

---

# Farmakorezistentní schizofrenie

---

**Češková E.**

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno,  
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

---

## SOUHRN

Sdělení se zabývá definicí a stanovením farmakorezistentní schizofrenie a možnostmi její léčby. V poslední době se při hodnocení farmakorezistence soustřeďujeme hlavně na přetrvávající příznaky, protože máme k dispozici léčebné přístupy, které preferenčně ovlivňují některé příznaky (pozitivní, negativní, kognitivní deficit, afektivní). Z léčebných postupů je nejprve věnována pozornost užití vysoký dávek, tj. dávek vyšších než maximálních oficiálně uvedených. Další možností je změna stávající léčby na klozapin a polyfarmakoterapie. Klozapin je v této indikaci stále považován za zlatý standard. Polyfarmakoterapie, hlavně kombinace antipsychotik i augmentace antipsychotik látkami, které nejsou primárně určeny k léčbě psychóz, je velmi častá. Z dostupných dat vyplývá, že u stabilizovaných nemocných se schizofrenní poruchou je často polyfarmakoterapie nadbytečná. Měla by být proto zvažována velmi pečlivě a individuálně s ohledem na přetrvávající symptomatologii.

**Klíčová slova:** farmakorezistentní schizofrenie, antipsychotika, vysoké dávky, klozapin, polyfarmacie, kombinace antipsychotik, augmentace antipsychotik.

## SUMMARY

**Češková E.: Pharmacoresistant Schizophrenia**

The article deals with definition, measurement and treatment possibilities of pharmacoresistant schizophrenia. Recently, when evaluating pharmacoresistance, we have concentrated especially on persistent symptoms because there are treatment options preferentially influencing some symptoms (positive, negative, affective symptoms and cognitive dysfunction). As for treatment possibilities, attention is first paid to the use of high doses of antipsychotic, i.e. higher doses than officially recommended. Further possibilities include switch to clozapine and polypharmacotherapy. Clozapine is still considered to be a gold standard in this indication. Polypharmacotherapy, especially a combination of antipsychotics and augmentation by drugs primary not intended for treatment of psychosis are very frequent. Based on available data in stabilised schizophrenic patients, it seems that polypharmacotherapy is abundant in many cases. For this reason the individual medication should be considered carefully and individually taking into consideration the most troublesome persistent symptoms.

**Key words:** pharmacoresistant schizophrenia, antipsychotics, high doses, clozapine, polypharmacotherapy, combination of antipsychotic, augmentation of antipsychotics.

*Čes. a slov. Psychiat., 103, 2007, No. 4, pp. 190–197.*

---

---

## DEFINICE FARMAKOREZISTENCE

---

Přes velký rozvoj psychofarmakoterapie se stává část nemocných se schizofrenní poruchou farmakorezistentních. Podle Kana je farmakorezistence definována [32] neúspěchem dvou léčebných kúr, trvajících nejméně 6 týdnů dvěma antipsychotiky (AP) ze dvou různých chemických tříd v dávkách ekvivalentních přinejmenším 1000 mg/denně chlopromazinu v předchozích 5 letech. Brener požaduje, aby psychotické příznaky přetrvávaly více než dva roky a ovlivňovaly fungování nemocného [8]. V klinické praxi neuplatňujeme tuto přísnou definici a považujeme za dostačující neúspěch dvou léčebných kúr různými AP po dobu 3-4 týdnů. Výskyt farmakorezistence u schizofrenní poruchy se pohybuje v rozmezí 25 %–45 %.

Nedostatečná odpověď na léčbu neznamena všeho nebo nic, spíše se jedná o dimenzionální problém. V současné době se více zaměřujeme se na přetrvávající příznaky (pozitivní, negativní, afektivní příznaky, kognitivní). Tento přístup je vhodný hlavně z praktického hlediska, protože dnes víme, že jsou určité léčebné strategie, které mohou určité příznaky přednostně ovlivnit. Nabízí se zde analogie s afektivními poruchami, konkrétně depresí, kde definice farmakorezistence prošla podobným vývojem.

---

## STANOVENÍ FARMAKOREZISTENCE

---

Obecně platí, že před definitivním stanovením farmakorezistence je nutné diagnostické přehod-

---

nocení, intenzivní pátrání po psychiatrické (abúzus a deprese) a somatické komorbiditě. Nejproblematictější je adekvátní zhodnocení dosavadní farmakoterapie (doba, dávka, úspěšnost). Často nemáme údaje o komplianci a zřejmě ji nadhodnocujeme [16]. Optimální plazmatické hladiny jsou pro většinu dostupných AP známe, ale nemáme možnost jejich stanovení. Je nezbytné užívat hodnotící škály, které umožní stanovit přetrvávající příznaky, „objektivizovat“ výchozí stav a sledovat dynamiku příznaků.

---

## TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI FARMAKOREZISTENCE

---

Terapeutické možnosti zahrnují: 1. vysoké dávky AP, 2. klozapin a 3. polyfarmakoterapii.

### 1. Vysoké dávky AP

Tak jako v případě farmakorezistentní deprese je první logickou úvahou optimalizace dávek. Vzhledem k tomu, že správná dávka AP zůstává relativně vágní pojem (máme málo studií s fixními dávkami), je stanovení vysoké dávky problematické.

#### 1.1. Vysoké dávky typických AP

Klinická praxe a v poslední době také nálezy mozek zobrazujících technik přispěly k tomu, že považujeme za dostačující nižší dávky než dříve. Dnes víme, že denní dávky haloperidolu by neměly přesahovat 15 mg. Megadávky typických AP byly zkoušeny, avšak jejich účinnost nebyla jednoznačně prokázána. Rychlá eskalace do vysokých dávek haloperidolu v parenterální formě, tzv. rychlá neuroleptizace, byla spojena s několika úmrtími [46]. V našem písemnictví se brněnská psychiatrická škola zabývala megadávkami AP první generace, konkrétně flufenazinem. U dvou třetin léčených bylo dosaženo klinicky podstatného zlepšení a 50 % mohlo být propuštěno z hospitalizace. Vedlejších nežádoucích účinků se vyskytovalo překvapivě málo a nemocní tolerovali dávky až třicetinásobné než obvyklé terapeutické rozmezí. Závěrem bylo konstatováno, že megadávky flufenazinu by měly být vyhrazeny nemocným, rezistentním na běžné terapeutické postupy [54]. Lze uvažovat, že při určité výšce dávky je dosaženo maximum okupance dopaminových receptorů typu D2, tedy plateau, nad které se výskyt a intenzita extrapyramidové symptomatologie nezvyšují.

Haloperidol stále zůstává nejvíce používaným komparátorem ve studiích zaměřených na průkaz účinnosti nových AP. V nedávno publikované studii byla zjišťována dávka haloperidolu v kontrolovaných srovnávacích studiích s atypickými AP u pacientů se schizofrenií. Bylo zjištěného, že v 17/49 studií, tj. v 35 %, byla průměrná dávka haloperidolu nad oficiálně doporučovanou horní hranicí v USA a Anglii., tj. nad 15 mg [29].

### 1.2. Vysoké dávky atypických AP

Správná dávka, a tedy ani vysoká dávka, není vždy jasně definována. Při užití vysokých dávek atypických AP nejsme významněji limitováni extrapyramidovou symptomatologií.

Ve velkých registračních dvojité slepých studiích byla velká variabilita dávek. Davis a Chen [21] sumarizovali výsledky dvojité slepých placebem kontrolovaných studií, které srovnávaly dvě a více fixních dávek AP, aby vypočítali vztah dávka – odpověď u typických a atypických AP. Přibližná maximální účinná dávka byla vyšší než 16 mg pro olanzapin, 4 mg pro risperidon a 120 mg pro ziprasidon, vyšší než 400 mg pro klozapin. Dávka 10 mg aripiprazolu byla plně účinná. Pro haloperidol bylo optimální rozmezí 3,3-10 mg denně. Nebylo zjištěno, že by vyšší dávky haloperidolu (nebo všech ostatních typických AP konvertovaných na ekvivalentní dávky) byly méně nebo více účinné.

Podobně jako v případech typických AP dochází na základě klinické praxe k posunu názorů na dávky atypických AP. V r. 2003 byla publikována studie, kdy skupina 50 expertů byla dotazována jakou dávkou atypických AP považuje za ekvivalentní 4 mg risperidonu. Výsledky byly následující: klozapin 340 mg, ziprasidon 115 mg, quetiapin 400 mg, aripiprazol 17 mg, olanzapin 14 mg [33]. Zkušenosti z praxe posunuly průměrnou účinnou dávkou quetiapinu do vyšší hodnot, analogicky tomu bylo s olanzapinem, na rozdíl od průměrných dávek risperidonu.

Podle FDA (Food and Drug Administration) je maximální dávka klozapinu 900 mg, risperidonu 16 mg, olanzapinu 20 mg, quetiapinu 800 mg a ziprasidonu 160 mg. Tyto dávky korespondují s maximálními dávkami v evropských zemích. Relativně často se však v klinické praxi používají dávky vyšší.

O vztahu snášenlivosti a dávek atypických AP víme zatím, bohužel, málo. Výskyt a intenzita extrapyramidové symptomatologie stoupá s dávkou u risperidonu a amisulpridu. Vztah prolaktinémie a dávek není tak jasný, protože někdy dochází k hyperprolaktinémii i na malých dávkách risperidonu a amisulpridu. Také není tento vztah znám u sexuální dysfunkce. Jedná se zřejmě o příliš komplexní funkci a hyperprolaktinémie je pouze jednou z komponent, která může sexuální funkci nepříznivě ovlivňovat. Pozitivní vztah je mezi dávkou a mírou sedace a hypotenze u klozapinu a quetiapinu. Avšak již v případě přírůstku hmotnosti nevíme jakou roli hraje dávka a jakou citlivost jedinice. Totéž platí o diabetu a metabolických poruchách. Analogicky není jasný vztah mezi dávkou a kardiovaskulárním účinkem AP, včetně prodloužení QTc intervalu [22].

### Vztah dávka, účinnost a snášenlivost u jednotlivých atypických AP

#### *Klozapin*

U některých farmakorezistentních jedinců byly

s úspěchem použity i dávky vyšší než 900 mg denně. Obecně však nejsou dobře tolerovány – pozorujeme sedaci, zácpu, epileptické paroxysmy, kardiální efekt [32]. Postrádáme možnost stanovení krevních hladin přesto, že optimální hladiny klozapinu jsou známy.

#### *Risperidon*

V případě risperidonu se dávky vyšší než 16 mg užívají sporadicky. V časné studii s fixními dávkami risperidonu bylo zjištěno, že dávky v rozmezí 6-16 mg byly účinnější než 20 mg haloperidolu [45]. V brněnské studii jsme nenašli rozdíl v účinnosti mezi čtyřmi rozmezími dávek (tj. 2-5, 5-10, 10-15 a 15-25 mg), pouze byl zaznamenán vyšší výskyt extrapyramidové symptomatologie [14]. Zkušenosti s dlouhodobě účinným injekčním risperidonom (Constou) ukázaly, že dostačující optimální dávka je 25 mg jedenkrát za 2 týdny, pouze menší procento léčených vyžaduje dávky 50 mg. Dávky 75 mg měly stejný efekt, ale vyšší výskyt extrapyramidové symptomatologie [23].

#### *Olanzapin*

V retrospektivní studii u hospitalizovaných nemocných bylo zjištěno, že 9 % léčených olanzapinem bralo více než 20 mg olanzapinu denně. Bylo zjištěno spojení mezi délkou hospitalizace a vysokými dávkami [7]. Účinnost vysokých dávek u farmakorezistentní schizofrenie nebyla zatím prokázána. Ve dvojité slepé zkřížené 16týdenní studii, srovnávající vysoké dávky olanzapinu (50 mg) a klozapinu (450 mg denně) u rezistentní schizofrenie (n=13), se žádný pacient na olanzapinu nezlepšil. Dále byl na vysokých dávkách olanzapinu pozorován větší výskyt anticholinergních vedlejších účinků, přírůstku hmotnosti [35, 49], extrapyramidové symptomatologie, sedace a akatázie [49]. Nebylo zjištěno signifikantní zvýšení prolaktinu [(34)].

#### *Quetiapin*

Zatímco oficiálně jsou doporučovány dávky do 750, respektive 800 mg denně, hromadí se důkazy dokladující úspěšnost a snášenlivost dávek až 1600 mg s možností rychlé titrace. Vysoké dávky mohou být spojeny se sedací a hypotenzí [4].

#### *Ziprasidon*

Nemocní s rezistentními psychotickými příznaky (n=15) dostávali 240-320 mg ziprasidonu denně. V průběhu léčby došlo k průměrnému zvýšení QTc intervalu o 3,4 msec., pozorované maximum bylo 452 msec. U nikoho nedošlo k prodloužení většímu než 20 msec., nedošlo k výskytu arytmie (TdP). Tyto vysoké dávky byly účinné [44].

#### *Aripiprazol*

Ve studii hodnotící bezpečnost dávek v rozmezí 30-90 mg u 40 pacientů autoři zjistili, že nedocházelo ke zvýšení vedlejších účinků v souvislosti s dávkou [56]. V další malé studii byla hodnocena snášenlivost a účinnost 35-60 mg aripiprazolu u 4 pacientů rezistentních na vysoké dávky předchozích AP. U tří léčených došlo ke snížení hmotnosti, u jednoho k insomnii, nebyla pozorována extrapy-

ramidová symptomatologie. Jeden léčený se zlepšil [20].

## **2. Klozapin**

Je považován za optimální léčbu u farmakorezistentních nemocných se schizofrenií. Často bývá používán až jako poslední možnost. Jeho superioritu potvrdila nedávná metaanalýza [21] i studie CATIE, kde však výsledek byl poněkud limitován skutečností, že klozapin byl podáván otevřeně [47].

Optimální hladiny klozapinu známe. Při akutní léčbě se minimální účinná hladina pohybuje v rozmezí 250-450 ng/ml. U hladin aktivního metabolitu klozapinu, norklozapinu (vykazuje menší léčebnou aktivitu a menší afinitu k 5HT<sub>2</sub> receptorům) byla nalezena signifikantní korelace se zvýšením hmotnosti, glukózy a triglyceridů (na rozdíl od hladin klozapinu). Dle nedávno publikované studie u stabilizovaných nemocných byla kritickou hladinou pro rozlišení relabujících a nerelabujících 200 ng/ml se senzivitou 73% a specificitou 80%. Autoři doporučují za vhodné pro prevenci relapsu hladiny vyšší než 200 ng/ml [69]. O problematice hladin klozapinu bylo referováno i v naší literatuře [13].

40-70 % léčených klozapinem je nonrespondéry nebo parciálními respondéry na klozapin. Právě u těchto nemocných by bylo optimální stanovení hladin před změnou strategie. K dalším možnostem patří kombinace s dalšími AP a augmentace klozapinu, včetně augmentace elektrokonvulzivní léčbou.

Nedávno byl publikován přehled randomizovaných kontrolovaných studií s kombinací (augmentací) klozapinu. Od období 1980 - 2004 bylo nalezeno 11 studií dvojité slepých studií (n 270), kde ke klozapinu byl přidán sulpirid, lithium, lamotrigin, fluoxetin, glycin, d-serin, d-cycloserin a etyl-eikosapentanoát (E-EPA). Osm studií bylo paralelních, 3 průřezové, hladiny byly stanoveny pouze ve 3 studiích. K hlavním vedlejším účinkům patřila hypersalivace, sedace, průjem, nauzea a hyperprolaktinémie. Pozitivně vyzněla kombinace se sulpiridem, augmentace lamotriginem a E-EPA, lithium bylo účinné u schizoafektivní poruchy [36].

V tomto přehledu ještě nebyly zahrnuty tři dvojité slepé, placebem kontrolované studie s risperidonom, které byly realizovány nedávno. Pouze jedna ze tří studií vyzněla signifikantně pozitivně pro aktivní kombinaci. Ve dvou studiích byly monitorovány hladiny klozapinu a nebyla zaznamenána žádná farmakokinetická interakce. V jedné studii došlo na aktivní kombinaci ke zvýšení metabolických parametrů a mírnému zhoršení pracovní paměti [3, 28, 31].

## **3. Polyfarmakoterapie**

### Výskyt

Nástup atypických AP je spojen se vzestupem polyfarmakoterapie, hlavně kombinací AP. Důvo-



dy mohou být různé - větší tolerance atypických AP, včetně toho, že při vyšších dávkách není brzdou extrapyramidová symptomatologie nebo také atypická AP mohou být méně účinná.

Údaje z USA udávají výskyt 40%, z Asie 45% [37, 60]. V malé brněnské studii jsme zjistili, že 28 % nemocných, kteří byli odesláni k hospitalizaci s diagnózou schizofrenie, již přicházelo z terénu s kombinací AP, nejčastější (45 %) byla také kombinace typického a atypického AP [15].

Pro zhodnocení výskytu je důležité, zda se jedná o krátkodobou či dlouhodobou polyfarmakoterapii. Některé průřezové studie udávají výskyt až u 50 % léčených. Ve studiích, které tento aspekt zohledňují, jsou údaje o výskytu dlouhodobé polyfarmakoterapie zhruba poloviční než u krátkodobé. Ve velké retrospektivní studii ve státech Georgia a Kalifornie zjistili krátkodobou (>2 měsíce) polyfarmakoterapii u 40 % léčených, dlouhodobou u 23 % léčených schizofreniků. Quetiapin a chlorpromazin byly silně spojeny s dlouhodobou polyfarmakoterapií [25]. V další velké studii (n=61 257) byli nemocní se schizofrenií v r. 2000 sledováni 30, 60 a 90 dní po propuštění. Prevalence byla 20%, 13,5% a 9,5%. Při dlouhodobé polyfarmakoterapii byla nejčastější kombinace typického a atypického AP, konkrétně risperidonu, respektive olanzapinu a haloperidolu u 74 % léčených kombinací AP, u 18 % byla zjištěna kombinace dvou atypických AP, u 6 % dvou typických AP. Dále autoři našli signifikantní spojení s etnickou příslušností, komorbiditou, abúzem, oblastí (regionální zvyklosti), častější a delší hospitalizací [37]. Čtyři evropské země uváděly u 28 % léčených dlouhodobou polyfarmakoterapii, u 13 % krátkodobou [5].

Lze shrnout, že jde o častý postup, v rozporu s návody, které doporučují polyfarmakoterapii pouze krátkodobě při změně na nové AP nebo při urgentní situaci, kdy je nutné rychle zvládnout psychotickou symptomatologii.

#### Účinnost polyfarmakoterapie

Přes častý výskyt máme relativně málo důkazů o účinnosti tohoto přístupu. Patrick se spoluautory [52] našel za období 1976–2002 pouze 4 dvojité slepé studie, 13 otevřených studií a 35 kazuistik, které se touto problematikou zabývaly. Nejčastější byla kombinace klozapinu a risperidonu. Pozitivní efekt byl nalezen v 75 % (3/4) dvojité slepých studií, 69 % (9/13) otevřených studií a 37 % (13/35) kazuistik. Je však skutečností, že v poslední době se zájem o tuto problematiku výrazně zvýšil, což se odrazilo i v počtu publikací.

#### Srovnání polyfarmakoterapie a monoterapie

Jedním z důvodů, proč sáhnout ke kombinaci AP, je možnost použít nižší dávky. Dostupné velké přehledové studie tomu nenasvědčují. Ve 12týdenním retrospektivním srovnání nemocných s polyfarmakoterapií a s monoterapií (obě skupiny byly

bazálně shodné pokud se týkalo závažnosti onemocnění, věku a pohlaví) byl léčebný efekt stejný, skupina s polyfarmakoterapií měla delší pobyt, vyšší dávky a více vedlejších účinků [11, 12]. Naproti tomu na podstatně větším souboru se dávky významně nelišily (5,2 vs 5 mg risperidonu, 23,7 vs 22,8 mg olanzapinu a 690,7 vs 630,8 mg quetiapinu) [13].

#### Změna na monoterapii

Některé údaje naznačují, že polyfarmakoterapie u větší části stabilizovaných chronických nemocných se schizofrenií poruchou je nadbytečná. Suzuki se spolupracovníky [63] postupně převedli nemocné (průměrně kombinace 3 AP) na monoterapii při přibližném dodržení celkové dávky. 44 nemocných z celkového počtu 47 dokončilo studii, u 54 % nebyla pozorována žádná změna, 23 % se zlepšilo, 23 % se zhoršilo.

Totéž se týká i augmentace AP. Glick [26] u 53 stabilizovaných schizofreniků postupně vysazoval přídatnou medikaci a sledoval nemocné po 18 měsíců. U 18 z 22 nemocných léčených přídatnou terapií antidepresivy nebyla po jejich vysazení zaznamenána žádná změna, u 3 došlo ke zlepšení, 1 pacient se zhoršil. U 10 nemocných ze 13 léčených stabilizátory nálady po jejich vysazení nebyla pozorována žádná změna.

#### **Polyfarmakoterapie – ovlivnění jednotlivých příznaků**

Některé léčebné strategie se jeví jako velmi slibné, avšak neobstály, pokud jejich efekt byl zkoumán v randomizovaných kontrolovaných studiích. Proto se následný krátký přehled týká pouze léčebných postupů, které byly prokazatelně účinné v dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích. Musíme brát v úvahu, že tyto studie byly provedeny převážně na malých počtech jedinců, a proto jakákoliv generalizace je předčasná.

#### ***Pozitivní příznaky (dvojité slepé studie)***

Kromě výše zmíněných kombinací klozapinu a sulpiridu, respektive risperidonu, se nabízí další zajímavé možnosti, např. augmentace alupurinolem, estrogeny, či glutamatergními látkami.

#### *Alupurinol*

Alupurinol (f.o. Purinol) je hypoureemická látka, která inhibuje xantin oxidázu; následně inhibuje degradaci purinu a zvyšuje adenosinergní aktivitu. Zjednodušeně lze říci, že adenosin má opačnou roli než dopamin v CNS a adenosinová agonisté mohou vést ke stejnému účinku jako dopaminová antagonisté, tj. AP. Ve dvou dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích, trvajících 8 a 12 týdnů, byla kombinace alupurinolu (dávka 300 nebo 600 mg denně) s haloperidolem signifikantně účinnější než kombinace s placebem, hlavně v ovlivnění pozitivních příznaků, a byla dobře snášena [2, 9].

### *Estrogeny*

Pozitivní vliv estrogenů je zřejmě zprostředkovan přímo přes dopamin a serotonin, nepřímo přes prolaktin. Ve dvou dvojitě slepých placebem kontrolovaných studiích u farmakorezistentních premenopauzálních žen s chronickou schizofrenií 8týdenní a 4týdenní augmentace AP, převážně haloperidolu estrogeny (estradiol v dávce 0,05 - 0,1 mg), vedla ve srovnání s kombinací s placebem k významnějšímu ovlivnění pozitivních příznaků [1, 38].

### *Glutamatergní látky*

Ukazuje se, že některé glutamatergní látky by mohly v kombinaci s AP redukovat i pozitivní příznaky u akutní exacerbace onemocnění (augmentace risperidonu sarkosinem) a u chronických schizofrenií (augmentace risperidonu a olanzapinu D-serinem), jak naznačují pozitivní studie dvojitě slepé kontrolované studie s placebem [27, 39]. Pozitivně vyzněla u kombinace s piracetamem (3200 mg denně) oproti kombinaci s placebem. Piracetam je modulátor glutamatergních receptorů, což může vysvětlovat jeho účinek [30].

### *Alternativní léčba*

Řada nemocných s psychickou poruchou a jejich příbuzní hledají pomoc v alternativních přístupech a často se také dotazují na účinnost různých rostlinných přípravků. V tomto směru je zajímavé, že ve dvojitě slepé placebem kontrolované studii gingo biloba jako přídatná terapie k haloperidolu po dobu 12 týdnů signifikantně více redukovala nejen pozitivní, ale i negativní příznaky. Za možný mechanismus je považován vliv gingo biloby na dopaminový systém [70].

### **Negativní příznaky (dvojitě slepé studie)**

*Antidepresiva* – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI).

Dostupná data ukazují, že minimálně fluvoxamin a fluoxetin mohou zlepšit primární negativní příznaky u chronických schizofreniků léčených AP, hlavně typickými, chybí studie s augmentací atypických AP. Kombinace fluvoxaminu a AP je dobře snášena, i když hladiny AP mohou být vyšší, proto jsou doporučovány nižší dávky fluvoxaminu než v léčbě deprese. Riziko farmakokinetické interakce je nejvyšší na kombinaci fluvoxaminu s klozapinem [58, 59]. Nedávno byla publikována studie prokazující signifikantně významnější ovlivnění negativních příznaků při kombinaci paroxetinu s různými AP oproti placebo [51]. Naproti tomu 8týdenní studie s přídatnou léčbou sertralinem (n=18) v dávce 50 mg denně nevykazovala žádné rozdíly oproti placebo [40].

Z inhibitorů monoaminoxidázy ovlivnila ve 12týdenní studii augmentace AP selegilinem (n=67) v dávce 30 mg denně negativní příznaky signifikantně lépe než kombinace s placebem [6].

### *Dehydroepiandrosteron (DHEA)*

DHEA, spolu se sulfátovou formou, je důležitý

neurosteroid, který se podílí na řadě vitálních neurofyziologických funkcí, včetně regulace neuronální excitability. Možný mechanismus účinku zahrnuje potenciaci dopaminergní neurotransmise, zvýšenou rezpozibilitu NMDA receptorů, facilitaci sigma receptorové aktivity. Byly nalezeny jeho nižší hladiny u schizofrenie. U 30 pacientů stabilizovaných na AP s výraznými negativními příznaky byla provedena augmentace DHEA (do dávky 600 mg denně) nebo placebem po dobu 6 týdnů. Došlo k signifikantnímu zlepšení negativních, ale i depresivních a úzkostných příznaků na aktivní kombinaci, zvláště u žen. Zlepšení negativních příznaků nebylo závislé na zlepšení deprese, došlo k signifikantnímu zvýšení hladin DHEA a byla pozorována signifikantní pozitivní korelace hladin se zlepšením negativních příznaků [61, 62].

### *Glutamatergní látky*

U některých nemocných se nachází nízká hladina glutamátu v CNS. Glutamát je hlavní neurotransmitér CNS se 2 typy receptorů – ionotropními N-methyl -d-aspartátovými (NMDA) a metabotropními receptory. NMDA receptory mají 2 podjednotky. Lze rozlišovat glutamátová a glycinová vazební místa. Hypotéza, že u schizofrenie se nachází dysfunkce neurotransmise zprostředkovaná NMDA podtypem glutamátových receptorů, je založena na poznatku, že fencyklidin, ketamin a ostaní NMDA receptoroví antagonisté navozují schizofrenní příznaky, včetně negativních. Rizikové geny pro schizofrenii se týkající hlavně glutamatergní neurotransmise. NMDA receptory hrají roli v paměti a učení, dlouhodobé potenciaci, synaptické plasticitě a neurotoxicitě. Dosud užití glutamatergní látky fungují převážně přes glycinová modulační místa NMDA receptorů. Nejprve byly tyto látky testovány za účelem ovlivnění kognice, postupně se však ukázalo, že některé z nich mohou ovlivnit i negativní a pozitivní příznaky, pokud jsou užitý jako augmentační léčba. Patří k nim: 1. D-serin - přirozená složka CNS, selektivní plný agonista na glycinovém místě NMDA glutamátového receptoru, jehož koncentrace je u schizofrenie snížena, 2. glycin a D-alanin – plní agonisté, 3. D-cykloserin – parciální agonista, 4. sarkosin (metylglycin) - antagonist glycinového transportéru. Glycin musí být podáván ve vysokých dávkách, aby překročil hemato-encefalickou bariéru a D-cykloserin, protože je parciální agonista, má úzké terapeutické okno. Slibný se zdá být selektivní plný agonista D-serin. V analýze 18 krátkodobých kontrolovaných studiích (n=358) glycin a D-serin signifikantně zlepšily negativní příznaky [67].

### **Kognitivní příznaky (dvojitě slepá studie)**

Možnosti farmakoterapie kognitivní dysfunkce byly v naší literatuře opakovaně shrnuty [66, 17].

### *Glutamatergní látky*

Malé kontrolované studie ukazují, že D-serin, D-alanin, glycin a sarkosin signifikantně lépe

ovlivňují kognitivní deficit než placebo u léčených risperidonem a olanzapinem. Míra zlepšení je malá a odráží se převážně jen v neuropsychologických testech [67]. V poslední době se studie soustředí na plné agonisty NMDA receptoru a sarkosin, které se zdají nejnadějnější [27, 64, 39].

#### *Inhibitory acetylcholinesterázy*

Pozitivní výsledky otevřených studií s donepezilem dvojitě slepé studie nepotvrdily [24, 65]. Slibným se zdá být galantamin, zřejmě vzhledem k tomu, že má duální mechanismus účinku [57].

#### *Modafinil*

Pouze v jedné ze tří studií byl modafinil (200 mg denně) signifikantně účinnější než placebo, ve dvou studiích nebyl zaznamenán rozdíl, u jednoho nemocného došlo ke zhoršení psychózy [68, 53]. Podobně negativně dopadla studie s atomoxetinem [55].

### **Afektivní příznaky (dvojitě slepé studie)**

#### *Antidepresiva*

Kombinace antidepresiv a AP je častá (11 - 43%). Tricyklická antidepresiva zvyšují hladiny chlorpromazinu; podobně AP (perfenazin, chlorpromazin nebo haloperidol) mohou zvyšovat hladinu tricyklických antidepresiv. SSRI inhibují řadu isoenzymů: fluoxetin a fluvoxamin inhibuje CYP1A2, fluoxetin, fluvoxamin a sertralin 2C19, fluoxetin a paroxetin 2D6, fluoxetin, fluvoxamin a sertralin 3A4. Nedávná metaanalýza ukázala, že augmentace antidepresivy (n=209) byla o 26 % úspěšnější než placebo a nebylo zaznamenáno zhoršení psychotického [48]. Ze skupiny SSRI byl pouze sertralin testován a úspěšně zkoušen ve dvojitě slepé placebem studii u deprese a u schizofrenie [50, 48].

#### *Stabilizátory nálady*

Kombinace s valproátem je velmi častá, zvláště v USA, kde dle preskripce bylo zjištěno, že až 50 % nemocných se schizofrenií poruchou má předepi-

sován valproát. Na dotaz psychiatři považovali za hlavní důvod instabilitu nálady, agresivitu a hostilitu [18]. Existuje však zatím jediná kontrolovaná 4týdenní studie u akutních nemocných, kdy byl valproát úspěšný v kombinaci s olanzapinem a risperidonem [10].

Lithium a karbamazepin mají malý efekt. Celkem 11 randomizovaných kontrolovaných studií zkoumalo, zda augmentace lithiem je úspěšná. Při augmentaci lithiem byl nalezen pozitivní trend, avšak bylo také pozorováno více dropoutů než na monoterapii AP. Závěry jednotlivých studií byly nejednotné [41, 42]. Na základě randomizovaných kontrolovaných studií přídatná terapie karbamazepinem nebyla signifikantně úspěšnější (celkem 10 studií, n=283) než monoterapie, i když nadějně může být ovlivnění vzrušení a agresivity a lepší efekt lze očekávat u schizoafektivní poruchy [43].

---

## **ZÁVĚRY**

---

Definice farmakorezistentní schizofrenie doznává podobného vývoje jako definice farmakorezistentní deprese. Vzhledem k tomu, že jednotlivé léčebné strategie lépe ovlivňují některé příznaky, je vhodné se zaměřit na příznaky, které jsou v popředí a přetrvávají. Relativně často užíváme vyšší dávky než oficiální maximální dávky atypických AP. Užitečnost toho přístupu není zatím zcela jasná. Klozapin přes veškeré důkazy, že jde o zlatý standard v léčbě farmakorezistentní schizofrenie, bývá neoprávněně zvažován jako poslední možnost. Polyfarmakoterapie, včetně kombinace AP a augmentace, by měla být zvažována individuálně a zdůvodněna i z teoretického hlediska.

*Podpořeno výzkumným záměrem MSMT 0021622404.*

---

## **LITERATURA**

---

1. **Akhondzadeh, S., Nejatiasafa, A. A., Amini, H. et al.:** Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27, 2003, pp. 1007-1012.
2. **Akhondzadeh, S., Safarogeratu, A., Amini, H.:** Beneficial antipsychotic effects of allopurinol as add-on therapy for schizophrenia: a double blind, randomized and placebo controlled trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 29, 2005, pp. 253-259.
3. **Anil, Y. A. E., Kivircik, A. B. B., Turgut, T. I. et al.:** A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J. Clin. Psychiatry*, 66, 2005, pp. 63-72.
4. **Arango, C., Bobes, J.:** Managing acute exacerbations of schizophrenia: focus on quetiapine. *Current Medical Research and Opinion*, 20, 2004, pp. 619-626.
5. **Barbui, C., Nose, M., Mazzi, M. A. et al.:** Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *International Clinical Psychopharmacology*, 21, 2006, pp. 355-362.
6. **Bodkin, J. A., Siris, S. G., Bermanzohn, P. C. et al.:** Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of selective augmentation of antipsychotic medication to treat negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 162, 2005, pp. 388-390.
7. **Bolte, S., Littrell, R., Delon, J.:** Variables associated with high olanzapine dosing in a state hospital. *J. Clin. Psychiatry*, 65, 2004, pp. 1138-1143.
8. **Brenner, H. D., Dencker, S. J., Goldstein, M. J. et al.:** Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bull.*, 16, 1990, pp. 551-562.
9. **Brunstein, M. G., Ghisolfi, E. S., Ramos, F. L., Lara, D. R.:** A clinical trial of adjuvant allopurinol therapy for



- moderately refractory schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 66, 2005, pp. 213-219.
10. **Casey, D. E., Daniel D. G., Wassef A. A. et al.**: Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr. Serv.*, 55, 2004, 290-294.
  11. **Centorrino, F., Fogarthy, K. V., Sani, G. et al.**: Use of combinations of antipsychotics: McLean Hospital Inpatients, 2002. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 20, 2005, pp. 485-492.
  12. **Centorrino, F., Goren, J. L., Hennen, J. et al.**: Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am. J. Psychiatry*, 161, 2004, pp. 700-706.
  13. **Češková, E.**: Plazmatické hladiny clozapinu. *Čs. Psychiatr.*, 91, 1995, s. 234-240.
  14. **Češková, E., Švestka, J.**: Účinnost a snášenlivost risperidonu při různém dávkování. *Čs. Psychiatr.*, 92, 1996, 1, s. 50-56.
  15. **Češková, E., Kašpárek, T., Ondrušová, M.**: Kombinace antipsychotik. *Čes. a slov. Psychiatr.*, 97, 2001, 6, s. 286-290.
  16. **Češková, E.**: Nové trendy v léčbě schizofrenie. *Čes a slov. Psychiatr.*, 101, 2005, s. 298-300.
  17. **Češková, E., Kučerová, H., Kašpárek, T., Příkryl, R.**: Farmakoterapie kognitivní dysfunkce u schizofrenie. *Čes a slov. Psychiatr.*, 102, 2006, s.13-17.
  18. **Citrome, L., Jaffe, A., Levine, J.**: Datapoints: use of mood stabilizers among patients with schizophrenia 1994-2001. *Psychiatr. Serv.*, 53, 2002, p.1212.
  19. **Citrome, L., Jaffe, A., Levine, J.**: Monotherapy versus polypharmacy for hospitalized psychiatric patients (letter to editor). *Am. J. Psychiatry*, 162, 2005, p. 631.
  20. **Crossman, A. M., Lindenmayer, J. P.**: Tolerability of high-dose aripiprazole in treatment-refractory schizophrenic patients (letter to editor). *J. Clin. Psychiatry*, 67, 2006, pp. 1158-1159.
  21. **Davis, J. M., Chen, N.**: Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 24, 2004, pp. 192-208.
  22. **Elming, H., Sonne, J., Lublin, H. K. F.**: The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr. Scand.*, 107, 2003, pp. 196-201.
  23. **Fleischhacker, W. W., Erdekens, M., Karcer, K. et al.**: Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J. Clin. Psychiatry*, 64, 2003, pp. 1250-1257.
  24. **Freudenreich, O., Herz, L., Deckersbach, T. et al.**: Added donepezil for stable schizophrenia. A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, 181, 2005, pp. 358-363.
  25. **Ganguly, R., Kotzan, J. A., Miller, S. et al.**: Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J. Clin. Psychiatry*, 65, 2004, pp. 1377-1388.
  26. **Glick, I., Pham, D., Davis, J. M.**: Concomitant medications may not improve outcome of antipsychotic monotherapy for stabilized patients with nonacute schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 67, 2006, pp. 1261-1265.
  27. **Heresco-Levy, U., Navity, D. C., Ebstein, R. et al.**: D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 57, 2005, pp. 577-585.
  28. **Honer W. G., Thornton, A. E., Chen, E. Y. H. et al.**: Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, 354, 2006, pp. 472-482.
  29. **Hughenoltz, G. W., Heerdink, E. R., Meijer, W. E. et al.**: Reasons for switching between antipsychotics in daily clinical practice. *Pharmacopsychiatry*, 38, 2005, pp. 122-124.
  30. **Jockers-Scherubl, M. C., Bauer, A., Godemann, F. et al.**: Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 20, 2005, pp. 27-31.
  31. **Josiassen, R. C., Joseph, A., Kohegyi, E. et al.**: Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry*, 162, 2005, pp. 130-136.
  32. **Kane, J., Honigfeld, G., Winter, J. et al.**: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45, 1988, pp. 789-796.
  33. **Kane, J. M., Krucht, S., Carpenter, D., Docherty, J. P.**: Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J. Clin. Psychiatry*, 64, 2003, suppl. 12, pp. 6-19.
  34. **Karagianis, J. L., Baksh, A.**: High-dose olanzapine and prolactin levels. *J. Clin. Psychiatry*, 64, 2003, pp. 1192-1194.
  35. **Kelly, D. L., Conley, R. R., Richardson, C. M. et al.**: Adverse effects and laboratory parameters of high-dose olanzapine vs clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Ann. Clin. Psychiatry*, 15, 2003, pp. 181-186.
  36. **Kontaxakis, V. P., Ferentinos, P. P., Havaki-Kontaxaki, B. J., Roukas, D. K.**: Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. *Eur. Psychiatry*, 20, 2005, pp. 409-415.
  37. **Kreyenbuhl J., Valenstein M., McCarthy J. F et al.**: Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 84, 2006, pp. 90-99.
  38. **Kulkarni J., Riedel A., deCastekka A. R. et al.**: A clinical trial of adjunctive estrogen treatment in women with schizophrenia. *Arch. Womens Ment. Health*, 5, 2002, pp. 99-104.
  39. **Lane, H. Y., Chang, Y. C., Liu, Y. Ch. et al.**: Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62, 2005, pp. 1196-1204.
  40. **Lee, M. S., Kim, Y. K., Lee, S. K., Suh, K. Y.**: A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 18, 1998, pp. 399-403.
  41. **Leucht, S., Kissling, W., McGrath, J.**: Lithium for schizophrenia revisited. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Psychiatry*, 65, 2004, pp. 177-186.
  42. **Leucht, S., McGrath, J., Kissling, W.**: Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003, CD003834
  43. **Leucht, S., McGrath, J., White, P., Kissling, W.**: Carbamazepine augmentation for schizophrenia. How good is the evidence? *J. Clin. Psychiatry*, 63, 2002, pp. 218-224.
  44. **Levy, W., Robichaux-Keene, N., Nunez C.**: No significant QTc interval changes with high-dose ziprasidone: a case series. *J. Psychiatric Practice*, 10, 2004, pp. 227-232.
  45. **Marder, S. R., Davis, J. M., Chouinard, G.**: The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J. Clin. Psychiatry*, 58, 1997, pp. 538-546.
  46. **Mc Allister-Williams, R. H., Ferrier, I. N.**: Rapid tranquilisation: time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *Br. J. Psychiatry*, 180, 2002, pp. 485-489.
  47. **McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Stroup, T. S. et al.**

- Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am. J. Psychiatry*, 163, 2006, pp. 600-610.
48. **Micallef, J., Fakra, E., Blin, O.**: Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression. *Encephale*, 32, 2006, pp. 263-269.
49. **Mitchell, M., Riesenberger, R., Bari, M. A. et al.**: A double-blind, randomized trial to evaluate the pharmacokinetics and tolerability of 30 or 40 mg/d oral olanzapine relative to 20mg/d oral olanzapine in stable psychiatric subjects. *Clin. Ther.*, 28, 2006, pp. 881-892.
50. **Mulholland, C., Lunch, G., King, D. J., Cooper, S. J.**: A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenic. *J. Psychopharmacol.*, 17, 2003, pp. 107-112.
51. **Noorbala, A. A., Akhondzadeh, S., Safari-Ashtiani R., Amini-Nooshabadi H.**: Piracetam in the treatment of schizophrenia: implications for the glutamate hypothesis of schizophrenia. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 24, 1999, pp. 369-374.
52. **Patrick V., Levin E., Schleifer S.**: Antipsychotic polypharmacy: is there evidence for its use? *J. Psychiatric. Practice*, 11, 4, 2005, pp. 248-257.
53. **Pierre, J., Pelikán, J., Wirshing, D. et al.**: A double-blind placebo controlled trial of modafinil for negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30 (suppl. 1), p. S207.
54. **Ryšánek R., Švestka J., Češková E., Náhunek K.**: Klinické zkušenosti s použitím mega dávek flufenazinu u farmakorezistentních schizofrenních nemocných. *Bull. Activ. Nerv. Sup.*, 25, 1979, s. 1-2.
55. **Sevy, S., Rosenthal, M. H., Alvir, J. et al.**: Double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *J. Clin. Psych.*, 66, 2005, pp. 839-843.
56. **Saha, A., Ali, M. W., Ingenito, G. G. et al.**: Safety and tolerability of aripiprazole at doses higher than 30 mg. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 5, 2002, (suppl 1), p. S185.
57. **Schubert, M. H., Young, K. A., Nicka, P. B.**: Galantamine improves cognition in schizophrenic patients stabilized on risperidone. *Biol. Psych.*, 60, 2006, pp. 530-533.
58. **Silver, H.**: Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 5, 2004, pp. 2053-2058.
59. **Silver H.**: Fluvoxamine as an adjunctive agent in schizophrenia. *CNS Drug Rev.*, 7, 2001, pp. 283-304.
60. **Sim, K., Su, A., Fujii, S. et al.**: Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicenter comparative study in East Asia. *Br. Clin. Pharmacology*, 58, 2004, pp. 178-183.
61. **Straus, R. D., Mayan, R., Lapidus R. et al.**: Dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive, and anxiety symptoms in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60, 2003, pp. 133-141.
62. **Straus, R. D.**: Dehydroepiandrosterone (DHEA) augmentation in the management of schizophrenia symptomatology. *Essent. Psychopharmacol*, 6, 2005, pp. 141-147.
63. **Suzuki, T., Uchida, H., Tahala, K. F. et al.**: Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 7, 2004, pp. 133-142.
64. **Tsai, G., Yang, P., Chang, Y., Chong, M.**: D-alanine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 59, 2005, pp. 230-234.
65. **Tůma, I., Pérez, M., Lenderová, Z. et al.**: Léčba kognitivní dysfunkce u schizofrenie donepezilem: dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie. *Psychiatrie*, 8, 2004, s. 93-99.
66. **Tůma, I., Pérez, M.**: Farmakologické přístupy ke kognitivnímu deficitu u schizofrenie. *Remedia*, 14, 2004, s. 478-483.
67. **Tuominen, H. J., Tuuhonen, J., Wahlbeck, K.**: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 19, 2006, CD003730.
68. **Turner, D. C., Clark, L., Pomarol-Clotet, E. et al.**: Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 29, 2004, pp. 1363-1373.
69. **Xiang Y. Q., Zhang Z. J., Weng Y. Z. et al.**: Serum concentrations of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res.*, 83, 2006, pp. 201-210.
70. **Zhang, X. Y., Zhou, D. F., Zhang, P. Y. et al.**: A double-blind, placebo-controlled trial of extract of Ginkgo biloba added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 62, 2001, pp. 878-883.

*Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.  
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno-Bohunice  
e-mail: eceska@med.muni.cz*

---

## OZNÁMENÍ

---

Ve dnech 6. 9. – 8. 9. 2007 se v Opočně uskuteční

### XIV. PSYCHOANALYTICKO-PSYCHOTERAPEUTICKÉ SYMPOZIUM

věnované tématu

**„Negativní terapeutická reakce, problematika odporu“.**

Registrační poplatek 500 Kč, studenti 400 Kč.

Bližší informace: Institut aplikované psychoanalýzy, doc. PhDr. Jiří Kocourek, Ph.D.,  
sekretářka Markéta Honke-Houfková, tel.: 23 33 40 305.