

Prehľadová práca

Farmakoterapia pri hraničnej poruche osobnosti - teória a klinická prax

Gabriela Vrbová

Pharmacotherapy for borderline personality disorder - theory and clinical practice

Súhrn

Prevalencia hraničnej poruchy osobnosti (BPD) sa udáva od 2 do 4% a tvorí asi 15-20 % psychiatrických pacientov, napriek tomu neexistuje zatiaľ jednotný názor na farmakologickú liečbu u tejto poruchy. Preto sme sa v práci snažili zosumarizovať poznatky z tejto oblasti s dôrazom na publikácie za posledných 10 rokov. Práca je prehľadom štúdií, meta-analýz a prác týkajúcich sa informácií z oblasti farmakológie hraničnej poruchy osobnosti. Použili sme vyhľadávanie v PubMede s použitím kľúčových slov „Borderline Personality disorder, pharmacotherapy, comorbidity“.

Oblasť porúch osobnosti si vyžaduje ešte veľa výskumu, nie len ohľadom farmakoterapie, ale aj uspokojivých kritérií diagnostiky, ako naznačujú Alternatívne modely porúch osobnosti v časti III DSM-5, biochemických kolerátov symptómov, psychosociálnych faktorov a iných premenných.

Kľúčové slová: farmakoterapia, komorbidita, hraničná porucha osobnosti.

Summary

Prevalence of borderline personality disorders (BPD) was estimated at 2-4 % and accounts for about 15-20% of psychiatric patients; however there is no consensus about the pharmacological therapy for this disorder. Therefore, we tried to summarize knowledge in this field predominantly published over the last 10 years. The work is a review of studies, meta - analyzes and works relating to information in pharmacology borderline personality disorder. We used the PubMed search using keywords „pharmacotherapy, borderline personality disorder, comorbidity“.

Area of personality disorders requires more research, not only in terms of drug therapy, but also in terms of satisfactory diagnostic criteria, which are indicated by alternative models of personality disorders in part III, DSM -5. These are represented by biochemical correlates of symptoms, psychosocial factors and other variables.

Key words: Pharmacotherapy, Comorbidity, Borderline Personality Disorder (BPD).

Úvod

Ak sú predsudky voči psychiatrii ako takej, tak najviac predsudkov v rámci psychiatrie, aj v radoch odborníkov, existuje voči diagnóze porucha osobnosti. Predsudky bývajú výsledkom nevedomosti a zrejme v oblasti porúch osobnosti je ešte čo skúmať a mohla by slúžiť ako model komplexnosti bio-psycho-sociálnych vzťahov. Niektorí autori dokonca nazývajú hraničných pacientov psychiatriou v psychiatrii (1).

Psychiatricka nemocnica Hronovce, Oddelenie dlhodobej liečby, Pohronský Ruskov

Adresa pre komunikáciu: MUDr. Gabriela Vrbová,
Psychiatrická nemocnica Hronovce, Oddelenie dlhodobej liečby -
muži, Pohronský Ruskov, ul. Jana Zelenyaka 65, 935 61 Hronovce
E-mail: gab.vrbova@gmail.com

Podľa práce Rogersa a Actona užívatelia medicínskych služieb v pološtrukturovanom rozhovore uviedli, že diagnóza BPD mala negatívny dopad na im poskytnutú starostlivosť (2). V Austrálii a na Novom Zélande bola vykonaná prieskumná štúdia s použitím dvoch typov vzdelávacích programov u lekárov urgentnej medicíny so zameraním na zmenu ich postoja k sebaoškodzovaniu u BPD pacientov. U účastníkov oboch programov (kognitívne-behaviorálneho a psychoanalytického) bolo oproti účastníkom v kontrolnej skupine zistené signifikantné zlepšenie v prístupe k takýmto pacientom ihneď po absolvovaní programu. Významné zmeny postoja pretrvávajúce šesť mesiacov po skončení programu však boli zistené len v skupine s absolvovaným psychoanalytickým edukačným programom (3).

Etiopatogenéza

Podľa Schmahla majú v rozvoji BPD významnú úlohu štyri základné prvky: stres vyplývajúci z medziludských vzťahov, afektívna nestabilita a impulzivita, disociácia, seba-poškodzujúce správanie. Genetické a environmentálne faktory vedú k zmenám v mozgu, ktoré sú potom základom pre špecifické prezentácie poruchy. Každý rozmer má biologický profil a môže byť inak vyjadrený u rôznych pacientov (4).

U 70 % pacientov s BPD sa dá nájsť traumatická udalosť v detstve. Významným psychosociálnym faktorom v genéze môže byť trauma II (t.j. dlhotrvajúca a/alebo opakovaná trauma). Reakcia na trauma II môže viesť ku „komplexnej PTSD“, ktorá zatiaľ nebola zaradená do diagnostických manuálov a môže sa diagnosticky čiastočne prekryvať s hraničnou poruchou osobnosti (F 60.31) alebo s „pretrvávajúcou zmenou osobnosti po extrémnej záťaži“ (F 62.0) (5).

Výsledkom takéhoto stresu môže byť zmena štruktúr limbického systému, senzibilizácia voči stresovým hormónom a zmeny hladín neurotransmiterov. Pretrvávajúce účinky včasného životného stresu do dospelosti sa vysvetľuje pomocou epigenetickej modifikácie. Environmentálne stresory môžu viesť k trvalej zmene v génovej expresii prostredníctvom epigenetickej modifikácie DNA sekvencií a zahŕňajú epigenetickú metyláciu DNA a posttranslačnú modifikáciu histónov bielkovín. Skúmali sa modulačné vaspresínu a jeho receptorov po včasnej separácii od matky so zmenami oxytocínu, zmeny v metylácii promotora génu pre receptor glukokortikoidov v súvislosti so včasnými sociálnymi skúsenosťami (6). Pri excesívnom strese sa zvyšujú hladiny glukokortikoidov a tie pôsobia neurotoxicky na hipokampus, ktorý degeneruje. MRI bol zistený menší objem hipokampu u týraných detí alebo u dospelých s PTSD. Dezorganizácia aspektov afiliatívneho behaviorálneho systému, pretovšetkým systému vzťahovej väzby, býva u takmer všetkých jedincov s BPD a tým dochádza aj k narušeniu schopnosti mentalizácie (7).

Aj Stein uvádza ako časté narušenie attachmentu a kognitívnych schém o sebe a druhých u BPD a psychoterapiu ako základný kameň liečby. Ako najvhodnejší prístup sa ukazuje integrovaná liečba (8).

Základné zistenia biologických zmien u BPD sa týkajú zníženej aktivity v prefrontálnej oblasti, hyperaktivity amygdaly a zmeny v prefrontálnej – limbickej interakcii. Tieto obvody súvisia so sérotonínergickými, noradrenergickými a dopamínergickými systémami (8). Ako ďalšie systémy sa uvádzajú GABA-ergický a systém endogénnych opiátov ziazaný so sérotonínergickým, ktorý zrejme má úlohu pri relatívnej analgézií počas seba-poškodzujúceho správania a je zodpovedný za následný pocit eufórie (9).

Klinické rysy BPD možno vysvetliť aj z hľadiska zmien v modulácii vegetatívneho nervového systému. Bola zistená vyššia sympatiková a nižšia parasympatiková aktivita v skupine BPD oproti kontrolnej po užití metadónu u pacientov závislých od heroínu. U ľudí s BPD pri nepríjemných a stresujúcich situáciách chýba self-stabilizačná schopnosť. Výšku tonusu sympatika nedostatočne ovplyvňuje vágová modulácia, čo vedie k intenzívnej reakcii na stres typu útek alebo boj. To má za následok afektívnu ne-

stabilitu, ťažkosti s kontrolou hnevu, deštruktívneho a dokonca seba-poškodzujúceho správania. Nižšia zmena vysokej srdcovej frekvencie po požití metadónu naznačuje, že centrálny nervový systém má len čiastočný alebo dokonca inhibičný vplyv na relaxáciu u ľudí s BPD. Z toho vyplýva aj záver, že ľudia s touto diagnózou zrejme musia k dosiahnutiu sebastabilizácie užiť väčšie množstvo drogy, čo vedie k rýchlejšiemu vzniku závislosti (10). Taktiež zvýšená aktivácia amygdaly znamená intenzívne a pomaly utíchajúce emócie v odpovedi aj na stresory s nízkou intenzitou. Pracuje sa aj s hypotézou hypersenzitivity amygdaly na neutrálne a podprahovo negatívne podnety (7).

V dexametazónovom supresorovom teste - DTS a TRH stimulujúcom teste neboli zistené výsledky ako pri veľkej depresii. Polysomnografické vyšetrenie u osôb s „reaktívnu“ depresiou, dystýmiou alebo u „depresívnych osobností“ bolo podobné ako u osôb s veľkou depresiou. U pacientov s BPD toto vyšetrenie, vykonané najmenej po dvoch rokoch od poslednej epizódy depresie, vykazovalo zmeny charakteristické pre depresiu – skrátenie latencie fázy REM na 63 min oproti kontrolnej skupine, kde sa REM latencia pohybovala medzi 91-92 min (9).

Prevalencia a komorbidita

Prevalencia hraničnej poruchy osobnosti sa udáva od 2 do 4% a tvorí asi 15-20 % psychiatrických pacientov (1, 6, 11), tvorí 50% z diagnostikovaných porúch osobnosti (6). V praxi sa stretávame s nižšími číslami, pretože často býva porucha nediagnostikovaná alebo je diagnostikovaná len komorbidná porucha, ako je závislosť od psychoaktívnych látok, depresívne a úzkostné poruchy, bipolárna afektívna porucha, schizofrénia či schizoafektívna porucha.

Odhaduje sa, že až 65% pacientov so závislosťou od drog spĺňa kritéria pre dg BPD (12, 13). Porucha osobnosti u drogovu závislých bola prediktorom zámerného seba-poškodzovania v práci Verrocchio a kol. (14). Autori Fan a Hassell skúmali prevalenciu porúch osobnosti pri bipolárnej poruche a zistili významne vyšší výskyt ako u ostatnej populácie. Hodnotili 32 štúdií a niekoľko z nich naznačovalo vyšší výskyt práve emočne nestabilnej poruchy osobnosti (15). Akiskal v roku 1994 zaradil BPD medzi afektívne poruchy a do spektra bipolárnej poruchy. Nezastával Sternov názor z roku 1938, že porucha pripomína schizofréniu (9). Poruchy nálady sa pri BPD udávajú až v 96,9%, úzkostné poruchy v 89% (hlavne PTSD, OCD, panická porucha). Poruchy príjmu potravy bývajú tiež často zastúpené, udávajú sa až v 53% (16).

Diagnóza

Ťažkosti s jednoznačnými a pre prax užitočnými diagnostickými kritériami porúch osobnosti boli predmetom série medzinárodných konferencií, ktoré sa konali v rámci procesu tvorby DSM-5. Bolo zohľadňovaných 8 hľadísk: 1) alternatívne dimenzionálne modely osobnostných porúch, 2) fenotypové prejavy a genotyp, 3) neurobiologické mechanizmy, 4) vývoj v detstve, 5) transkultúrne problémy, 6) kontinuita osi I a II, 7) krycie a vylučovacie body diagnostiky, 8) klinická použiteľnosť (17).

V DSM-5 je BPD zaradená do clustra B pod kódom 301.83 a zodpovedá diagnóze F 60.3 podľa MKCH 10 (bez bližšieho určenia piateho znaku) spolu s antisociálnou, histriónskou a narcistickou poruchou osobnosti. Názov poruchy, kritéria a ich počet, potrebný k diagnóze, sa zhodujú s DSM-IV.

Pri potrebe piatich kritérií z deviatich na stanovenie diagnózy je možných 151 rôznych kombinácií kritérií a je možné, že dvaja jedinci s dg BPD môžu mať spoločné len jedno kritérium z deviatich. Vysoký stupeň heterogenity prezentácie poruchy značne sťažuje diagnostiku. Do starostlivosti psychiatra sa pacienti väčšinou dostávajú pre komorbitnú poruchu na osi I podľa DSM-IV (7). Viacosový systém DSM-IV bol v praxi vnímaný ako ťažký a časový náročný a DSM-5 znamená prechod na non-osový systém s novým prístupom k posudzovaniu invalidity (18).

Pre 6 z 10 špecifických typov porúch osobnosti sú v časti III DSM-5 navrhnuté alternatívne modely, medzi nimi aj pre BPD. Kritériá A sa týkajú úrovne osobného a interpersonálneho fungovania, pričom medzi self sú zahrnuté premenné ako identita a sebariadenie, medzi interpersonálne fungovanie empatia a intimita. Na základe toho, bola navrhnutá škála funkčnej úrovne osobnosti (Level of personality functioning scale) so stupnicou od 0 do 4, kde 0 znamená malé alebo nijaké a 4 extrémne zhoršenie fungovania. Kritérium B zahŕňa typické patologické osobnostné rysy. Pri BPD sú medzi negatívne afektívne rysy zaradené: emocionálna labilita, úzkostlivosť, separačná neistota, depresivita, medzi dezinhibičné rysy patrí impulzivita, riskantné konanie a medzi antagonisticke hostility. Súhrne medzi typické rysy BPD patrí instabilita v sebaobrazu, osobných cieľoch, medziľudských vzťahov a afektoch, sprevádzaná impulzivitou, riskovaním a/alebo hostilitou. Kritériá C a D sa týkajú prítomnosti a stability symptómov a fungovania osobnosti v rôznych oblastiach a kritériá E, F a G alternatívnych vysvetlení pre osobnostnú patológiu, čiže diferenciálnej diagnostiky (19).

V neskoršom strednom veku už iba malé percento spĺňa kritériá pre diagnózu BPD, pretože impulzívne symptómy, ako základný rys poruchy, sa vytrácajú najrýchlejšie, kým afektívne bývajú chronické. V tom období už pacienti zostávajú funkčne narušení, čo sa týka vzťahov, rodiny a práce, 10% z nich suiciduje (7).

Terapia – rozdiely v názoroch

Všeobecne uznávanou, neoddeliteľnou súčasťou liečby pri poruchách osobnosti, založenou na dôkazoch, je psychoterapia (20), ktorá však nie je u nás bežnou praxou. Aj pri BPD sa ako primárna liečba udáva psychoterapia (21, 22, 23), na čom sa zhodujú odborníci tak z USA ako aj Veľkej Británie (24). Ako účinné sa javia dialekticko-behaviorálna terapia, špecifická kognitívne behaviorálna terapia, z psychodynamického smeru na prenos zameraná psychoterapia, terapia založená na mentalizácii (1, 7). Existujú dôkazy dlhodobého efektu psychoterapie so zmenami v neuroplasticite mozgu, ktoré sú verifikované neurozobrazovacími metódami.

K výraznejšiemu konsenzu zatiaľ nedošlo ohľadom farmakoterapie BPD, preto sme práve na túto problematiku

chceli v práci upozorniť. Podľa NICE z roku 2009 sa vo Veľkej Británii pri BPD neodporúča žiadna forma liečby farmakami, okrem kríz so zámerom ich zastavenia a krátko po nich. Americká psychiatrická asociácia (APA) v pokynoch uverejnených v roku 2001 naznačuje, že ako podporná liečba pri hraničnej poruche osobnosti je na mieste preskripcia selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), stabilizátorov nálady a antipsychotík (24). Odporúčenia pre farmakoterapiu hraničných pacientov možno nájsť aj v knihách vydaných u nás, či v Čechách, ako napr. v Konziliárni psychiatrii (25).

Diametrálne rozdielne názory ohľadom farmakoterapie pri hraničnej poruche osobnosti boli uverejnené v roku 2010 v The British Journal of Psychiatry. Lieb a kolektív identifikovali 27 randomizovaných kontrolovaných štúdií. Na ich základe došli k záverom, že priaznivý vplyv na afektívnu dysreguláciu pri BPD má topiramát, lamotrigín, valproát semisodium, haloperidol, aripiprazol, olanzapín, na impulzívne správanie lamotrigín a topiramát, flupentixol dekanolát, aripiprazol, omega-3 masťné kyseliny a aripiprazol, olanzapín na kognitívno-percepčné príznaky, sociabilitu zlepšuje aripiprazol, valproát semisodium, topiramát. Zároveň však varujú pred polyfarmakológiou. Odporúčajú replikačné štúdie, doplnenie štúdií o štandardizované hodnotenie nežiaducich účinkov, komorbidity, dlhšie obdobie sledovania a väčšiu pozornosť vo výskume venovať kombinácii farmakoterapie a psychoterapie (16).

Kendall so spolupracovníkmi spochybnili v štyroch bodoch závery Liebana a píše o nespoľahlivosti a slabej kvalite dôkazov pre jednotlivé psychofarmaká. Udvávajú, že APA sa pri odporúčaní SSRI a nízkych dávok antipsychotík riadila špekulatívnym teoretickým modelom, ktorý nikdy nebol testovaný štúdiami riadenými hypotézami. Udvávajú aj možné nežiaduce účinky napr. teratogenitu valproátu, neurologické a metabolické účinky antipsychotík. Zdôrazňujú dodržiavanie NICE guideline a fakt, že v Británii nebol žiaden liek licencovaný na liečbu hraničnej poruchy osobnosti (26).

Farmakoterapia môže znížiť celkové utrpenie pacienta a umožniť väčšie využitie psychoterapeutických intervencií (21). Súčinnosť farmák a psychoterapie alebo psychologické aspekty farmakoterapie sú bližšie uvedené v práci Bobovníka (27). Biologické a psychoterapeutické prístupy pravdepodobne pôsobia na rôzne body v reťazci príčin a následkov (1).

Ukazuje sa však, že až dotiahnutie terapie pomocou rehabilitačných stratégií, s cieľom zlepšenia všeobecného fungovania, môže pomôcť zmierniť funkčné poškodenie. McMain s kol. vo svojej dvojročnej prospektívnej naturalistickej follow-up štúdiu u ambulantných pacientov, vedených pomocou dialekticko-behaviorálnej terapie alebo pomocou všeobecného psychiatrického manažmentu, zistili u 2/3 účastníkov dosiahnutie diagnostickej remisie a výrazné zvýšenie kvality života, ale 53% bolo nezamestnaných, neštudujúcich a 39% užívalo psychiatrickú podporu osôb so zdravotným postihnutím 36 mesiacov (28).

Farmakoterapia – špecifiká pri BPD

Farmakoterapia pri tejto poruche sa vzhľadom k heterogenite klinického obrazu a komorbidite zameriava skôr na

zlepšenie nejakej fenomenologickej ohraničenej symptomatiky a odporúčania sa predtým zakladali na nekontrolovaných štúdiách, individuálnych prípadoch alebo klinických skúsenostiach, teda nepostačujú v súčasnosti platným kritériám basic evidence medicine (29). Údaje o jej účinnosti sa líšia a dôkazy sú neisté, často rozporuplné a nepresvedčivé (30, 31).

Avšak viac ako 75 % pacientov s BPD pravidelne užíva psychofarmaká (32). K podobným zisteniam dospeli aj Haw a Stubbs v prierezovom prieskume u hospitalizovaných pacientov v britskej psychiatrickej liečebni, kde zo 79 pacientov s diagnózou BPD podľa DSM, 80% užívalo jedno a viac psychofarmaká a 48% dve a viac v rozpore s odporúčaniami NICE. Okrem polyfarmakológie zistili častú preskripciu off-label a z farmaká hlavne predpis klozapínu (33). Pascual v záveroch naturalistickej štúdie 226 pacientov s BPD v ambulantnej starostlivosti uvádza priemerný počet liekov na osobu 2,7 a iba 6% pacientov bolo bez medikamentov, pritom 56% užívalo 3 a viac a 30% 4 a viac liekov. Počas posledných 8 rokov bola preskripcia antidepresív stabilná, došlo k významnému zníženiu predpisovania benzodiazepínov a zvýšenému využívaniu stabilizátorov nálady a atypických antipsychotík. Hlavným faktorom preskripcie bola komorbidita s poruchami osi I. V klinike sa ukázala polypragmázia pri BPD bežnou praxou (34).

Pri polypragmázii je zvýšené riziko interakcií a nežiaducich účinkov. Pri interakcii medzi antiepileptikami a druhou generáciou antipsychotík ide hlavne o sedáciu, prírastok hmotnosti a poruchy prehltnia. Táto kombinácia zvyšuje aj riziko osteoporózy a nevoľnosti. Medzi potencionálne smrteľné, ale zriedkavé farmakodynamické interakcie patrí pankreatitída, agranulocytóza/leukopénia a hypertermia. Naopak prospešná môže byť kombinácia valproátu a antipsychotiká druhej generácie pri komorbidite s bipolárnou poruchou pre aditívne účinky a kombinácia topiramátu s druhogeneračným antipsychotikom môže pomôcť znížiť telesnú hmotnosť (35).

Pacienti s BPD sú k nežiaducim účinkom liekov precitliveli napriek tomu, že majú vysokú toleranciu k bolesti pri autoagresívnom správaní (21). Noncompliance je u týchto pacientov častejšia a u pacientov závislých od drog sa ukázala komorbidita s BPD vysoko riziková z vysadenia liekov a predčasného ukončenia liečby (36).

Pri BPD tiež musíme brať do úvahy vyššie riziko suicídií a tým možnosť predávkovania napr. tricyklickými antidepresívami, zvýšený potenciál vzniku závislosti napr. od benzodiazepínov. Tiež je nutné pri voľbe medikácie zohľadňovať častejšiu komorbiditu s poruchami príjmu potravy (16).

Ďalším problémom farmakoterapie špecifickým pre BPD je, že iba približne 30% pacientov uspokojivo reaguje na liečbu v dlhšom časovom horizonte.

U mnohých pacientov, ktorí pôvodne reagovali na liečbu priaznivo, dochádza po mesiacoch k strate účinnosti liekov, pretože základné chronické osobnostné dispozície ostávajú nezmenené (1).

Psychofarmaká

Zaujímavá je práca Perrouda a kol., kde na základe genotypizácie dospeli k záveru uprednostňovania v terapeutickom prístupe dopamínergických látok pred sérotonínergickými. Zriedkavý genotyp G-14/G-16 pre sérotonínový transportér (5-HTTLPR) bol nájdený iba u 3 subjektov z 5608 kontrol a subjektov trpiacich rôznymi psychickými poruchami. Išlo o ženy s anamnézou samovražedného pokusu a diagnózou BPD. U dvoch pacientok absentovala odozva na sérotonínergické antidepresívum, jedná mala výbornú odozvu na bupropión (37).

Aj v posledných zhodnoteniach štúdií, meta-analýz a systematických prehľadov sa uvádza malá účinnosť antidepresív, z nich hlavne SSRI a pozornosť sa sústreďuje na štúdium stabilizátorov nálady a atypických antipsychotík, ale stále bez určenia lieku s osobitnou indikáciou pre liečbu BPD alebo jej symptómov (38, 39, 40).

Niektorí autori uvádzajú, že atypické antipsychotiká a antiepileptiká môžu znížiť impulzivitu, emočnú labilitu, podráždenosť a agresívne správanie pri tejto poruche (41).

Liečba depresie a hnevu pri BPD, ako cieľových symptómov, bola hodnotená v práci Deanna Mercera a kol. Do metaanalýzy boli zahrnuté randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie publikované v recenzovaných odborných časopisoch. Bol použitý StatsDirect metaanalýzový program na výpočet efektivity a stanovený 95% interval spoľahlivosti pre jednotlivé štúdie. Ukázalo sa, že stabilizátory nálady (okrem kys. divalproovej) mali veľmi priaznivý účinok na ovplyvnenie hnevu, kým karbamazepín a kyselina divalproová mali mierny vplyv na depresiu. Antidepresíva mali len mierny vplyv na zníženie hnevu a malý na depresiu. Antipsychotiká mali na zlosť len mierny vplyv a z nich najúčinnější sa javil aripiprazol. Nemali vplyv na depresiu. Zdroje variability medzi štúdiami boli dané dĺžkou liečby (5-24 týždňov), podielom vypadnutia pacientov (5-65%), podielom pacientov v psychoterapii (0-100%) a komorbiditou porúch nálady (0-100%). Použitelnosť zistení v bežnej praxi môže obmedziť aj fakt, že boli vo väčšine štúdií vylúčení pacienti závislí od alkoholu a drog, suicidální a so sebaopoškodzujúcim správaním (42).

Stoffers a kol. v práci uvádzajú hodnotenie 28 štúdií celkovo s 1742 účastníkmi. Získané dáta boli hodnotené dvoma autormi, nezávisle na sebe. Nálezy boli sugestívne pri podpore užívania antipsychotík druhej generácie (testované boli aripiprazol, olanzapín, ziprasidón), stabilizátorov nálady (karmamazepín, valproát semisodium, lamotrigín, topiramát) a omega-3 mastných kyselín, ale vyžadujú replikáciu, pretože väčšina priaznivých účinkov bolo pozorovaných v jednotlivých štúdiách.

Antidepresíva nie sú všeobecne podporované v liečbe BPD a ich vplyv na globálne funkcie je zanedbateľný. Celkovo nebolo zistené výraznejšie ovplyvnenie závažnosti BPD žiadnou medikamentóznou liečbou. Pre hlavné príznaky ako chronické pocity prázdnoty, strach z opustenia, poruchy identity neboli k dispozícii žiadne sľubné výsledky (16, 43).

Antidepresíva

Údaje o účinnosti AD pri BPD sú často rozporuplné a závisia od dizajnu štúdie. V ojedinelej štúdiu u 58 dospievajúcich pacientov s BPD, počas sedemročného obdobia, mali práve antidepresíva najväčšie zastúpenie (SSRI, NA-SSA), po nich nasledovali antipsychotiká a viac ako 50% bolo medikovaných viacerými psychofarmakami (44).

Binks s kol. vo svojej práci, porovnávajúcej všetky randomizované klinické štúdie farmakoterapie pri BPD, dospeli k záveru, že jedine pri fluoxetíne sa pozorovalo zlepšenie symptómu hnevu v porovnaní s placebom. Podľa autorov účinnosť antidepresív by mala byť overená ďalšími štúdiami typu antidepresívum versus placebo (45). Taktiež je otázna účinnosť antidepresív versus kombinovaná liečba antidepresívum a psychoterapia. V práci Belliniho a kol. sa napriek dosiahnutiu nevýznamného rozdielu v počte remisii v oboch skupinách (skupina s podávaním 20 až 40 mg fluoxetínu denne a skupina fluoxetín a interpersonálna psychoterapia prispôbená BPD), ukázala kombinovaná liečba účinnejšia v zlepšení položiek ako medziľudské vzťahy, úzkosť, emočná nestabilita, impulzivnosť, osobné a spoločenské fungovanie. Čiže kvalita života sa zlepšila v skupine pacientov s interpersonálnou psychoterapiou (46).

V inej práci Bellino uvádza, že SSRI boli účinné pri znižovaní závažnosti depresívnej nálady, úzkosti a hnevu a to predovšetkým u pacientov so sprievodnými afektívnymi poruchami, vplyv antidepresív na impulzívne správanie je však neistý (47). Aj keď niektoré výsledky výskumu (napr. nízka hladina kyseliny 5-hydroxyindolacetovej v likvore, znížená väzbová kapacita 5HT v niektorých oblastiach mozgu zistená pomocou PET a pod.) potvrdzujú asociáciu s dysfunkciou sérotonínergického systému, klinickou skúsenosťou je, že SSRI sú účinné pri redukcii impulzívnej agresivity nezávislej od depresie, len pri použití vyšších dávok a/alebo dlhodobejšie (7).

V práci Lieba s kol. neboli nájdené dôkazy v prospech použitia SSRI pri BPD. Randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia týkajúca sa liečby depresívnej poruchy SSRI, pri komorbidite s BPD, zatiaľ chýba (16).

Prvé výsledky pilotnej štúdie Bellinoho a kol. poukazujú na účinnosť a dobrú znášanlivosť duloxetínu (SNRI) pri liečbe BPD s pozitívnym účinkom na somatické príznaky, ako aj na liečbu afektívnej dysregulácie a impulzivity. Osemnástim ambulantným pacientom s dg BPD podľa kritérií DSM-IV-TR bol po dobu 12 týždňov podávaný duloxetín v dávke 60 mg pro die. 4 pacienti štúdiu neukončili pre noncompliance. Aj keď došlo k významnej zmene v škálach BPRS, HAM-D, SOFAS, BPDSI celkové skóre, impulzivita, hnev, emočná nestabilita, HSCL-90 MSM, je to štúdia s malým počtom pacientov (48).

Olabi a Hall v práci z roku 2010 udávajú, že celkovo metaanalýza poskytuje málo dôkazov na podporu využitia antidepresív u BPD mimo epizódy depresie (6). Účinnosť antidepresív v aspektoch afektívnej dysregulácie u BPD nebola preukázaná ani v práci Vita a kol. z roku 2011 (49).

Emočné stabilizátory

Ingenhoven s kol. vyhodnotili recenzie a metaanalýzy 21 štúdií publikovaných v rokoch 1980 až do decembra 2007. Ukázalo sa, že stabilizátory nálady mali najväčší efekt na kontrolu impulzívneho správania, na dysfóriu a úzkosť. Na zlepšenie globálneho fungovania mali väčší vplyv ako antipsychotiká (50).

Použitie lítia, karbamazepínu, divalproex sodíka, topiramátu a lamotrigínu je zavedenou klinickou praxou pre indikáciu BPD (51). Aj tu sa však výsledky štúdií rôznia.

Pri kombinácii divaproát s predĺženým uvoľňovaním a dialekticko behaviorálna psychoterapia neboli pozorované výhody voči skupine pacientov s placebom a dialekticko behaviorálnou terapiou (52). Na druhej strane niektoré štúdie poukazujú na možnosť zmeny alebo dokonca obrátenia epigenetických zmien, vznikajúcich ako dôsledok včasného životného stresu a majúci úlohu v patofyziológii BPD, v dospelosti. V tejto oblasti je zaujímavé zistenie vlastností histón deacetylázových inhibítorov u nátrium valproátu, čím by sa jeho účinky dali vysvetliť aj určitým epigenetickým reprogramovaním (6).

Farmakorezistentní pacienti, komorbitne úzkostní a s hra-ničnou poruchou osobnosti môžu mať prospech z lamotrigínu (53). Ten bol testovaný aj v 12-týždňovej, dvojito zaslepanej, placebo kontrolovanej štúdiu u 28 pacientov s dg BPD, zaradení boli aj pacienti užívajúci jedno antidepresívum. Bolo zistené signifikantne väčšie zníženie skóre v škále afektívnej lability a impulzivity v prospech lamotrigínu (54).

Účinnosť antiepileptík na agresivitu a impulzivitu bola zhodnotená v práci Hubanda a kol. na základe 14 štúdií so 672 účastníkmi. Valproát/divalproex, karbamazepín boli najúčinné pri BPD (neboli však účinné u detí s pervazívnymi vývojovými poruchami a poruchami správania) a spolu s fenytoínom boli účinné v porovnaní s placebom vo viac ako jednej štúdiu, oxkarbazepín bol účinný v jednej štúdiu (55).

Z nežiaducich účinkov treba, hlavne u mladých žien, kritickú pozornosť venovať teratogénemu riziku (51). V kazuistike 38-ročnej pacientky s BPD a abúzm alkoholu, s použitím pregabalínu ordinovaného na začiatku kvôli redukcii úzkosti v dávke 800 mg pro die počas 4 mesiacov, sa po znížení jeho dávky pozoroval mierny abstinenčný syndróm s vegetatívnymi príznakmi, čo by mohlo viesť k záveru, že pregabalín môže spustiť rozvoj návykového správania u rizikových pacientov (56).

Antipsychotiká

V štúdiu týkajúcej sa pacientov s BPD boli zistené u 24 % psychotické symptómy a u 75 % disociatívne a paranoidné sklony, čo by podporovalo opodstatnenosť preskripcie antipsychotík, aj keď pôvodný názor, že sa jedná o pacientov s patológiou „na hranici“ psychózy nebol novšími štúdiami potvrdený. Psychotické príznaky pri BPD môžu predpovedať rozvoj psychotickej poruchy a preto je zvýšený dôraz na adekvátnu diagnostiku a následne liečbu psychotických symptómov u pacientov s diagnózou BPD (57). Účinok aty-

pických antipsychotík pri BPD sa skúma hlavne v súvislosti s ich pôsobením na serotonínový a dopamínový systém a možným ovplyvnením impulzivity a emočnej dysregulácie (58).

Depotná forma risperidónu bola použitá v adjuvantnej liečbe u rezistentnej BPD (59).

Účinnosť olanzapínu u BPD bola predmetom niekoľkých štúdií Zanariniho a kol. Olanzapín v dávke 5-10 mg na deň prejavil mierne klinické výhody oproti placebo v liečbe celkovej psychopatológie u BPD a liečba olanzapínom môže prispieť k udržaniu zlepšenia u pacientov s BPD liečených olanzapínom v akútnej fáze, po zvážení potencionálnych prínosov a rizík antipsychotickej liečby u tejto skupiny pacientov (60,61). V inej štúdiu nebol nájdený významný rozdiel medzi olanzapínom a haloperidolom v ovplyvnení príznakov u hraničných pacientov (62).

Dve štúdie preukázali pozitívny vplyv quetiapínu na základe objektívnych stupnic na príznaky BPD. Dávky boli dobre tolerované (priemerná dávka 223,4 mg na deň a pred ukončením 286,1 mg/d). Z nežiaducich účinkov boli zaznamenané sedácia a zvýšená chuť do jedla. Štúdia z roku 2009 bola zameraná na kognitívne funkcie hodnotené pomocou neurokognitívnych testov (63, 64).

Aripiprazol pôsobí na psychotické a impulzívne symptómy a bol použitý ako augmentácia u hraničných pacientov rezistentných na sertralín v dávke 100-200 mg na deň. Prídanie aripiprazolu v dávke 10-15 mg pro die po dobu 12 týždňov bolo dobre tolerované (65). Tiež bol použitý v liečbe závislých od kanabinoïdov s komorbiditou BPD (66).

Autori Rosenbluth a Sinyor zhodnotili 57 článkov týkajúcich sa účinnosti atypických antipsychotík u porúch osobnosti s negatívnym záverom. Dve Cochrane recenzie a tri ďalšie meta-analýzy sa týkali farmakoterapie hraničnej a antisociálnej poruchy osobnosti (67). Napriek tomu v mnohých prácach sa uvádza zlepšenie kognitívno-percepčných symptómov po antipsychotikách (47, 49, 68).

Iné možnosti a perspektívy liečby

V súvislosti s BPD sú najviac skúmané omega-3-polynásytené mastné kyseliny s dlhým reťazcom. V dvojito zaslepenej, randomizovanej kontrolovanej štúdií u 15 adolescentov s dg BPD po podávaní 1,2 g na deň omega-3-polynásytených MK počas 12 týždňov, hladina MK v Ery (získovaná chromatograficky z kapilárnej krvi) signifikantne kolerovala so zlepšeným fungovaním a redukciami symptómov v porovnaní s placebo (69). Nezhody medzi vedcami sa týkajú určenia vhodnej terapeutickkej dávky omega-3-MK, ktorá sa líši od odporúčanej dietej dávky až po hodnotu 3-4-krát vyššiu (70).

V placebo kontrolovanej skríženej štúdií 71 žien s BPD a 40 zdravých kontrol dostávalo 10 mg hydrokortizónu p.o. alebo placebo pred začatím testovania deklaratívnej pamäti, testu autobiografickej a pracovnej pamäti. V kontrolnej skupine mal kortizol negatívne účinky na pamäť, kým u BPD pacientov zlepšoval pamäťové vyhľadávanie slov, autobiografickú a pracovnú pamäť. Tento účinok bol aj pri

komorbidite s PTSD, ale absendoval pri komorbite s veľkou depresívnou epizódou (71, 72).

Podľa zistení vplyvu alfa-adrenergických látok na spánok a bdenie sa tieto skúšajú pri klinických stavoch ako sú ADHD, PTSD, BPD, primárne poruchy spánku (73). Ziegenhorn v práci udáva, že klonidín by mohol byť užitočným doplnkom k farmakoterapii u pacientov s BPD so zvýšeným arousalom a/alebo poruchami spánku, najmä ak ide o komorbiditu s PTSD (74).

V dvoch štúdiách bol použitý naltrexon v dávke 50 alebo 200 mg na deň, 3 týždne a bola zistená numericky nižšia intenzita a trvanie disociatívnych symptómov oproti skupine s podávaným placebo, ale účinky boli príliš malé na dosiahnutie štatistickej významnosti (75).

Použitie opiátových antagonistov, s cieľom redukcie sebapoškodzujúceho správania, malo určitý úspech, aj keď sila dôkazov pre ich použitie pri BPD je obmedzená skutočnosťou, že pacienti zahrnutí v dvoch štúdiách nemali diagnostikovanú BPD a štúdie mali retrospektívny charakter (6).

Použitie antagonistov vasopresínu v tejto indikácii je založené na pozorovaní, že koncentrácia vasopresínu v likvore pozitívne korelovala s dezinhibíciou agresivity aj u hraničných pacientov a intranasálna aplikácia vasopresínu zvyšovala hodnotenie neutrálnych stimulov ako ohrozujúcich, čo je v súlade s tendenciou pacientov s BPD interpretovať neutrálne tváre ako potencionálne ohrozujúce (6).

V pilotnej štúdií Simeona a kol. sa opisuje možný priaznivý vplyv oxytocínu na emocionálnu reguláciu u hraničných pacientov a to v súvislosti s emocionálnymi a hormonálnymi reakciami na stres u týchto pacientov (76).

Medzi alteratívne liečby patrí, podľa autora Horiguchi, využitie tradičnej japonskej fytotherapie a to Yi-gan san, ktorá bola objavená v roku 1555, ako liečba na nepokoj a agitáciu u detí. V pilotných štúdiách bol YGS podávaný ako doplnok k antipsychotickej medikácii u rezistentných pacientov so schizofréniou, hraničnou poruchou osobnosti, Charles Bonnetovým syndrómom, pervazívnou vývojovou poruchou, Aspergerovým syndrómom, či pri tardívnej dyskinéze po antipsychotikách (77).

Z biologickej liečby v užšom slova zmysle (nefarmalogickej) je zaujímavá štúdia aplikácie jasného svetla (10 000 luxov, od 6.30 do 7.30 h po dobu 6 týždňov) u pacientov s depresiou a komorbiditou BPD, ktorí nereagovali na antidepressíva zo skupiny SSRI 6 týždňov predtým. Výsledky poukazujú na možnosť využitia jasného svetla ako augmentácie antidepressív pri non-sezónnej rezistentnej depresie u pacientov s BPD (78).

Na ECT, podobne ako na antidepressíva, majú hraniční pacienti slabšiu a kratšiu trvajúcu antidepressívnu odpoveď, v porovnaní s pacientmi s depresiou bez poruchy osobnosti (9).

Záver

Hraničná porucha vo svojom vývoji prekonala prechod od hranične psychotického konceptu alebo neurózy podobnej schizofrénii (podľa Sterna) až po zaradenie medzi spektrum bipolárnej poruchy (podľa Akiskala). Ani v súčasnosti pre rôznorodosť symptomatiky nie sú uspokojivo doriešené diagnostické kritériá a vzťah symptomatiky k biologickým kolerátom. Predisponuje skoro k všetkým psychiatrickým diagnózam a komorbidita u tejto poruchy je značná, od závislosti od psychoaktívnych látok, cez afektívne a úzkostné poruchy až po psychózy. Preto ani neprekvapuje polyfarmakoterapia, aj keď často s prechodným a čiastočným efektom, zameraná iba na jednotlivé symptómy, nie na BPD ako celok alebo je medikácia ordinovaná na komorbitné poruchy. Napriek tomu, že každoročne pribúdajú štúdie ohľadom účinnosti psychofarmák a skúšajú sa nové lieky v tejto indikácii, výsledky štúdií sú ťažko jednoznačne hodnotiteľné. Vyplýva to z rôzneho dizajnu štúdií, ktoré okrem rôznych kritérií zaradenia a vyradenia subjektov štúdie, rôzneho času sledovania, hodnotia rôzne premenné (väčšinou sa sleduje účinok na nejaký symptóm alebo skupinu symptómov prítomných pri BPD) rôznymi metódami. Často ide o štúdie s malým počtom pacientov, placebom nekontrolovaných alebo ich použitie v klinickej praxi po vyradení subjektov s niektorým symptómom alebo komorbiditou, inak veľmi často pri BPD, sa stáva značne obmedzené. Napriek tomu môžeme pozorovať všeobecný prechod od SSRI k emočným stabilizátorom a atypickým antipsychotikám. Z nich boli testované karbamazepín, valproát, topiramát a lamotrigín, fenytoín, oxkarbazepín, z antipsychotík haloperidol, flupentixol dekanoát, risperidón, ziprasidón, olanzapín, quetiapín, aripiprazol. Zatiaľ sa ako najúčinnšie javia valproát, lamotrigín, topiramát a z AAP olanzapín, aripiprazol, quetiapín, z nových trendov omega-3-polynasytené mastné kyseliny. Skúšajú sa aj ďalšie látky ako hydrokortizón, alfa2-adrenomimetikum klonidín, naltrexon, opiátové antagonisy, antagonisy vasopresínu, oxytocín, ako prídavná liečba tradičná japonská fytoterapie Yi-gan san, či terapia jasným svetlom.

Zatiaľ neboli uverejnené jednoznačné výsledky a ohľadom farmakoterapie nie je zhoda ani v smerniciach publikovaných APA a NICE. Zhoda je v účinnosti psychoterapie, tá však u nás nie je bežnou praxou. Dôvodom môže byť časová a finančná náročnosť, ako aj ťažšia spolupráca s hraničnými pacientmi, ktorí často terapiu prerušia. Nič to však nemení na tom, že psychoterapia je pri hraničných - ako aj pri iných - poruchách osobnosti, dlhodobo najúčinnjšia a zdá sa, že ani v budúcnosti ju pri týchto poruchách farmakoterapia nemôže zastúpiť. Tiež sa ukazuje, že až dotiahnutie terapie pomocou rehabilitačných stratégií, s cieľom zlepšenia všeobecného fungovania, môže pomôcť zmierniť funkčné poškodenie. Vhodne zvolená farmakoterapia však môže zmierniť utrpenie pacienta a tým dať väčší priestor psychoterapeutickému vzťahu, spojenectvu, uľahčiť psychoterapeutické intervencie a rehabilitačné stratégie.

Literatúra

1. **Kernberg, O.F., Michels, R.:** Borderline Personality Disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2009, 166, s. 505-508.
2. **Rogers, B., Acton, T.:** I think we're all guinea pigs really': a qualitative study of medication and borderline personality disorder. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.*, 19, 2012, č. 4, s. 341-347.
3. **Treloar, A.J.:** Effectiveness of education programs in changing clinicians' attitudes toward treating borderline personality disorder. *Psychiatr. Serv.*, 60, 2009, č. 8, s. 1128-1131.
4. **Schmahl, C.G., Mc Glashan, T.H., Bremner, J.D.:** Neurobiological correlates of borderline personality disorder. *Psychopharmacol. Bull.*, 36, 2002, č. 2, s. 69-87.
5. **Hašto, J., Vojtová, H.:** Trauma a posttraumatická stresová porucha, bio-psycho-sociálny prístup. Časť I.: Teória. *Psychiatria-Psychoterapia-Psychosomatika*, 20, 2013, č. 1, s. 83-93.
6. **Olabi, B., Hall, J.:** Borderline personality disorder: current drug treatments and future prospects. *Ther. Adv. Chronic Dis.*, 2010, 1(2), s. 59-66.
7. **Trokanová, Z.:** Hraničná porucha osobnosti a mentalizácia. *Psychiatria-Psychoterapia-Psychosomatika*, 17, 2010, č. 3, s.178-185.
8. **Stein, D.J.:** Borderline personality disorder: toward integration. *CNS Spectr.*, 2009, 14(7), s. 352-356.
9. **Holka-Pokorska, J.:** Leczenie farmakologiczne zaburzeń osobowości typu borderline. *Wiadomości psychiatryczne*, 7, 2004, č. 1, s. 39-47.
10. **Huang, W.L., Lin, Y.H., Kuo, T.B., Chang, L.R., Chen, Y.Z., Yang, C.C.:** Methadone-mediated autonomic functioning of male patients with heroin dependence: the influence of borderline personality pattern. *PLoS One*, 2012, 7(5), e37464.
11. **Jariani, M., Saaki, M., Nazari, H., Birjandi, M.:** The effect of Olanzapine and Sertraline on personality disorder in patients with methadone maintenance therapy. *Psychiatr. Danub.*, 2010, 22(4), s. 544-547.
12. **Pennay, A., Cameron, J., Reichert, T., Strickland, H., Lee, N.K., Hall, K., Lubman, D.I.:** A systematic review of interventions for co-occurring substance use disorder and borderline personality disorder. *J. Subst. Abuse Treat.*, 41, 2011, č. 4, s. 363-373.
13. **Lubman, D.I., Hall, K., Pennay, A., Rao, S.:** Managing borderline personality disorder and substance use – an integrated approach. *Australian Family Physician*, 40, 2011, č. 6.
14. **Verrocchio, M.C., Conti, C., Fulcheri, M.:** Deliberate self-harm in substance-dependent patients and relationship with alexithymia and personality disorders: a case-control study. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2010, 24(4), s. 461-469.
15. **Fan, A.H., Hassell, J.:** Bipolar disorder and comorbid personality psychopathology: a review of the literature. *J. Clin. Psychiatry*, 2008, 69(11), s. 1794-1803.
16. **Lieb, K., Vollm, B., Rucker, G., Timmer, A., Stoffers, J.M.:** Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*, 2010, 196, s. 4-12.
17. **Widiger, T.A., Simonsen, E., Verheul, R.:** Personality disorder research agenda for the DSM-V. *J Pers Disord.*, 19, 2005, č. 3, s. 315-338.
18. **DSM-5. Implementation and Support. Personality disorders.** <http://www.dsm5.org/>

19. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. Edwards Brothers Malloy. S. 663-666, 761-781.
20. **Ripoll, L.H., Triebwasser, J., Siever, L.J.:** Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 14, 2011, č. 9, s. 257-288.
21. **Marčinko, D., Vuksan-Čusa, B.:** Borderline personality disorder and bipolar disorder comorbidity in suicidal patients: diagnostic and therapeutic challenges. *Psychiatria Danubina*, 21, 2009, č. 3, s. 386-390.
22. **Paris, J.:** The treatment of borderline personality disorder: implications of research on diagnosis, etiology, and outcome. *Annu Rev. Clin. Psychol.*, 2009, 5, s. 277-290.
23. **Oglodek, E., Araszkiwicz, A.:** Farmakoterapia pacjentów z zaburzeniami osobowości borderline. *Pol. Merk. Lek.*, 31, 2011, 186, s. 381.
24. **Tyrer, P., Silk, K.R.:** A comparison of UK and US guidelines for drug treatment in borderline personality disorder. *Int. Rev. Psychiatry*, 23, 2011, č. 4, s. 388-394.
25. **Herman, E., Praško, J., Seifertová, D.:** Konziliární psychiatrie. Medical tribune CZ, s.r.o., 2007, s. 190.
26. **Kendall, T., Burbeck, R., Bateman, A.:** Pharmacotherapy for borderline personality disorder: NICE guideline. *The British Journal of Psychiatry*, 196, 2010, s. 158-159.
27. **Bobovnik, P.:** Psychodynamické aspekty farmakoterapie. *Psychiatria pre prax*, 10, 2009, č. 2, s. 80-82.
28. **McMain, S.F., Guimond, T., Streiner, D.L., Cardish, R.J., Links, P.S.:** Dialectical behavior therapy compared with general psychiatric management for borderline personality disorder: clinical outcomes and functioning over a 2-year follow-up. *Am. J. Psychiatry*, 169, 2012, č. 6, s. 650-661.
29. **Bohus, M.:** Borderline porucha osobnosti. Trenčín: Vydavateľstvo F, 2005, s. 140-141.
30. **Leichsenring, F., Leibing, E., Kruse, J., New, A.S., Leweke, F.:** Borderline personality disorder. *Lancet*, 2011, 1, 377(9759), s. 74-84.
31. **Saunders, E.F., Silk, K.R.:** Personality trait dimensions and the pharmacological treatment of borderline personality disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2009, 29(5), s. 461-467.
32. **Silk, K.R.:** The process of managing medications in patients with borderline personality disorder. *J. Psychiatr. Pract.*, 2011, 17(5), s. 311-319.
33. **Haw, C., Stubbs, J.:** Medication for borderline personality disorder: a survey at a secure hospital. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.*, 2011, 15(4), s. 280-285.
34. **Pascual, J.C., Martín-Blanco, A., Soler, J. et al.:** A naturalistic study of changes in pharmacological prescription for borderline personality disorder in clinical practice: from APA to NICE guidelines. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2010, 25(6), s. 349-355.
35. **de Leon, J., Santoro, V., D'Arrigo, C., Spina, E.:** Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Reviews*. 2012, 8, č. 3, s. 311-334.
36. **Matthew, T., Tull, K., Gratz, L.:** The Impact of Borderline Personality Disorder on Residential Substance Abuse Treatment Dropout among Men. *Drug Alcohol Depend.*, 2012, 121(1-2), s. 97-102.
37. **Perroud, N., Salzmann, A., Saiz, P.A. et al.:** European Research Consortium for Suicide (EURECA). Rare genotype combination of the serotonin transporter gene associated with treatment response in severe personality disorder. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2010, 153B(8), s. 1494-1497.
38. **Feurino, L., 3rd., Silk, K.R.:** State of the art in the pharmacologic treatment of borderline personality disorder. *Curr. Psychiatry Rep.*, 2011, 13(1), s. 69-75.
39. **Angstman, K.B., Rasmussen, N.H.:** Personality disorders: review and clinical application in daily practice. *Am. Fam. Physician*, 2011, č. 1; 84(11), s. 1253-1260.
40. **Abraham, F.P., Calabrese, J.R.:** Evidenced-based pharmacologic treatment of borderline personality disorder: A shift from SSRIs to anticonvulsants and atypical antipsychotics? *J. of Affect. Disord.*, 111, 2008, č. 1, s. 21-30.
41. **Látalová, K., Prasko, J.:** Aggression in borderline personality disorder. *Psychiatr Q*, 2010, 81(3), s. 239-251.
42. **Mercer, D., Douglass, A.B., Links, P.S.:** Meta-Analyses of Mood Stabilizers, Antidepressants and Antipsychotics in the Treatment of Borderline Personality Disorder: Effectiveness for Depression and Anger Symptoms. *J. of Personal. Disorders*, 23, 2009, č. 2, s. 156-174.
43. **Stoffers, J., Völlm, B.A., Rücker, G. et al.:** Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD005653.
44. **Wöckel, L., Goth, K., Matic, N. et al.:** Psychopharmacotherapy in adolescents with borderline personality disorder in inpatient and outpatient psychiatric treatment. *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.*, 2010, 38(1), s. 37-49.
45. **Binks, C.A., Fenton, M., McCarthy, L. et al.:** Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, (6): CD005653.
46. **Bellino, S., Rinaldi, C., Bogetto, F.:** Adaptation of interpersonal psychotherapy to borderline personality disorder: a comparison of combined therapy and single pharmacotherapy. *Can. J. Psychiatry*, 2010, 55(2), s. 74-81.
47. **Bellino, S., Rinaldi, C., Bozzatello, P. et al.:** Pharmacotherapy of borderline personality disorder: a systematic review for publication purpose. *Curr. Med. Chem.*, 2011, 18(22), s. 3322-3329.
48. **Bellino, S., Paradiso, E., Bozzatello, P. et al.:** Efficacy and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with borderline personality disorder: a pilot study. *J. Psychopharmacol.*, 2010, 24(3), s. 333-339.
49. **Vita, A., De Peri, L., Sacchetti, E.:** Antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants, and placebo on the symptom dimensions of borderline personality disorder: a meta-analysis of randomized controlled and open-label trials. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2011, 31(5), s. 613-624.
50. **Ingenhoven, T., Lafay, P., Rinne, T. et al.:** Effectiveness of pharmacotherapy for severe persona-

- lity disorders: meta-analyses of randomized controlled trials. *J. Clin. Psychiatry*, 2010, 71(1), s. 14-25.
51. **Gescher, D.M., Malevani, J.:** Mood stabilizer in the psychopharmacotherapy of borderline personality disorder. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 2009, 77(7), s. 389-398.
 52. **Moen, R., Freitag, M., Miller, M. et al.:** Efficacy of extended-release divalproex combined with "condensed" dialectical behavior therapy for individuals with borderline personality disorder. *Ann. Clin. Psychiatry*, 2012, 24(4), s. 255-260.
 53. **Zavodnick, A.D., Ali, R.:** Lamotrigine in the treatment of unipolar depression with and without comorbidities: a literature review. *Psychiatr. Q.*, 2012, 83(3), s. 371-383.
 54. **Reich, D.B., Zanarini, M.C., Bieri, K.A.:** A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2009, 24(5), s. 270-275.
 55. **Huband, N., Ferriter, M.R., Nathan, J.H.:** Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 17.februára 2010., 2: CD003499.doi: 10.1002/14651858.CD003499.pub3.
 56. **Gahr, M., Franke, B., Freudenmann, R.W. et al.:** Concerns about pregabalin: further experience with its potential of causing addictive behaviors. *J. Addict. Med.*, 2013, 7(2), s. 147-149.
 57. **Barnow, S., Arens, E.A., Sieswerda, S. et al.:** Borderline personality disorder and psychosis: a review. *Curr. Psychiatry Rep.*, 2010, 12(3), s. 186-195.
 58. **Alliani, D., Tarantelli, S.:** Pharmacotherapy in the treatment of borderline personality disorder. *Riv. Psychiatr.*, 2009, 44(6), s. 357-373.
 59. **Carrasco, J.L., Palomares, N., Marsá, M.D.:** Effectiveness and tolerability of long-acting intramuscular risperidone as adjuvant treatment in refractory borderline personality disorder. *Psychopharmacology (Berl.)*, 2012, 224(2), s. 347-348.
 60. **Zanarini, M.C., Schulz, S.C., Detke, H.C. et al.:** A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry*, 2011, 72(10), s. 1353-1362.
 61. **Zanarini, M.C., Schulz, S.C., Detke, H. et al.:** Open-label treatment with olanzapine for patients with borderline personality disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2012, 32(3), s. 398-402.
 62. **Shafti, S.S., Shahveisi, B.:** Olanzapine versus haloperidol in the management of borderline personality disorder: a randomized double-blind trial. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2010, 30(1), s. 44-47.
 63. **Adityanjee, E., Romine, A., Brown, E. et al.:** Quetiapine in patients with borderline personality disorder: an open-label trial. *Ann. Clin. Psychiatry*, 2008, 20(4), s. 219-226.
 64. **Van den Eynde, F., De Saedeleer, S., Naudts, K. et al.:** Quetiapine treatment and improved cognitive functioning in borderline personality disorder. *Hum. Psychopharmacol.*, 2009, 24(8), s. 646-649.
 65. **Bellino, S., Paradiso, E., Bogetto, F.:** Efficacy and tolerability of aripiprazole augmentation in sertraline-resistant patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res.*, 2008, 30, 161(2), s. 206-212.
 66. **Geoffroy, P.A., Rolland, B., Guardia, D. et al.:** Use of aripiprazole in treatment of cannabis dependence in a patient presenting with Borderline Personality Disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 24, 2012, č. 2, s. E37.
 67. **Rosenbluth, M., Sinyor, M.:** Off-label use of atypical antipsychotics in personality disorders. *Expert Opin. Pharmacother.*, 13, 2012, č. 11, s. 1575-1585.
 68. **Ingenhoven, T.J., Duivenvoorden, H.J.:** Differential effectiveness of antipsychotics in borderline personality disorder: meta-analyses of placebo-controlled, randomized clinical trials on symptomatic outcome domains. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 31, 2011, č. 4, s. 489-496.
 69. **Amminger, G.P., Chanen, A.M., Ohmann, S. et al.:** Omega-3 fatty acid supplementation in adolescents with borderline personality disorder and ultra-high risk criteria for psychosis: a post hoc subgroup analysis of a double-blind, randomized controlled trial. *Can. J. Psychiatry*, 58, 2013, č. 7, s. 402-408.
 70. **Prior, P.L., Galduróz, J.C.:** N-3 Fatty acids: molecular role and clinical uses in psychiatric disorders. *Adv. Nutr.*, 3, 2012, č. 3, s. 257-265.
 71. **Wingenfeld, K., Wolf, O.T.:** HPA axis alterations in mental disorders: impact on memory and its relevance for therapeutic interventions. *CNS Neurosci. Ther.*, 17, 2011, č. 6, s. 714-722.
 72. **Wingenfeld, K., Driessen, M., Terfehr, K. et al.:** Effects of cortisol on memory in women with borderline personality disorder: role of co-morbid post-traumatic stress disorder and major depression. *Psychol. Med.*, 43, 2013, č. 3, s. 495-505.
 73. **Broese, M., Riemann, D., Hein, L., Nissen, C.:** α -Adrenergic receptor function, arousal and sleep: mechanisms and therapeutic implications. *Pharmacopsychiatry*, 45, 2012, č. 6, s. 209-216.
 74. **Ziegenhorn, A.A., Roepke, S., Schommer, N.C. et al.:** Clonidine improves hyperarousal in borderline personality disorder with or without comorbid posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 29, 2009, č. 2, s. 170-173.
 75. **Schmahl, C., Kleindienst, N., Limberger, M. et al.:** Evaluation of naltrexone for dissociative symptoms in borderline personality disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 27, 2012, č. 1, s. 61-68.
 76. **Simeon, D., Bartz, J., Hamilton, H. et al.:** Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 2011, č. 9, s. 1418-1421.
 77. **Horiguchi, J.:** Clinical usage of Yi-gan san-schizophrenia, borderline personality disorder, dyskinesia etc. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 114, 2012, č. 6, s. 708-718.
 78. **Prasko, J. et al.:** Augmentation of antidepressants in patients with comorbid depression and borderline personality disorder. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc*, 2010, 154(4), s. 355-362.

Do redakcie došlo 20.11.2013.