokud je intervence bez efektu, doporuč zahájení léčby antihypertenzivy (I) ve spolupráci s praktickým lékařem, internistou či kardiologem a pátrej po dalších součástech metabolického syndromu (obezita, diabetes, dyslipidemie). Psychiatr se rozhoduje, zda bude pokračovat se stávající psychiatrickou léčbou, nebo zda provede záměnu AP za metabolicky méně riziková (tab. 1)(IV), ovšem s rizikem možného relapsu.</p>	<p>Tse et al., 2014</p>



Inkontinence moči	Nejčastěji nastává při léčbě klozapinem. Lze vyzkoušet změnu dávkování s omezením na noc, omezení tekutin před spaním či buzení k vyprázdnění močového měchýře uprostřed noci. Nízké dávky karbacholu (IV) mohou přinést efekt.	Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2013
Klinická hyperprolaktinémie	Hyperprolaktinémie současně s min. jedním níže uvedeným příznakem: amenorheou, galaktorrhoeou, gynekomastií, osteoporózou či snížením libida. Vyluč prolaktinom. Přidej aripiprazol (II), bromokriptin (III), cabergolin (III) či převed' na jiná prolaktin šetřící AP (viz tabulka 1)(II).	Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2013; Kalkavoura et al., 2013; Nunes et al., 2012
Myokarditida	Může se objevit v 2.-4. týdnu po zahájení léčby klozapinem. Důležitý je skrínink CRP a troponinu I první měsíci léčby klozapinem v týdenních odstupech. Nerozpoznaná myokarditida může končit fatálně či se později projevit jako kardiomyopatie. V případě myokarditidy je nutné okamžitě vysadit klozapin a pozorovat pacienta na kardiologii či interním oddělení.	Taylor et al., 2021
Neuroleptický maligní syndrom	Pacient s NMS patří na JIP. Zastav podávání antipsychotik. Rehydratuj. Podej dantrolen i.v. 2.5 – 10 mg/kg tělesné hmotnosti (III). Podej benzodiazepiny (III) lorazepam 4 – 8 mg i.v./d, clonazepam 2-8 i.v./d, diazepam 30-60 i.v./d. Zvaž ECT (IV). Jeli to nezbytné, lze zvážit návrat k AP po min. 2 týdnech plného odeznění NMS, preferován je klozapin (iV).	Hasan et al., 2013; Seifertová 2008
Obesita	Zvaž přidání metforminu (I), topiramátu (I) či amantadinu (I) nebo převed na AP s nízkým rizikem zvýšené hmotnosti (IV)(tab. 1), např. aripiprazol (I), amisulprid (II), lurasidon (II), ziprasidon (II). Poradenství o životním stylu (dieta a pohybové aktivity) jsou také efektivní (I).	Caemmerer et al., 2012; Correl et al., 2016; deSilva et al., 2016; Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2013; Lindenmayer et al., 2012; Newcomer et al., 2008; Stroup et al., 2011; Weiden



		et al., 2008; Zheng et al., 2017
Orthostatická hypotenze	Může se objevit při příliš rychlé titraci AP. Vhodné je poučit pacienta o pomalých změnách polohy z leže do sedu a ze sedu do stoje. Redukuj, rozděl dávku AP či přejdi na formu s prodlouženým uvolňováním (IV). Zvaž převod na AP bez blokády adrenergických receptorů (viz tabulka 1)(IV). Alternativně lze zvážit přidání periferního vazotonika (midodrin hydrochloridum 2,5-10 mg, 3x denně) (IV) či fludrocortisonu (IV) (kortikoid s převažující mineralokortikoidním efektem).	Galletly et al., 2016; Gugger 2011; Hasan et al., 2013
Parkinsonismus	Podej anticholinergikum (benztropin 2-8mg p.o.) (III) a dále v něm pokračuj, dokud nebude dostatečně redukována dávka AP (III) či pacient převeden na AP s nízkou potencí EPS (II) (tab. 1).	Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2013; Maršálek 2008
Plicní embolie	Jde o komplikaci neléčené TEN. Užívání antipsychotik je spojeno se zvýšeným poměrem šancí vzniku plicní embolie (OR 1,17, 95% CI 1,13–1,21). Pouze u aripiprazolu a quetiapinu není důkaz o zvýšeném riziku PE. Absolutní riziko PE je hodnoceno jako malé (NNH=642), ale u určitých podskupin je relativně vyšší: věk ≥ 65 let (NNH = 244), ženy (NNH = 326), ženy ≥ 65 let (NNH = 160).	Allen et al., 2012
Pneumonie	Může se objevit při léčbě klozapinem, který snižuje hladinu IgG. Nejvyšší riziko je 1. měsíc po nasazení klozapinu, ale zůstává dlouhodobě přítomné. Důležitý je skrínink CRP a troponinu I v 1. měsíci léčby v týdenních odstupech. Nejlepší je cílená antibiotická léčba se stanovením kultivace a citlivosti patogenu. Nejčastějším agens je Pneumococcus pneumoniae, který je v ČR zatím citlivý na PNC antibiotika.	De Leon et al., 2020; Ponsford et al., 2018; Taylor et al., 2021
Prodloužení QTc intervalu	Prodloužení QTc intervalu může být způsobeno nevhodnou kombinací léčiv. Zvaž možnost farmakodynamických či farmakokinetických interakcí nebo možnou dysbalanci minerálů (K, Mg). Monitoruj a uprav případnou iontovou nerovnováhu. Zvaž možnost vysazení či náhrady dalších léčiv způsobujících prodloužení QTc. Pokud i po těchto intervencích zůstává prodloužený QTc >450/470–500 ms nebo došlo k jeho zvýšení o více jak 30–60 ms převed' pacienta na jiné AP (viz tabulka 1)(IV).	Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2013



Sedace	Může se objevit při příliš rychlé titraci AP či podávání sedativních AP přes den. Zpomal titraci, rozděl dávku a podej nejvyšší dávku na noc. Zvaž přechod na formu s prodloužením uvolněním či redukcí dávky. Vyluč sedativní vliv komedikace. Zvaž převod na AP s menším potenciálem k sedaci (tabulka 1)(IV).	Galletly et al., 2016; Leucht et al., 2017
Sexuální dysfunkce	Změř hladinu sérového prolaktinu a vyluč možnost prolaktinomu. Přidej nebo převed' na aripiprazol (II) či jiné parciální agonisty (brexpiprazol, karpiprazin) nebo prolaktin šetřící AP (quetiapin, ziprasidon)(II). Přidání sildenafilu má efekt u erektilní dysfunkce (II), převod na olanzapin ≤15 mg či přidání mirtazapinu k AP1 pomohlo zlepšit orgasmus. (II). U narušené vaginální lubrikace použij vaginální lubrikant.	Galletly et al., 2016; Gopalakrishnan et al., 2006; Hasan et al., 2013; Montejo et al., 2021; Terevnikov et al., 2017; Yoon HW et al., 2016
Sucho v ústech	Redukuj dávku AP nebo převed' na AP s nízkým anticholinergním potenciálem (tab. 1)(IV).	Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2013
Tachykardie	Může se objevit při příliš rychlé titraci AP s anticholinergní aktivitou. Redukuj, rozděl dávku AP či přejdi na formu s prodlouženým uvolňováním. Zvaž převod na AP bez anticholinergní aktivity (viz tabulka 1)(IV) nebo v případě absence hypotenze přidej periferní beta-blokátor(IV).	Hasan et al., 2013
Tardivní dyskineze	Pokud se TD demaskovala snížením dávky AP, vrať se k přechodní dávce, na kterém TD nebyly (IV). Přidej klozapin (III) a pozvolna redukuje AP, které TD vyvolalo. V jiném případě převed' na klozapin (III) či AP s nízkou potencí EPS (III) (tab. 1). Vodítka léčby TD doporučují v léčbě tardivních dystonií a dyskinez inhibitory vezikulárního monoaminového transportéru typu 2 (VMAT2) mezi něž náleží tetrabenazin, valbenazin a deutetrabenazin (Ustohal a Baláž, 2018). V ČR je dostupný pouze tetrabenazin a může ho indikovat neurolog. Také další kroky řešení jsou v rukou neurologů, respektive spolupráci s nimi viz (Ustohal a Baláž, 2018).	Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2013; Maršálek 2005; Ustohal a Baláž, 2018



Tardivní dystonie	Viz doporučený postup (Ustohal a Baláž, 2018).	(Ustohal a Baláž, 2018)
Trombembolická nemoc	Užívání antipsychotik je spojeno se zvýšeným poměrem šancí vzniku TEN (OR 1,55). Výskytu TEN lze předejít v přítomnosti rizikových faktorů účinnou prevencí. Masopust et al. (2010) navrhují pro hospitalizované pacienty užívající antipsychotika rizikové skóre 1 bod za (imobilizaci > 8 h, hormonální antikoncepci, BMI > 30, věk 60–75 let, kmenové varixy, dehydrataci – $\geq 10\%$, trombofilii, léčbu antipsychotiky) a 2 body za (osobní anamnézu TEN či plicní embolii, malignitu, věk ≥ 75 let, akutní závažnou infekci). Nízké riziko je ≤ 3 body, kdy je doporučeno cvičení dolních končetin, dostatečná hydratace a kompresivní antitrombotické punčochy. Při středním riziku ≥ 4 body a absenci kontraindikací nízkomolekulárního heparinu (LMWH), je doporučena farmakoprolaxi LMWH 1× denně (enoxaparin 40 mg, nadroparin 0,4 ml, dalteparin 5000 U). Při léčbě antipsychotiky lze užít také warfarin, neboť u něj nejsou popsány interakce s antipsychotiky.	Liu et al., 2021; Masopust et al., 2010
Zácpa	Zpomalení pasáže může být způsobeno podáváním léků s anticholinergním potenciálem. Jejich náhrada za léky s nízkým anticholinergním potenciálem může pomoci odstranit zácpu (IV). Zvýšená tělesná aktivita a dostatečný pitný režim mohou pomoci zrychlit pasáž (IV). Dále je vhodné doporučit stravu s vysokým obsahem vlákniny či podávání laxativ např. lactulózy (IV).	Galletly et al., 2016; Hasan et al., 2013

Literatura

Allenet B, Schmidlin S, Genty C, Bosson JL. Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(1):42-8.

Baskak B, Atbasoglu EC, Ozguven HD, Saka MC, Gogus AK. The effectiveness of intramuscular biperiden in acute akathisia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(3):289-94.

Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res.* 2012;140(1-3):159-68.



PSYCHIATRICKÁ SPOLEČNOST
České lékařské společnosti J. E. Purkyně

PSYCHIATRIC ASSOCIATION
of the Czech Medical Association J. E. Purkyně



Correll CU, Maayan L, Kane J, Hert MD, Cohen D. Efficacy for Psychopathology and Body Weight and Safety of Topiramate-Antipsychotic Cotreatment in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders: Results From a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(6):e746-56.

de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):341.

de Leon J, Sanz EJ, Norén GN, De Las Cuevas C. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry*. 2020;19(1):120-121.

DiMascio A, Bernardo DL, Greenblatt DJ, Marder JE. A controlled trial of amantadine in drug-induced extrapyramidal disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(5):599-602.

Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Niessen O, Tran N. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(5):410-72.

Gopalakrishnan R, Jacob KS, Kuruvilla A, Vasantharaj B, John JK Sildenafil in the treatment of antipsychotic-induced erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose, two-way crossover trial. *Am J Psychiatry*. 2006;163(3):494-9.

Gugger JJ Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension: identification and management. *CNS Drugs*. 2011;25(8):659-71.

Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-951.

Kalkavoura CS, Michopoulos I, Arvanitakis P, Theodoropoulou P, Dimopoulou K, Tzebelikos E, Lykouras L. Effects of cabergoline on

hyperprolactinemia, psychopathology, and sexual functioning in schizophrenic patients. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2013;21(4):332-41.

Kreinin A, Miodownik C, Mirkin V, Gaiduk Y, Yankovsky Y, Bersudsky Y, Lerner PP, Bergman J, Lerner V. ;Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Metoclopramide for Hypersalivation Associated With Clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(3):200-5.

Kreinin A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 r;21(2):99-103.

Kreinin A, Miodownik C, Sokolik S, Shestakova D, Libov I, Bergman J, Lerner V. Amisulpride versus moclobemide in treatment of clozapine-induced hypersalivation. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(8):620-6



PSYCHIATRICKÁ SPOLEČNOST
České lékařské společnosti J. E. Purkyně

PSYCHIATRIC ASSOCIATION
of the Czech Medical Association J. E. Purkyně



Kopeček M, Masopust J, Hubeňák J, Wolná A, Hanka J, Racková S, Papežová S, Probst T. Brexpiprazol v klinické praxi aneb umění léčby směřující k funkční remisi schizofrenie. *Česká a slovenská psychiatrie*. 2021, 117(6), 283-289. ISSN 1212-0383.

Kutcher S, Williamson P, MacKenzie S, Marton P, Ehrlich M. Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(6):403-6.

Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächer S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017 May 25:appiajp201716121358. [Epub ahead of print]

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.

Lima AR, Bacalchuk J, Barnes TR, Soares-Weiser K. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, (4):CD001946.

Lin CC, Bai YM, Wang YC, Chen TT, Lai IC, Chen JY, Chen SY, Gau SS, Liou YJ. Improved body weight and metabolic outcomes in overweight or obese psychiatric patients switched to amisulpride from other atypical antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(6):529-36.

Lindenmayer JP, Tedeschi F, Yusim A, Khan A, Kaushik S, Smith RC, Parakadavil M. Ziprasidone's effect on metabolic markers in patients with diabetes and chronic schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2012;5(4):185-92.

Liu Y, Xu J, Fang K, Xu Y, Gao J, Zhou C, Tang X, Fang X, Chen J, Xie C, Zhang F, Zhang X, Wang C. Current antipsychotic agent use and risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021;11:2045125320982720.

Maršálek M. Extrapiramidové polékové poruchy in Seifertová et al. *Postupy v léčbě psychických poruch: algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti*. Praha: Academia Medica Pragensis, 2008.

Masopust J, et al. Prospektivní sledování prevence tromboembolismu u imobilizovaných psychiatrických pacientů. *Čes Slov Psychiat*. 2010;106:337–342.

Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):438-45.

Miodownik C, Lerner V, Statsenko N, Dwolatzky T, Nemets B, Berzak E, Bergman J. Vitamin B6 versus mianserin and placebo in acute neuroleptic-induced akathisia: a randomized, double-blind, controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(2):68-72.



PSYCHIATRICKÁ SPOLEČNOST
České lékařské společnosti J. E. Purkyně

PSYCHIATRIC ASSOCIATION
of the Czech Medical Association J. E. Purkyně



Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW, Uchida H. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1385-403.

Mohr P, Kopeček M, Brunovská M, Páleníček T. *Klinická psychofarmakologie.* Maxdorf-Jessenius. 2017

Montejo AL, de Alarcón R, Prieto N, Acosta JM, Buch B, Montejo L. Management Strategies for Antipsychotic-Related Sexual Dysfunction: A Clinical Approach. *J Clin Med.* 2021;10(2):308.

Montes JM, Rodriguez JL, Balbo E, Sopelana P, Martin E, Soto JA, Delgado JF, Diez T, [Villardaga I](#). Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(2):383-8.

Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, Breder C, Berman RM, Kerselaers W, L'italien GJ, Nys M, Carson WH, McQuade RD. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(7):1046-56.

Nunes LV, Moreira HC, Razzouk D, Nunes SO, Mari Jde J. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review. *J Sex Marital Ther.* 2012;38(3):281-301.

Paton C, Esop R. Managing clozapine-induced neutropenia with lithium. *Psychiatric Bulletin* 2005; 29: 186–188.

Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(1):64-77.

Ponsford M, Castle D, Tahir T, Robinson R, Wade W, Steven R, Bramhall K, Moody M, Carne E, Ford C, Farewell D, Williams P, El-Shanawany T, Jolles S. Clozapine is associated with secondary antibody deficiency. *Br J Psychiatry.* 2018 Sep 27:1-7.

Poyurovsky M, Epshtein S, Fuchs C, Schneidman M, Weizman R, Weizman A. Efficacy of low-dose mirtazapine in neuroleptic-induced akathisia: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(3):305-8.

Pujalte D, Bottaï T, Huë B, Alric R, Pouget R, Blayac JP, Petit P. A double-blind comparison of clonazepam and placebo in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol.* 1994;17(3):236-42.

Rathbone J, Soares-Weiser K Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 18;(4):CD003727.



PSYCHIATRICKÁ SPOLEČNOST
České lékařské společnosti J. E. Purkyně

PSYCHIATRIC ASSOCIATION
of the Czech Medical Association J. E. Purkyně



Reinstein MJ, Sirotovskaya LA, Chasanov MA. Comparative Efficacy and Tolerability of Benztropine and Terazosin in the Treatment of Hypersalivation Secondary to Clozapine. *Clin. Drug Investig.* (1999) 17: 97.

Seifertová D. Život ohrožující situace v Seifertová et al. *Postupy v léčbě psychických poruch: algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti.* Praha: Academia Medica Pragensis, 2008.

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(15):1934-43.

Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Nussbaum AM, Lieberman JA; Schizophrenia Trials Network. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry.* 2011;168(9):947-56.

Stryjer R, Rosenczwaig S, Bar F, Ulman AM, Weizman A, Spivak B. Trazodone for the treatment of neuroleptic-induced acute akathisia: a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(5):219-22.

Sultan RS, Olfson M, Correll CU, Duncan EJ. Evaluating the Effect of the Changes in FDA Guidelines for Clozapine Monitoring. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(8):e933-e939.

Švestka J. Clozapin: prototyp antipsychotik nové generace. 1998, Maxdorf, Praha.

Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 14th ed. Willey-Blackwell; 2021.

Terevnikov V, Stenberg JH, Tiihonen J, Burkin M, Joffe G. Add-on mirtazapine improves orgasmic functioning in patients with schizophrenia treated with first-generation antipsychotics. *Nord J Psychiatry.* 2017;71(1):77-80.

Tse L, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Boyda HN, Honer WG, Barr AM. Pharmacological treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia and hypertension. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(3):125-37.

Ustohal L, Baláž M. Léčba EPS - akutní a tardivní dystonie a dyskineze. Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP 2018. [cit. 22.3.2022] Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/dystonie-dyskineze/lecba-eps>

Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, Nincic V, Khan PA, Ghassemi M, Thompson Y, Lai Y, Treister V, Tricco AC, Straus SE. Safety of pharmacologic interventions for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2020 16;20(1):212.



PSYCHIATRICKÁ SPOLEČNOST
České lékařské společnosti J. E. Purkyně

PSYCHIATRIC ASSOCIATION
of the Czech Medical Association J. E. Purkyně



Weiden PJ, Newcomer JW, Loebel AD, Yang R, Lebovitz HE. Long-term changes in weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(5):985-94.

Yoon HW, Lee JS, Park SJ, Lee SK, Choi WJ, Kim TY, Hong CH, Seok JH, Park IH, Son SJ, Roh D, Kim BR, Lee BO. Comparing the Effectiveness and Safety of the Addition of and Switching to Aripiprazole for Resolving Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Multicenter, Open-Label, Prospective Study. *Clin Neuropharmacol*. 2016;39(6):288-294.

Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Eguale T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190828.

Zheng W, Wang S, Ungvari GS, Ng CH, Yang XH, Gu YH, Li M, Xiang YQ, Xiang YT. Amantadine for Antipsychotic-Related Weight Gain: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(3):341-346.