

Prehľadová práca

Neuroleptická dysfória v kontexte antipsychotickej liečby

Slávka Dubinská

Súhrn

Úloha antipsychotickej liečby v etiológii depresívnych symptómov pri schizofrénii je naozaj kontroverzná. Pred 30 rokmi sa predpokladalo, že antipsychotiká spôsobujú priamo „farmakogénnu depresiu“. Spájalo sa to s vysvetlením, že tieto účinkujú primárne na dopamínergické dráhy a dopamín má dôležitú úlohu v mechanizme systému odmeňovania a radosti. Alternatívne hypotézy tvrdili, že extrapyramídové nežiaduce účinky ako bradykinéza, strata spontaneity a mimická depresia spôsobujú akinetickú depresiu. Pozornosť sa preto začala čoraz viac sústreďovať na koncept dysfórie navodenej antipsychotickou liečbou. Dysfória sa často vyskytuje aj pri absencii motorického nepokoja a býva podhodnotená. Rozvoj psychofarmakoterapie a vývoj nových liekov ešte viac zdôraznili potrebu včasnej diagnostiky v skorých štádiách depresie. Autorka v práci opisuje psychologické i biologické faktory neuroleptickej dysfórie a prináša prehľad prebiehajúcich klinických štúdií.

Kľúčové slová: depresia a schizofrénia, neuroleptická dysfória, modely správania, antipsychotická liečba, nežiaduce účinky, hodnotenie škál, klinický výskum.

Summary

The role of antipsychotic treatment in aetiology of depression syndromes in schizophrenia is really controversial. Thirty years ago it was supposed the pharmacogenic depression was caused by the antipsychotics directly. It was connected to the explanation antipsychotics had the effect to dopaminergic pathways and dopamine had an influence in mechanism of reward system. Alternative hypothesis confirms the extrapyramidal side effect such as bradykinesia, loss of spontaneity, mimic depression could cause akinetic depression. The recent research has started focusing on the concept of dysphoria caused by antipsychotic treatment. It is also present in absence of motoric restlessness and it is undervalued. The review article is focused on the neuroleptic dysphoria conception, psychologic and biological factors and review of the ongoing clinical trial.

Key words: depression and schizophrenia, neuroleptic dysphoria, behaviour models, antipsychotic treatment, side effects, scale evaluation, clinical research.

1. Úvod

Za ostatných 50 rokov sa antipsychotická liečba stala hlavným pilierom v manažmente schizofrénie. Už takmer 4 dekády sa užívanie prvogeneračných antipsychotík spája so širokým spektrom nežiaducich účinkov. Z vystupujúcich do popredia je to hlavne extrapyramídový syndróm, nedostatok subjektívnej znášateľnosti, negatívny dopad na kvalitu života a funkčný status (Awad, 2004; Voruganti, 2004; Dóci a Kovářová, 2004).

Vo všeobecnosti sa druhogeneračné antipsychotiká považujú za porovnateľné v účinnosti s prvogeneračnými. Majú však omnoho priaznivejší profil nežiaducich účinkov, aj

keď pri mnohých sú známe hlavne kardiálne a metabolické komplikácie (Hamer, 2007).

Neustále pretrvávajú konceptuálny a metodologický problém pri rozlišovaní depresívnych a negatívnych symptómov pri schizofrénii. Skúma sa ich vzťahový koncept k extrapyramídovým prejavom pri antipsychotickej liečbe. Depresia i negatívne symptómy sa vyskytujú v rôznej prevalencii a v iných obdobiach počas priebehu schizofrénie (Gorman, 2006) a majú odlišnú prognostickú hodnotu pre riziko suicídie (Addington, 2009; Edwards, 2009; Dóci a Shahpessand, 2001).

Vedú sa diskusie, či sú vyvolané antipsychotickou liečbou. Tieto teórie podporuje hlavne výskyt extrapyramídového syndrómu (Kapur, 2003). Doposiaľ neboli otázky zodpovedané a stávajú sa neustálou výzvou pri hodnotení a následnej optimálnej liečbe (Majadas, 2011).

II. psychiatrická klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a UNLP, Košice
Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Slávka Dubinská, II. psychiatrická klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a UNLP, Rastislavova 43, 041 90 Košice

2. Neuroleptická dysfória

2.1. Nomenklatúra a história

Slovo dysfória je odvodené od dvoch gréckych slabík dys (ťažký, zlý) a phoria (znášať). Mercier definuje dysfóriu ako „úbohosť v rozličných stupňoch“ a opisuje ju ako najčastejšiu a najrozšírenejšiu poruchu mysle (Voruganti, 2004). Termín sa používal v európskej literatúre a v psychopatológii hlavne v 70. rokoch. Označoval nepríjemnú zmes emócií, ako pocity moróznosti, iritability, hostility, nedôverčivosti a neistoty. V 80. rokoch sa objavili definície ako diskontinentný, hundravý. Objavili sa presnejšie pojmy ako depresia, poníženosť, poruchy afektov. Do americkej literatúry sa dostal tento pojem až v 80. rokoch a nedokázali sa doposiaľ zjednotiť názory na jeho presnú deficienciu. Dysfória sa chápe ako niečo rovné smútku, opak eufórie. Až konsenzus psychiatrov na APA 1984 opísal termín ako „zmes nepríjemných pocitov“ (Awad, 2005).

Dysforické pocity indukované liekmi alebo inak súvisiace s chorobou sú prítomné pri veľkom množstve neuropsychiatrických ochorení a termín dysfória sa vyskytuje v rozličných klinických symptómoch ako senilná dysfória, dysforická mánia alebo luteálna fáza dysforickej poruchy. Paroxyzmálne dysforické štádiá sú opisované pri manifestácii temporálnej epilepsie a rôznych porúch osobnosti.

Najčastejšie sa dysfória dáva do súvislosti s užívaním antipsychotickej liečby ako jej jatrogénny dôsledok. Prejavuje sa ako sťažnosti na intoleranciu liečby, averziu voči lieku, odmietanie liečby až celková nonadherencia.

2.2. Koncept neuroleptickej dysfórie

Nepríjemný subjektívny pocit indukovaný užívaním antipsychotík/neuroleptík viedol často k nedôvere voči týmto liekom. Prvýkrát ho identifikovali pri užívaní chlorpromazínu už v 50. rokoch. Tento fenomén označovali najprv opisne ako nežiaduce účinky správania, psychotoxická, behaviorálna toxicita, syndróm neuroleptikami navodeného deficitu, ale mal aj iné označenia:

- neuroleptická dysfória,
- akinetická depresia, subjektívne extrapyramídové nežiaduce účinky,
- neuroleptický syndróm úzkosti a separácie,
- neuroleptikami vyvolaná psychická indifrentnosť.

Zahŕňali psychické, behaviorálne a mentálne nežiaduce účinky, ktoré sa mali dať odlišiť od somatických a neurologických. Niektoré tieto účinky nadhodnocovali a započítavali aj zriedkavé paradoxné zhoršovanie priebehu psychózy, viditeľné počas počiatočného užívania antipsychotík, napr. fenothiazínom vyvolaná dekompenzácia (Collins, 1996).

Iné koncepty brali do úvahy širšie súvislosti a opisovali nielen afektívne, ale aj kognitívne a postojoyé aspekty dysfórie.

Termín neuroleptická dysfória, neuroleptická úzkosť a neuroleptická anhedonia sa už zaraďovali medzi afektívne poruchy. Bolo však potrebné zobrať do úvahy hlavne „motivačné“ a kognitívne ťažkosti, ktoré pacienti vyjadrovali. Do konceptu sa začali zahŕňať rôzne subjektívne nežiaduce

účinky antipsychotík, ako mierna akinézia alebo subklinické formy akatízie.

Množstvo existujúcich nejasností v koncepte neuroleptickej dysfórie doposiaľ stále vedie k nekonzistentnosti používania tohto termínu, rozdielnym postojom a v konečnom dôsledku aj neadekvátnej liečbe (Awad, 2005).

2.3. Definícia a klinická charakteristika

Existujú tri potenciálne zdroje subjektívneho distresu pri psychóze:

- Úzkosť, strach a depresia spojené s pozitívnymi a negatívnymi symptómami.
- Pocity dyskomfortu vyplývajúce z nežiaducich účinkov ako sú zvýšená rigidita, tremor a akatízia.
- Vážne obavy z nedostatku pociťovania radosti pri užívaní antipsychotík.

Všetky tieto prejavy však vyplývajú len zo subjektívneho hodnotenia a zatiaľ nemožno na ich základe stanoviť presnú diagnózu, preto tu vyvstala veľká diskusia o presných diagnostických kritériách.

V 70. rokoch sa objavili prvé pokusy stanoviť presnú definíciu a vychádzali z premisy „behaviorálnej toxicity“ charakterizovanej takým psychofarmakologickým pôsobením, ktoré vyvoláva podstatné zmeny v správaní a fungovaní prostredníctvom alterácie perceptorálnych a kognitívnych funkcií, psychomotorických prejavov alebo intrapsychických procesov jedinca, kedy interferujú alebo limitujú jeho kapacitu fungovania a ohrozujú je fyzický wellbeing (Voruganti, 2001).

V nasledujúcich rokoch sa hodnotenie pacienta stalo podstatným v globálnom hodnotení a identifikácii dysfórie. Všeobecne sa pokladali za dysforických tí pacienti, ktorí sa pravidelne sťažovali na nežiaduce účinky lieku, cítili sa zle, alebo sa neustále dožadovali zníženia dávky či prerušenia liečby (Awad, 2004).

V 90. rokoch definovali neuroleptickú dysfóriu ako „všeobecný pocit nepohody, ktorý má pacient pri liečbe antipsychotikami“. Vznikol konsenzus v tom, že:

- Neuroleptická dysfória je subjektívny pocit neakceptovania „dyslike“ antipsychotík, psychiatier nemusí spozorovať žiadne vonkajšie prejavy distresu a spolieha sa len na odpovede pacienta.
- Skúsenosť súvisí priamo s farmakologickými účinkami a vyskytuje sa aj v rámci terapeutických dávky, môže sa manifestovať už po jednotlivom užití antipsychotika.
- Všeobecná, individuálne pozorovateľná skúsenosť s liečbou, ktorá sa nedá kategorizovať ako poruchy nálady, kognitívnych funkcií a správania.

Na potvrdenie neuroleptickej dysfórie a ostatných konkomitantných fenoménov je stále potrebné naďalej viesť výskum a získavať nové vedomosti, aby došlo k ich zjednoteniu.

V súčasnosti sa pozornosť sústreďuje na akatíziu, parkinsonské symptómy, afektívne poruchy stredné a ťažké, vyskytujúce sa počas psychotickej epizódy a antipsychotickej terapie a ich odlišenie od syndrómu demoralizácie, pseudodepresie a postpsychotickej depresie (Addams, 2009, Ohno, 2010).

2.4. Prevalencia a podmienajúce faktory

Dysforické reakcie sa opisujú počas rôznych klinických podmienok a ich prevalencia je medzi 5 až 40 %. Rôzne variácie výskytu sa spájajú s viacerými faktormi.

Faktory súvisiace s liečbou. Dysfória bola pozorovaná častejšie pri tzv. viacpotentných antipsychotikách ako haloperidol, teda pri liekoch s predominantným D2 blokujúcim efektom, vysokými dávkami a ďalšími neurologickými príznakmi ako akinézia a akatízia.

Faktory súvisiace s chorobou. Podskupina pacientov s neparanoidným typom schizofrénie, s miernejším psychopatologickým skóre pri baseline, pacienti s nízkou hladinou homovanilínovej kyseliny v moči, alebo tí, u ktorých sa prejavil len malý terapeutický efekt v prvých týždňoch liečby, sú omnoho náchylnejší na vznik dysfórie. Pacientov vek a dĺžka neliečenej psychózy nemajú väčšiu úlohu pri subjektívnej odpovedi.

Osobnostné faktory. Extrovertovaný typ osobnosti a podráždenie autonómneho systému, ktoré sa prejaví zvýšenou frekvenciou pulzu v prvých dvoch týždňoch liečby, tak isto významne súvisí so vznikom dysforických reakcií.

Enviromentálne faktory. Aj experimentálne zvieratá vykazujú dysforické reakcie, ktoré pozorujeme ako emocionálnu defekáciu. Tie súvisia so zvýšeným podráždením a líšia sa od bežného správania zvierat v ich domácom prostredí. Dospelí sa však neskúmal klinický význam týchto pozorovaní.

2.5. Čo spôsobuje neuroleptickú dysfóriu?

Nálepka neuroleptickej dysfórie nesie v sebe tvrdenie, že nežiaduce skúsenosti nevyhnutne musia súvisieť s neuroleptickou liečbou, čo sa považuje za kauzálne spojenie. Teoreticky existujú 3 možné mechanizmy, ktoré vysvetľujú dynamiku neuroleptickej dysfórie:

Model sústredený na liečbu - považuje neuroleptiká za výlučne zodpovedné za jej vznik. Dôkazy na podporu tejto teórie pochádzajú z množstva rôznych techník, vrátane experimentálnych štúdií o správach a sebahodnotení od pacientov, z klinických štúdií, epidemiologických dát a experimentálnych prác na zvieratách. Niektorí výskumníci dokonca tvrdia, že výskyt afektívnych výkyvov dramaticky narástol práve po uvedení modernej antipsychotickej liečby.

Model choroby, ktorý vychádza z toho, že dysfória je integrálnou časťou samého chorobného schizofrénneho procesu a antipsychotická liečba je len jej približným nástrojom na vypuknutie latentných afektívnych zmien. Vychádza z biologického modelu schizofrénie na základe dopamínovej teórie a hedonickej homeostatickej dysregulácie. Ale záznamy o výskyte neuroleptickej dysfórie aj pri nepsychotických ochoreniach liečených antipsychotikami tento fenomén nepotvrdzujú.

Interakčný model zdôrazňuje význam vulnerability pacienta i neuroleptickej liečby v procese manifestácie neuroleptickej dysfórie. Hoci úloha antipsychotickej liečby pri spôsobení dysfórie bola adekvátne skúmaná, výsledky sú zatiaľ veľmi rozporuplné a kontroverzné. Stále viac sa zdôrazňuje význam individuálnych neurobiologických odlišností pacientov.

2.6. Psychodynamické aspekty

Psychodynamické aspekty prvýkrát opísal v 60. rokoch Sarwer-Froner. Postoj pacienta k liečbe sa v jeho vysvetleniach považuje za kruciálny. Tvrdí, že terapeutický efekt neuroleptík závisí od spôsobu, ako pacient integruje psychofarmakologický profil lieku do svojej celkovej situácie. Chemicky odstráni alebo interferuje aktivity pacienta a použije ich ako ochranu proti nevedomým konfliktom. Pacienti, ktorí prijmu liečbu od začiatku, ju potom znášajú veľmi dobre. Tí, ktorí liek prijímajú ako zlý, sú náchylnejší na nežiaduce a paradoxné reakcie. Tieto ich hodnotenia prijímajú aj ostatní pacienti, vzniká efekt echa a vytvára sa všeobecný konsenzus medzi dysforickými respondérmi na základe interakcie s „psychotickým ekvilibriom“.

2.7. Patofyziológia neuroleptickej dysfórie

V posledných 25 rokoch sa základný vedecký výskum orientoval viac na neurobiologické mechanizmy zahŕňajúce efekt radosti i dysforické reakcie pri rôznych psychotropných liekoch. S rozvojom neurozobrazovacích metód a molekulevej genetiky sa opäť diskutuje o mediačných mechanizmoch.

2.7.1. Neuroanatomické aspekty

Neuroanatomické aspekty stále vychádzajú z biologickej podstaty systému odmeny ako sprostredkovateľa subjektívnej odpovede na lieky. Na jej základe dôjde buď k závislosti od lieku alebo k averzii k nemu. Za zásadné sa považujú mediálne štruktúry predného mozgu a ich spojenie s ventrálnou tegmentálnou areou a ďalej s bázou predného mozgu. Neurálny substrát pre systém odmeňovania a radosti sa tvorí v dopamínovom systéme v mezokortikolimbickej časti mozgu.

Kľúčové komponenty mozgu:

- Ventrálna tegmentálna area – miesto dopaminergických buniek (mezelencefálny dopamín).
- Báza predného mozgu – nucleus accumbens, tuberculum olfactorium.
- Frontálny kortex.
- Amygdala.
- Stredná časť predného mozgu.

Nucleus accumbens má 2 časti: centrálnu striatálnu časť a limbickú šchránku, ktorá je bohatá na dopaminergické neuróny. Neuroleptiká využívajú pôsobenie na obe časti, atypické účinkujú predominantne na jadrovej časti a produkujú neurotensin, potvrdený Fos imunoreaktívnymi štúdiami.

2.7.2. Neurozobrazovacie metódy

Súčasný výskum sleduje 2 línie experimentálnych prístupov:

1. Manipuláciou dopamínu v nigrostriatálnej oblasti – vyvolaním deplécie pomocou paraamino-tyrozinu (AMPT).
2. Sledovaním okupácie dopamínových receptorov pri užívaní nových i starých antipsychotík.

Vorugantimu (2001) sa podarilo vyvolať cielene dysforické reakcie aj u jedincov, ktorí neužívali žiadnu liečbu manipuláciou dopamínovej aktivity v komplexe striatum - nc. accumbens a potvrdiť tak priamu spojitosť dysfórie s väz-

bovosťou na receptory. Výsledky tiež demonštrovali individuálnu variabilitu dopamínovej aktivity v nigrostriatálnom komplexe, kedy sa vôbec po prvýkrát potvrdilo, že nie u každého pacienta dôjde k rozvoju dysfórie. V štúdiu s AMPT sa vulnerabilnými stali tí s nízkou bazálnou hladinou dopamínu, ktorí užívali silné D2-antagonisty.

Deplécia dopamínu súvisí aj s kaskádou symptómov afektívnych, kognitívnych, psychologických i motorických. Tieto sa môžu vyskytnúť už do niekoľkých hodín.

Ďalšia línia použila PET štúdie na meranie relatívnej okupancie dopamínových receptorov. Zatiaľ najpreskúmanejší sú pacienti liečení risperidonom a olanzapínom (Ruhmann, 2007, Bobes, 2003). Čím vyššia je okupancia receptorov, tým vyšší je výskyt dysforických reakcií.

Nové štúdie sledujúce dynamický proces blokády receptorov potvrdzujú čoraz väčší význam aj D4-receptorov, ako aj komodulačný efekt sérotonínu, acetylcholínu a noradrenalínu na dopamínergický systém (Lafuente, 2008).

2.7.3. Neurochemické aspekty

Aj tieto vychádzajú zo základného predpokladu, že hlavnú úlohu tu má dopamín a jeho regulácia pri pocitoch radosti. Zvýšená dopamínová aktivita v mezolimbickom systéme je spojená so zážitkom radosti, kým znížená dopamínergická aktivita je spojená s nepríjemnými a dysforickými pocitmi.

Moderné zobrazovacie metódy, špeciálne na poli receptorovej kvantifikácie, vyvíjajú snahu priamo vizualizovať dynamiku synáps a hľadať priame koreláty s klinickými udalosťami. Tieto štúdie našli priame spojenie medzi väzbovým potenciálom kortikálnych D2-receptorov a depresívnymi reakciami. Pri cieleňom výskume sa našla súvislosť medzi dysrupciou katecholamínergických funkcií a dysfóriou a podávaním AMPT. Štúdia tiež odhalila inverzný vzťah medzi preexistujúcou striatálnou dopamínovou aktivitou a dysforickými reakciami. Tí, u ktorých sa preukázala znížená dopamínová aktivita už pred začatím užívania antipsychotík alebo AMPT, vykazovali závažnejšie dysforické reakcie, znižovali hedonickú kapacitu a narušali závažnejšie fyzické funkcie.

2.7.4. Farmakogenetické aspekty

Posledný výskum poukazuje aj na to, že nielen receptorový profil antipsychotika a jeho blokáda dopamínu majú dôležitú úlohu pri vzniku dysfórie. Výrazný vplyv má aj vnútorná vulnerabilita jedinca. Opisujú sa intra- a interindividuálne odlišnosti neurotransmisie a uplatňuje sa princíp individuálnej predispozície (Baltieri, 2009).

Úloha genetických faktorov, variácie transportérových génov podmieňujú charakter a kolísanie subjektívnych odpovedí na liečbu. Je jasné, že sekvenčné rozlíšenie týchto génov by mohlo diktovať neurochemickú jedinečnosť a predispozíciu na hedonickú dysreguláciu. Genetický výskum potvrdil spoločný polymorfizmus zahŕňajúci dopamínový receptor D4 (DRD4), dopamínový transportér (DAT), promotórsku oblasť sérotonínových receptorov (5HTTLPR), katechol-o-metyltransferáza (COMT) tiež prispieva k variabilite zmien dopamínergickej aktivity a ovplyvňuje aj osobnostné charakteristiky (Lafuente, 2008).

Deficit D3- a D4-receptorov u knokautovaných myší odhalil znížené úzkostné reakcie a zníženú lokomotorickú supersenzitivitu na etanol, kokain a metamfetamín a poskytol tak zatiaľ nepriamy dôkaz o význame genetických faktorov pri subjektívnych odpovediach na liečbu (Lee, 2009).

2.8. Neuroleptická dysfória a klinické štúdie

Súčasný výskum je zatiaľ stále nepostačujúci, chýba veľké množstvo dát, výsledky sú doposiaľ nekonzistentné a stále vychádzajú z prvých štúdií v 70. rokoch, a to charakterom nekontrolovaných a všeobecne opisných.

Singh a Minth už r. 1973 uviedli výsledky výskytu dysfórie pri 6-mesačnom sledovaní dynamiky a kinetiky terapie haloperidolom. Pravdepodobne išlo o vôbec prvú štúdiu zaoberajúcu sa výskytom depresívnych reakcií u schizofrenikov. Jej výsledky sa však ukázali ako dosť nepriaznivé pre dobré klinické vyústenie.

V ďalšej štúdiu v akútnej fáze schizofrenie sledovali pacientov, ktorí užívali chlorpromazín alebo haloperidol. Až u 44 % pacientov sa objavili dysforické reakcie a súviseli s typom medikácie, ale aj formy extrapyramidových symptómov. Potvrdila sa aj prediktívna hodnota dysforickej reakcie.

Van Puten (1984) v ďalších štúdiách s chlorpromazínom zistil asi 40 % výskyt dysfórie a všimol si, že táto viedla k ďalšiemu odmietaniu liečby, zhoršenej kompliance a ovplyvňovala celkovú prognózu a vyústenie ochorenia.

Štúdie v 80. rokoch sa sústredili na vzťah dysfórie a nonkompliancie s liečbou, potvrdili výsledky prvých dát a zistili, že dysfória súvisí aj s typom liečby.

Zhoršenú komplianciu i slovné sebahodnotenia pri liečbe bolo potrebné objektivizovať, a tak začali vznikať prvé dotazníky hodnotiace negatívne subjektívne odpovede. Prvým validizovaným dotazníkom sa stal Drug Attitude Inventory (DAI): Súbor hodnotiacich postojov k užívaniu liekov. Začala sa postupne sledovať kvalita života, spokojnosť s liečbou, možný vplyv antipsychotickej liečby na suicidálne správanie. Mnohé štúdie poukázali na neuroleptickú dysfóriu - ako na možné chýbajúce spojenie v komorbidite medzi schizofreniou a závislosťou od rôznych substancií. Mnohé štúdie sa bazálne orientovali na hľadanie korelácie medzi jednotlivými subškálami PANSS a jeho celkovým skóre. Negatívna korelácia sa potvrdila medzi pozitívnou subškálou, všeobecnou subškálou a celkovým skóre. Najvýznamnejšou však bola negatívna korelácia medzi výskytom neuroleptickej dysfórie a položkami depresie a náhladu.

2.9. Meranie neuroleptickej dysfórie

Počas dlhých rokov existovalo množstvo rôznych pokusov, ako zhodnotiť a zmerať, či presnejšie kvantifikovať, subjektívne výpovede pri hodnotení odpovede na neuroleptickú liečbu. Využívali sa rôzne škály na hodnotenie dysfórie, ktoré sa rôznili v účele, dĺžke, obsahu, časovom ohraničení i samotným spôsobom administrácie. Väčšina škál zostala pomerne krátka, odpovede v nich sa snažia dávať pacienti, čo pomáha pri senzitívnejšom hodnotení drobných rozličností a subjektívnych pocitov pri odpovedi na liečbu.

Existujú škály, ktoré sa priamo sústreďujú len na subjektívny efekt lieku, zvlášť ihneď po jednorazovom podaní, sú to škály Addiction Research Center -ARCI od autora Haer-

tzena (1965) a Profile of Mood States – POMS od Mc Naira (1992).

Na dlhodobé dôsledky podávania, postojte voči terapii, adherenciu k liečbu a psychosociálne fungovanie sú zamerané 3 hlavné škály:

- Drug Attitude Inventory – DAI od Awada (1993).
- Rating of Medication Influences – ROMI od Weidena (1994).
- Personal Evaluation of Transitions in Treatment- PE-TiT od Vorugantiho a Awada (2002).

Vyprofilovali sa ďalšie bližšie špecifikované škály zamerané na liečbu len neuroleptikami a na selektované položky ako skrátená forma z existujúcej škály BPRS:

- Subjective Wellbeing on Neuroleptic Medication - SWN od Nabera (2002).
- Dysphoric Responses Index – DRI od Singha a Kaya (1978).

Stále veľké množstvo štúdií využíva aj vizuálne analógové škály VAS kvôli ich jemnej validite. Aj po 30 rokoch výskumu je stále najvyužívanejšou metódou populárna technika jednoduchej, priamej a presne ohraničenej otázky, na ktorú sú možné len 2 odpovede: „Páči sa mi to, som spokojný“ alebo „Nepáči sa mi to, nie som spokojný“. Takéto hodnotenie potom považuje dysfóriu za akúsi statickú odpoveď a nedokáže viac rozlíšiť jemné zmeny pacientových skúseností (tab. 1).

Tabuľka 1. Merania neuroleptickej dysfórie podľa škály ND (Van Putten a May, 1978, podľa Weidna, 1994).

Výhody	Nevýhody	Odporúčania
1. najglobálnejšia metóda, používa sa aj počas akútnej fázy ochorenia (napr. pri prijatí na hospitalizáciu)	1. veľmi málo špecifických informácií	1. ND pravdepodobne najprístupnejšia škála na pacientovo subjektívne hodnotenie v akútnom štádiu
2. vyžaduje minimum času „rater“	2. najčastejšie u akútnych pacientov, málo testovaná užitočnosť pre ambulantných pacientov	2. najužitočnejšia pri meraní globálnej odpovede na liečbu, nešpecifická pre dysforické a nondysforické odpovede
3. vyžaduje minimálny čas „rater“ tréningu	3. jednotlivé položky príliš širokospektrálne, ťažko odseparovať dysfóriu od ostatných NÚ	

2.10. Neuroleptická dysfória a antipsychotiká 2. generácie

Akcelerovaný rozvoj vývoja nových liekov za posledné 3 dekády viedol k zavedeniu antipsychotík, ktoré ukázali nový model pôsobenia a mechanizmu účinku ako antipsychotiká prvej generácie. Hoci na prvý pohľad sa zdali ako ekvivalentné, nové lieky ukázali vyššiu účinnosť a boli lepšie tolerované. Vykazovali priaznivejší profil nežiaducich účinkov. Ich pravidelnejšie používanie potvrdilo menšiu závažnosť a výskyt extrapyramídových účinkov, ale aj nové metabolické a kar-

diovaskulárne nežiaduce účinky. Spolu so zavedením nových liekov sa vykonávali aj štúdie na výskyt neuroleptickej dysfórie. Len málo z nich potvrdilo menší výskyt dysfórie u druho-generačných antipsychotík. Tieto štúdie boli nekontrolované, krížové alebo dlhotrvajúce naturalistické. Nové hodnotenia z posledných 2 rokov ukazujú stále konzistentný trend v lepšej subjektívnej tolerabilite k neuroleptickej liečbe. Pri zhoršenej tolerabilite je však výskyt dysfórie podobný ako pri užívaní prvogeneračných antipsychotík. Preto sa zjednocuje idea o novom výskume, ktorý by sa sústredil na vzťah výskytu dysfórie k nežiaducim účinkom antipsychotickej liečby.

3. Je neuroleptická dysfória variantom extrapyramídového syndrómu?

Súčasný výskum vychádza z 2 predominantných tém:

- Štúdie s AMPT a neurovizuálne metódy potvrdzujú, že dopaminergická blokáda je zodpovedná za obe - dysfóriu i extrapyramídové symptómy.
- Klinické a neuroanatomické štúdie už dokážu lepšie rozlíšiť ich neurálny substrát a čas vzniku.

Tieto pozorovania pomáhajú pri diskusiách o tom, ako presne definovať jednotlivé pojmy. Zlepšujú úroveň vedeckej sofistikovanosti.

The Oxford English Dictionary definuje variant ako „formu alebo verziu niečoho odlišujúcu v niektorých aspektoch od iných foriem tej istej veci“. Neuroleptická dysfória by sa mala preto skôr považovať za samostatnú entitu, pretože EPS je už definovaný ako presný fenomén. Na druhej strane prejavy dysfórie zahŕňajú také príznaky ako poruchy motorického systému, akinéziu, rigiditu, tremor a dystóniu, že sa naozaj môže považovať za variant EPS. Primárne je však definovaná ako subjektívna alebo psychologická odpoveď spôsobená tou istou patofyziológiou – porušenou dopamínovou funkciou (Awad, 2004).

Táto otázka však ostáva aj naďalej otvorená a kontroverzná. Súčasný výskum jej venuje len veľmi malú pozornosť a stále neexistuje dostatočné množstvo dát, ktoré by aspoň čiastočne dokázali podať odpoveď. Skôr sa hovorí čoraz viac o vzájomnom prepojení patofyziológie neuroleptickej dysfórie a abúzu rôznych psychoaktívnych látok, ktoré predstavujú pravdepodobne ten istý chorobný proces (Awad, 2004).

Voruganti (2006) v hodnotiacej prehľadovej práci vychádza z predpokladu kritikov konceptu neuroleptickej dysfórie, ktorí ju považujú iba za psychologický nežiaduci účinok a trivializujú ich za variant EPS. Preto sa snaží vyjasniť tento vzťah. Preštudoval všetky dostupné klinické, intervenčné, neurovizuálne i základné vedecké poznatky za 10 rokov. Neuroleptickú dysfóriu ako variant EPS považuje za zjednodušený a špekulatívny koncept. Vychádza z poznania, že subjektívne negatívne odpovede sa vyskytujú do 4-6 hodín od užitia medikácie, kým akútna dystónia vzniká do 24 hodín a parkinsonizmus až po 5-7 dňoch. Za primárnu príčinu neuroleptickej dysfórie určuje porušenú dopamínovú funkciu v oblasti nucleus accumbens, kým vyvolanie EPS súvisí s blokádou D2-receptorov v nigrostriálnom systéme.

Odpoveď na otázku stále nie je jednoznačná, pretože doposiaľ sa realizovalo veľmi málo klinických i experimentálnych štúdií, sú medzi nimi obrovské časové rozdiely, iné technické možnosti a neskúma sa výskyt dysfórie aj za iných okolností než pri užívaní antipsychotík.

4. Neuroleptická dysfória v českej a slovenskej odbornej literatúre

Prehľad odbornej literatúry za posledných 30 rokov nepriinesol požadované odpovede na túto otázku. S rozvojom depotných antipsychotík v 80. rokoch zaznamenávali psychiatri vyšší výskyt nežiaducich účinkov v súvislosti s poruchami autonómneho nervového systému a rôznymi formami extrapyramídového syndrómu a zhoršenú kvalitu života. Prvé náznaky hľadania súvislosti kvality života a výskytu nežiaducich účinkov sa objavujú v sledovaniach prof. Švestku v 70. rokoch, a to pri užívaní flupenthixolu a perfenazínu (Švestka a spol., 1972, Švestka a Nahunek, 1980).

Existuje len jediná štúdia, ktorá priamo sledovala výskyt depresie a dysforických reakcií pri užívaní antipsychotík. V otvorenej štúdií sledovali 469 pacientov so schizofréniou, ktorí užívali profylakticky depotné alebo dlho účinkujúce antipsychotiká, flufenazín enantát a dekanoát, flupenthixol dekanoát, pimozid, thioridazín retard a klorotepín (Švestka a Nahunek, 1981). Priemerná dĺžka užívania lieku bola 157,4 dní. Liekmi navodené nežiaduce účinky sa vyskytli u 21,1 % pacientov. Štúdia skúmala aj súvislosť výskytu extrapyramídových nežiaducich účinkov a afektívnych reakcií. Dysforické reakcie vykazovalo 9,6 % pacientov, signifikantne menej častejšie pri aplikácii flupenthixolu dekanoát a thioridazín retard oproti ostatným preparátom, hlavne flufenazínom. Od začiatku liečby nevykázalo žiadne afektívne komponenty 84 % pacientov. R. 1980 sledovali psychiatri v Brne vzťah medzi výskytom extrapyramídových príznakov a vznikom tenzie, úzkosti a akinézie pri užívaní klotiapínu a perfenazínu. Výsledok však ovplyvňovala rôzna intenzita symptómov schizofrénie a potvrdila významnú intraindividuálnu variabilitu (Rodová, 1971).

V nasledujúcich rokoch sa téma neuroleptickej dysfórie vytratila zo sféry záujmu psychiatrov, vychádzala aj z celosvetového trendu a prepokladu, že nové antipsychotiká výskyt nežiaducich reakcií zminimalizujú a viac menej popiera celý koncept neuroleptickej dysfórie. Konkrétnej téme dysfórie sa venujú iba 2 prehľadové články z r. 2007 a 2011, ktoré sa zameriavajú na krátke priblíženie tejto témy výberom zo svetovej odbornej literatúry (Balážová, 2011; Racková a Janu, 2007).

Záver

Všeobecne sa téme dysfórie v odbornej literatúre venuje len málo pozornosti. Existuje veľa zdrojov hodnotiacich všeobecne kvalitu života pacientov so schizofréniou, znášanlivosť, či bezpečnosť liečby. Po prvých konceptoch z 50. a 60. rokov sa prvé konkrétnejšie pozorovania objavujú až koncom 90. rokov s nástupom nových atypických antipsychotík. Veľká časť výskumov pochádza od Awada a Vorugantiho, ktorí sa snažili detailnejšie preskúmať koncept neuroleptickej dysfórie v klinickej praxi a potvrdiť ho aj zobra-

zovacími metódami. V polovici tohto desaťročia však záujem o výskum dysfórie klesá a v posledných rokoch sa len málo autorov zaoberá konkrétnym výskytom dysfórie pri užívaní novších antipsychotík. Za posledných 5 rokov existujú len izolované údaje a začínajú sa realizovať prvé klinické štúdie s atypickými antipsychotikami s rôznym receptorovým profilom.

Zlá kompliance sa považuje za významný prediktívny faktor celkového výsledku a do veľkej miery ju ovplyvňujú znášanlivosť a celková tolerabilita liečby. Prvá skúsenosť s liekom ovplyvňuje afektívitu a celkové prežívanie, modifikuje pocit pohody.

Literatúra

- 1. Abi-Dargham A.:** Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc. Natl. Academy Sci. USA*, 2000, 97, s. 8104-8109.
- 2. Adams W., Ayton S., van den Buuse M.:** Serotonergic lesions of the dorsal hippocampus differentially modulate locomotor hyperactivity induced by drugs of abuse in rats: implications for schizozophernia. *Psychopharmacology*, 2009, 206, s. 665-676.
- 3. Addington D., Labelle A., Kulkarni J., Johnson G., Loebel A., Mandel F.:** A Comparison of Ziprasidone and Risperidone in the Long-Term Treatment of Schizophrenia: A 44-week, Double Blind, Continuation Study. *Can. J. Psychiatry*, 2009, 4(1), s. 46-54.
- 4. Agid O. et al.:** Delayed onset hypothesis of antipsychotic action - a hypothesis tested and rejected. *Arch. Gern. Psychiatry*, 2003, 60, s. 1228-1235.
- 5. Alvarez E., Bobes J., Gomez J., Sacristan J., Canas F. et al.:** Safety of olanzapine versus conventional antipsychotics in the treatment of patients with acute schizophrenia. A Naturalistic Study. *European Neuropsychopharmacology*, 2003, 13, s. 39-48.
- 6. Awad G., Voruganti L.:** New Antipsychotics, Compliance, Quality of Life, and Subjective Tolerability - Are Patients Better Off? *Can. J. Psychiatry*, 49, 2004, č. 5, s. 297-302.
- 7. Awad G., Voruganti L.:** Neuroleptic dysphoria : revisiting concept 50 years later. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2005, Suppl. 427, s. 6-13.
- 8. Awad G., Voruganti L., Heslegrave R.:** A conceptual model of quality of life in schizophrenia : Description and preliminary clinical validation. *Quality of Life Research*, 1997, 6, s. 21-26.
- 9. Balážová A.:** Význam subjektívneho prežívania liečby antipsychotikami pre účinnosť a bezpečnosť. *Česká a Slovenská psychiatrie*, 107, 2011, č. 3, s. 151-154.
- 10. Ballard M., Basso A., Gallagher K., Browman K. et al.:** The drug-induced helplessness test: an animal assay for assessing behavioral despair in response to neuroleptic treatment. *Psychopharmacology*, 2007, 190, s. 1-11.
- 11. Barrett R., Caul W., Smith R.:** Withdrawal, tolerance, and sensitization to dopamine mediated interoceptive cues

- in rats trained on a three-lever drug-discrimination task. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, 2005, 81, s. 1-8.
- 12. Baltieri D., Guerra De Andrade A.:** Schizophrenia Modifying the Expression of Gender Identity Disorder. *J. Sex. Med.*, 2009, 6, s. 1185-1188.
- 13. Benaliouad F., Kapur S., Rompre P.:** Blockade of 5-HT_{2a} Receptors Reduces Haloperidol-Induced Attenuation of Reward. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32, s. 551-561.
- 14. Bender S., Grohmann R., Engel R. et al.:** Severe Adverse Drug Reactions in Psychiatric Inpatients Treated with Neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*, 2004, 37, Suppl.1, s. 46-53.
- 15. Berardi D., Giannelli A., Barnes T.R.:** Clinical correlates of akathisia in acute psychiatric inpatient. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2000, 15(4), s. 215-219.
- 16. Berardi D., Giannelli A., Biscione R., Ferrari G.:** Extrapyramidal Symptoms and Residual Psychopathology with Low-Dose Neuroleptics. *Human Psychopharmacology Clin. Exp.*, 2000, 15, s. 79-85.
- 17. Bobes J., Gibert J., Ciudad A. et al.:** Safety and effectiveness of olanzapine versus conventional antipsychotics in the acute treatment of first-episode schizophrenic inpatients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2003, 27, s. 473-481.
- 18. Caligiuri M., Teulings H., Dean Ch. et al.:** Handwriting movement analysis for monitoring drug-induced motor side effects in schizophrenia patients treated with risperidone. *Human Movement Science*, 2009, 28, s. 633-642.
- 19. Chengappa K., Goldstein J., Greenwood M. et al.:** A Post Hoc Analysis of the Impact of Hospitality and Agitation of Quetiapine and Haloperidol Among Patients with Schizophrenia. *Clinical Therapeutics*, 125, 2003, č. 2, s. 530-541.
- 20. Chemerinski E., Bowie Ch., Anderson H., Harvey P.:** Depression in Schizophrenia: Methodological Artifact or Distinct Feature of the Illness? *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2008, 20(4), s. 431-440.
- 21. Collins A., Remington G., Coulter K., Birkett K.:** Depression in Schizophrenia: A Comparison of Three Measures. *Schizophrenia Research*, 1996, 20, s. 205-209.
- 22. Dóci I., Kovářová M.:** Amisulprid (Solian) zvyšuje kvalitu života u pacientov so schizofréniou. In: Podpora zdravia, prevencia a hygiena v teórii a praxi – III. Martin: Univerzita Komenského Bratislava, Jesseniova lekárska fakulta Martin, 2004.
- 23. Dóci I., Shahpesandy H.M.:** Klopazín v liečbe schizofrenikov, ktorí zneužívajú alkohol a drogy. In: *Alkoholizmus a drogové závislosti (Protialkoholický obzor)*, 36, 2001, č. 4-5, s. 249-253.
- 24. Dollfuss S., Ribeire J.M., Petit M.:** Objective and Subjective Extrapyramidal Side Effects on Schizophrenia: Their Relationship with Negative and Depressive Symptoms. *Psychopathology*, 2000, 33, s. 125-130.
- 25. DeBattista C., DeBattista K.:** Safety Considerations of the Use of Second Generation Antipsychotics in the Treatment of major Depression: Extrapyramidal and Metabolic Side Effects. *Curr. Drug Saf.*, 2010, 5(3), s. 263-266.
- 26. DeHaan L., Lavalaye J., Linszen D., Dingemans P.M. et al.:** Subjective Experience and Striatal Dopamine D2 Receptors Occupancy in Patients with Recent Onset of Schizophrenia Treated with Olanzapine or Risperidone. *Am. Psychiatry*, 2000, 157, s. 1019-1020.
- 27. Edwards S., Smith Ch.:** Tolerability of Typical Antipsychotics in the Treatment of Adults with Schizophrenia or Bipolar Disorder: A Mixed Treatment Comparison of Randomized Controlled Trials. *Clinical Therapeutics*, 31, 2009, s. 1345-1359.
- 28. Gao K., Kemp D., Ganocy S. et al.:** Antipsychotic-induced Extrapyramidal Side Effects in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *J. of Clin. Psychopharmacol.*, 28, 2008, č. 2, s. 203-209.
- 29. Gebhardt S., Hartling F., Hanke M. et al.:** Relations between movement disorders and psychopathology under predominantly atypical antipsychotic treatment in adolescent patients with schizophrenia. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2008, s. 44-53.
- 30. Gerlach J.:** Improving Outcome in Schizophrenia: The Potential Importance of EPS and Neuroleptic Dysphoria. *Annals of Clinical Psychiatry*, 14, 2002, č. 1, s. 47-57.
- 31. Gorman J.:** Gender Differences in Depression and Response to Psychotropic Medication. *Gender Medicine*, 3, 2006, č. 2, s. 93-109.
- 32. Haber S.N.:** The primate basal ganglia : parallel and integrative networks. *J. Chem. Neuroanatomy*, 2003, 26, s. 317-330.
- 33. Hamer S., Haddad P.M.:** Adverse effects of antipsychotics as outcome measures. *Br. J. Psychiatry, Suppl.*, 2007, 50, s. 64-70.
- 34. Heinz A., Schmidt L., Reischies F.:** Anhedonia in Schizophrenic, Depressed or Alcohol-Dependent Patients – Neurobiological Correlates. *Pharmacopsychiat.*, 1994, 27, s. 7-10.
- 35. Jibbson M., Tandon R.:** New atypical antipsychotic medications. *Journal of Psychiatric Research*, 1998, 32, s. 215-228.
- 36. Kapur S., Mamo D.:** Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2003, 27, s. 1081-1090.
- 37. Kapur S.:** How antipsychotics become anti-„psychotic“ - from dopamine to salience to psychosis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25, 2004, č. 8, s. 402-406.
- 38. Kilzieh N., Wood A., Erdmann J., Raskind M.:** Depression in Kraepelinian Schizophrenia. *Official Journal of the American Psychopathological Association*, 44, 2003, č. 1, s. 1-6.
- 39. Kim J., Jin Y.H., Kang U.G., Ahn Y.M., Ha K.S., Kim Y.S.:** Neuroleptic-Induced Acute and Chronic Akathisia: A Clinical Comparison. *Movement Disorders*, 20, 2005, č. 12, s. 1667-1670.

- 40. Krausz M., Moritz S.H., Naber D., Lambert M., Andresen B.:** Neuroleptic – Induced extrapyramidal symptoms are accompanied by cognitive dysfunction in schizophrenia. *Eur. Psychiatry*, 14, 1999, s. 84-88.
- 41. Kruger S., Hahner A., Thiem C., Hummel T.:** Neuroleptic – Induced parkinsonism is associated with olfactory dysfunction. *J. Neurol.*, 2008, 255, s. 1574-1579.
- 42. Lafuante A., Bernardo M., Mas S. et al.:** Polymorphism of dopamine D2 receptors and dopamine degradation enzyme (COMT G158A,A_278G) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Research*, 2008, 161, s. 131-141.
- 43. Lee H.Y., Kim D.J., Lee H.J., Choi J.E., Kim Y.K.:** No association of serotonin transporters polymorphism with characteristics and treatment response to atypical agents in schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2009, 33, s. 276-280.
- 44. Maggini C., Rabballo A.:** Exploring depression in schizophrenia. *European Psychiatry*, 2006, 21, s. 227-232.
- 45. Majadas S., Olivares J., Galan J., Diez T.:** Prevalence of depression and its relationship with other clinical characteristics in a sample of patients with stable schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 2011. Article in Press.
- 46. Mizrahi R., Rusjan P., Agid O. et al.:** Adverse Subjective Experience with Antipsychotics and Its Relationship to Striatal and Extrastriatal D2 Receptors : a PET Study in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2007, 164, s. 630-637.
- 47. Monfils M., Teskey G.C.:** Induction of Long-Term Depression Is Associated with Decreased Dendritic Length and Spine Density in Layers III and V of Sensorimotor Neocortex. *Synapse*, 2004, 53, s. 114-121.
- 48. Mullholland C., Cooper S.:** The Symptom of depression in schizophrenia and its management. *Psychiatric Treatment*, 6, 2000, s. 169-177.
- 49. Muller M.:** Gender-specific associations of depression with positive and negative symptoms in acute schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2007, 31, s. 1095-1100.
- 50. Muller M., Kienzle B., Dahmen N.:** Depression, emotional blunting, and akinesia in schizophrenia. *Eur. J. Health Econom.*, 2002, 3, s. 99-103.
- 51. Murawiec S.:** Relationship between positive or negative early subjective responses to antipsychotics and demographic and clinical variables in the group of patients with schizophrenia. *Psychiatr. Pol.*, 2005, 39(6), s. 1185-1198.
- 52. Naber D., Karow A., Lambert M.:** Subjective well-being under neuroleptic treatment and its relevance for compliance. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2005, 111(Suppl. 427), s. 29-34.
- 53. Naber D., Moritz S., Lambert M. et al.:** Improvement of schizophrenic patients subjective wellbeing under atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research*, 2001, 50, s. 79-88.
- 54. Naber D., Riedel M., Klimke A. et al.:** Randomized double. blind comparison of olanzapine and clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients in schizophrenia. *Acta Psych. Scand.*, 2005, 111, s. 106-115.
- 55. Ohno Y.:** Therapeutic Role of 5-HT1A Receptors in the Treatment of Schizophrenia and Parkinson s Disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 2011, 17, s. 58-65.
- 56. Perkins D.:** Predictors of Noncompliance in Patients with Schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 63, 2002, č. 12, s. 1121-1128.
- 57. Phelps J.:** Agitated dysphoria after late – onset loss of response to antidepressants : A case report. *J. of Affective Disorders*, 2005, 86, s. 277-280.
- 58. Racková S., Janu L.:** Proč také pacienti nechťejí antipsychotika? *Psychiatria pre prax*, 2007, 4, s. 166-168.
- 59. Richards M., Touchon J., Ledesert B., Ritchie K.:** Mild extrapyramidal signs and functional impairment in aging. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2002, 17, s. 150-153.
- 60. Ritsner M., Pereoroyzen G., Ilan H., Gibel A.:** Subjective Response to Antipsychotics of Schizophrenia Patients Treated in Routine Clinical Practise. A Naturalistic Comparative Study. *J. Clin. Psychopharmacology*, 2002, 24, s. 245-254.
- 61. Ritsner M., Ponizovsky A., Endicott J. et al.:** The impact of side –effects of antipsychotic agents on life satisfaction of schizophrenia patients: a naturalistic study. *European Psychopharmacology*, 2002, 12, s. 31-38.
- 62. Rodová A., Nahunek K., Švestka J.:** Comparison of the therapeutic results of clothiapin and perphenazine in schizophrenia. *Activitas Nervosa Superior*, 1971, 13(3), s. 171-173.
- 63. Ruhrmann S., Kissling W., Lesch O.M. et al.:** Efficacy of flupenthixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2007, 31, s. 1012-1022.
- 64. Schimmelmann B., Schacht M., Perro C., Lambert M.:** Die initial dysphorische Reaktion (IDR) auf die Ersteinnahme von Neuroleptika. *Nervenarzt*, 2004, 75, s. 36-43.
- 65. Scholten M.R., Selten J.P.:** Suicidal Ideation and Suicide Attempts after Starting on Aripiprazole , a New Antipsychotic Drug. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 2005, 149(41), s. 2296-2298.
- 66. Schwartz T., Stahl S.:** Treatment Strategies for Dosing the Second Generation Antipsychotics. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 2011, 17, s. 110-117.
- 67. Serreti A., Mandelli L., Lattuada E. et al.:** Depressive syndrome in major psychoses: a study on 1351 subjects. *Psychiatry Res.*, 2004, 127, s. 85-99.
- 68. Shioriori T., Zhinada K., Kuwabara H., Someya T.:** Early prodromal symptoms and diagnosis before first psychotic episode in 219 inpatients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2007, 61, s. 348-354.
- 69. Švestka J., Nahunek K., Češková E., Rišánek R.:** Longterm controlled comparison of injection oxyprothepin and fluphenazine decanoates in psychosis in remission. *Activitas Nervosa Superior*, 22, 1980, č. 3, s. 157-158.

- 70. Švestka J., Nahunek K.:** Results and experience from long-term treatment with depot neuroleptics in schizophrenic patients. *Activitas Nervosa Superior*, 23, 1981, č. 3, s. 249-251.
- 71. Švestka J., Nahunek K.:** Flupenthixol depot in the maintenance treatment of psychoses. *Activitas Nervosa Superior*, 14, 1972, č. 2, s. 94-95.
- 72. Taira M., Hashimoto T., Takamatsu M., Maida K.:** Subjective response to neuroleptics: The effect of a questionnaire about neuroleptic side effects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2006, 30, s. 1139-1142.
- 73. Tandon R.:** Quetiapine has a direct effect on the negative symptoms of schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 2004, 19, s. 559-563.
- 74. Tandon R.:** Safety and Tolerability: How Do New Generation Atypical Antipsychotics Compare? *Psychiatric Quarterly*, 73, 2002, č. 4, s. 297-311.
- 75. Tollefson G., Sanger T., Lu Y., Thieme M.:** Depressive Signs and Symptoms in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2010, 55, s. 250-258.
- 76. Van Putten T., May P.R., Marder S.R.:** Response to Antipsychotic Medication: The Doctors and the Consumers View. *Am. J. Psychiatry*, 1984, 141, s. 16-19.
- 77. Voruganti L., Awad A.G.:** Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology*, 2004, 171, s. 121-132.
- 78. Voruganti L., Awad A.G.:** Is Neuroleptic Dysphoria a Variant of Drug-Induced Extrapyramidal Side Effects? *Can. J. Psychiatry*, 49, 2004, č. 5, s. 285-289.
- 79. Voruganti L., Awad A.G.:** Subjective and behavioral consequences of striatal dopamine depletion in schizophrenia- Findings from an in vivo SPECT study. *Schizophrenia Research*, 2006, 88, s. 179-186.
- 80. Voruganti L., Coretese L., Oyewumi L. et al.:** Comparative evolution of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side – effect profile and impact on quality of life. *Schizophrenia Research*, 2000, 43, s. 135-145.
- 81. Voruganti L., Cortese L., Oyewumi L. et al.:** Switching from conventional to novel antipsychotic drugs : Results of a prospective naturalistic study. *Schizophrenia Research*, 2002, 57, s. 201-208.
- 82. Voruganti L., Slomka P., Zabel P., Costa G. et al.:** Subjective Effects of AMPT- induced Dopamine Depletion in Schizophrenia: Correlation between Dyphoric Responses and Striatal D2 Binding Ratios on SPECT Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 25, 2001, č. 5, s. 642-650.
- 83. Weiden P., Glazer W.:** Assessment and Treatment Selection for Revolving Door in Patients with Schizophrenia. *Psychiatr. Q.*, 1997, 68, s. 377-392.
- 84. Weiden P., Rabkin B., Mott T., Zigmund Y. et al.:** Rating of Medication Influences (ROMI) Scale in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 1994, č. 2, s. 297-301.
- 85. Whitehead C., Moss S., Cardno A., Lewis G.:** Antidepressants for People with Both Schizophrenia and Depression. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002, (S):CD 002305.
- 86. Zhornitski S., Stip E., Pampoulova T., Rizkallah E. et al.:** Extrapyramidal Symptoms in Substance Abusers with and without Schizophrenia and in Nonabusing Patients with Schizophrenia. *Movement Disorders*, 25, 2010, č. 13, s. 2188-2194.

Do redakcie došlo 10.6.2013.