

MONOTERAPIA VERSUS KOMBINOVANÁ LIEČBA AKÚTNEJ FÁZY DEPRESÍVNEHO TYPU SCHIZOAFEKTÍVNEJ PORUCHY

MUDr. Ľubomíra Vojteková¹, prof. Angelos Halaris, M. D., PhD.², MUDr. René Pospíšil¹

¹Psychiatrická klinika LFUK a FN Bratislava

²Department of Psychiatry and Human Behaviour, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS, USA

Napriek celospoločenskej závažnosti schizoafektívnej poruchy, liečba tohto ochorenia nebola doteraz dostatočne preskúmaná. Cieľom práce je poskytnúť prehľad farmakoterapeutických postupov používaných v akútnej fáze liečby depresívneho typu schizoafektívnej poruchy na Psychiatrickej klinike LFUK a FN v Bratislave a porovnať ich s výsledkami publikovaných štúdií. Autori zistili, že najrozšírenejšou farmakoterapeutickou stratégiou v danej indikácii je kombinácia neuroleptík s antidepresívami (32,6%), resp. antiepileptikami (28,85%). V účinnosti monoterapie neuroleptikom a kombinovanej liečby sa v sledovaných parametroch nezistil štatisticky významný rozdiel. Zaznamenal sa trend, ktorý podporujú aj výsledky publikovaných štúdií, preferovať monoterapiu atypickými neuroleptikami. Porovnanie účinnosti monoterapie atypickými neuroleptikami a kombinovanej liečby je potrebné overiť v prospektívnej kontrolovanej štúdií.

Úvod

Schizoafektívna porucha je porucha psychotického charakteru s príznakmi typickými pre schizofréniu a súčasne aj pre afektívnu poruchu. Ako prvý na ňu upozornil v roku 1919 Kraepelin vo svojej knihe „Dementia praecox a paraphrenia“, kde popísal problémy v diferenciálnej diagnostike schizofrénie a manicko-depresívnej psychózy v prípadoch, keď dochádzalo k miešaniu symptómov obidvoch psychóz (11). Autorstvo termínu schizoafektívna porucha sa pripisuje Kasaninovi (8). V roku 1933 publikoval štúdiu, v ktorej opísal súbor 20 až 30-ročných pacientov s náhle vzniknutou psychózou. Charakterizovali ju produktívne schizofrenické príznaky a sprievodná afektívna symptomatológia, ktoré trvali niekoľko týždňov až mesiacov a končili sa úplnou úpravou stavu.

Špecifické diagnostické kritériá pre schizoafektívnu poruchu poskytla až DSM-III klasifikácia. Schizoafektívna porucha v nej bola zaradená medzi psychotické poruchy, ktoré nie sú klasifikované v rámci schizofrénie ani v rámci organických porúch. Podstatu týchto kritérií zahŕňala aj DSM-IV klasifikácia. Diagnóza schizoafektívnej poruchy bola definovaná prítomnosťou epizód prejavujúcich sa afektívnymi príznakmi a epizód psychotických príznakov bez afektívnej symptomatológie. V dnešnej používanej Medzinárodnej klasifikácii chorôb, 10. revízia, sa schizoafektívna porucha zaraďuje k schizofrénií ako samostatná diagnostická jednotka (tabuľka 1) (22). Napriek existencii diagnostických kritérií definícia, klasifikácia a epidemiológia schizoafektívnej poruchy je dodnes kontroverzná.

Novšie údaje podľa súčasných diagnostických kritérií uvádzajú ročnú incidenciu 0,25%, tj. asi štvrtinu výskytu schizofrénie. Údaje o výskyte schizoafektívnej poruchy sú ovplyvnené nejednotným chápaním poruchy a používanými diagnostickými kritériami, napr. Keck uvádza prevalenciu v 2% až 29% z populácie psychicky chorých pacientov (9).

V porovnaní so schizofréniou má schizoafektívna porucha všeobecne priaznivejší priebeh, tj. vyskytujú sa skôr ohraničené epizódy (fázy) s úpravou v ich medziob-

dobí. Tento typ priebehu sa zaznamenal najmä u pacientov s manickým a zmiešaným podtypom schizoafektívnej poruchy. Depresívny podtyp predstavuje problém, a to z dôvodu častejšieho chronického priebehu s negatívnymi dôsledkami na všetky oblasti sociálneho fungovania a na spotrebu zdravotníckej starostlivosti. Jedným z dôležitých faktorov, ktoré majú významný vplyv na prognózu ochorenia, je výber vhodnej terapeutickkej stratégie, a to v akútnej aj v udržiavacej fáze liečby.

K hlavným prostriedkom liečby v akútnej fáze liečby patria psychofarmaká. Vzhľadom na kombináciu príznakov zo schizofrenického a afektívneho spektra je často indikovaná kombinácia psychofarmaká.

Staršie terapeutické algoritmy odporúčali použitie kombinácie antipsychotika (neuroleptika) s náladu ovplyvňujúcim liekom (antidepresívom, resp. lítium). Klinické skúsenosti však poukázali na riziká tejto kombinácie, ktoré súviseli s farmakologickým profilom v tom čase dostupných látok z uvedených liekových skupín. Išlo hlavne o prejavenie sa nežiaducich účinkov (napr. tardívnych dyskínéz, anticholinergických a kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov, riziko „prešmyku“ resp. depresogénneho pôsobenia liekov, ap.) a vysoké riziko toxicity pri predávkovaní. Kontrolované štúdie z uvedeného obdobia nie sú k dispozícii.

V ostatnom desaťročí je zatiaľ publikovaných len málo výsledkov štúdií, osobitne zameraných na farmakoterapiu depresívneho typu schizoafektívnej poruchy. Navyše aj rozsah súborov v štúdiách je malý. Jednou z príčin nedostatku systematického záujmu o túto poruchu je jej diagnostická nejednoznačnosť. Ďalšou príčinou je skutočnosť, že pacienti so schizoafektívnou poruchou bývajú zaradení do štúdií hodnotiacich účinnosť nových antipsychotík spolu s pacientmi so schizofréniou, kde sa hodnotí najmä antipsychotický účinok terapie a nie účinok na depresívne symptómy. V opísaných prípadoch však ide o štúdie účinnosti a bezpečnosti monoterapie, kontrolované štúdie s kombináciou liečiv doteraz neboli realizované.

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá schizoafektívnej poruchy (22)

G1	porucha spĺňa kritériá pre jednu z afektívnych porúch (F30-32) stredne ťažkého alebo ťažkého stupňa.
G2	príznaky z aspoň jednej zo skupín, trvajúce minimálne 2 týždne: 1. ozvučenie myšlienok, vsušanie, odoberanie alebo vysielanie myšlienok 2. bludy kontroly, ovplyvňovania alebo pasivity, ktoré sa jasne vzťahujú k pohybu tela alebo končatín, alebo špecifickým myšlienkam, konaniu alebo vnímaniu, bludné vnímanie 3. halucinácie hlasov komentujúcich správanie pacienta, diskutujúcich medzi sebou alebo iné typy halucinácií hlasov prichádzajúcich z určitej časti tela 4. trvalé bludy iného typu, ktoré sú v danej kultúre neprimerané a úplne neprijateľné (napr. schopnosť kontrolovať počasie alebo schopnosť spojenia s inou civilizáciou) 5. neologizmy, zárazy, asociačné skoky a z nich vyplývajúca inkoherentná alebo irelevantná reč 6. intermitentné, ale časté katatonické poruchy konania ako nepokoj, nástavy, vosková ohybnosť, negativizmus, mutizmus a stupor
G3	kritériá G1 a G2 musia byť splnené počas tej istej epizódy a súčasne aspoň počas časti epizódy
G4	najčastejšie vylučovacie kritériá: porucha sa nedá pripísať organickej patológii, intoxikácii psychoaktívnymi látkami, závislosti alebo abstinenčným prejavom

* diagnostické kritériá pre výskum

Klinické skúsenosti potvrdzujú, že pacienti so schizoafektívnou poruchou na dosiahnutie optimálneho terapeutického efektu vyžadujú komplexnú psychofarmakologickú liečbu.

Adekvátne hodnotenie výsledku liečby si vyžaduje posudzovanie obidvoch súčastí poruchy, teda schizofrenickej aj afektívnej komponenty.

Na základe získaných a publikovaných údajov pre pacientov s akútnou exacerbáciou schizoafektívnej poruchy sa za lieky prvej voľby akútnej fázy schizoafektívnej poruchy považujú neuroleptiká (tabuľka 2, 3). Dôležitý je nielen ich antipsychotický účinok, ale aj tymoleptické vlastnosti. Klasické neuroleptiká disponovali nízkym antidepresívnym potenciálom, preto vyžadovali kombináciu s liekmi ovplyvňujúcimi náladu, resp. s liekmi stabilizujúcimi náladu (antiepileptikami). Novšie, atypické neuroleptiká majú širšie spektrum účinku vrátane antidepresívneho. Na adekvátne posúdenie ich účinnosti v danej

indikácii však chýbajú kontrolované štúdie s monoterapiou a kombináciou liečiv.

Cieľ

V roku 2001 sme na Psychiatrickej klinike LF UK a FN v Bratislave (21) realizovali retrospektívnu pilotnú štúdiu. Cieľom štúdie bolo získať prehľad o farmakoterapii v akútnej fáze liečby depresívneho typu schizoafektívnej poruchy v období, keď boli klinickej praxi široko dostupné atypické neuroleptiká, a porovnať ich s výsledkami publikovaných štúdií.

Súbor a metódy

Súbory tvorili pacienti hospitalizovaní na Psychiatrickej klinike LFUK a FN v Bratislave v rokoch 1999–2001 pre depresívny typ schizoafektívnej poruchy podľa MKCH-10 (F-25.1). Zdrojom dát boli chorobopisy pacientov. Do štúdie bolo zaradených 32 pacientov (27 mužov, priemerný vek: 38,50 ± 1,59) liečených monoterapiou neuroleptikami a 20 pacientov (17 mužov; priemerný vek: 42,75 ± 2,05) liečených kombináciou neuroleptika a antidepresíva.

Hodnotené ukazovatele

Farmakologická liečba bola klasifikovaná do niekoľkých kategórií: neuroleptiká (klasické, atypické), antidepresíva (TCA/tetracyklícké, nové antidepresíva) a antiepileptiká. Zisťovali sme použitie komedikácie (hypnotiká, anxiolytiká) a elektrokonvulzívnej liečby. Efekt liečby sme hodnotili pomocou dvojbodovej škály celkového klinického dojmu (Clinical Global Impression – CGI) a dĺžkou hospitalizácie. Na vyhodnotenie sme použili základné štatistické metódy (Studentov t-test a χ^2 -test).

Výsledky

1. Súbory boli porovnateľné z hľadiska klinických a demografických charakteristík (tabuľka 4).
2. Používané terapeutické metódy z hľadiska indikácie, dávkovania a dĺžky terapie zodpovedali všeobecne akceptovaným odporúčaniam (graf 1). Častejšie sa indikovala monoterapia neuroleptikom ako kombinovaná liečba neuroleptikami a antidepresívami (61,5 % vs 38,5 %).

Tabuľka 2. Prehľad štúdií akútnej fázy liečby depresívneho typu schizoafektívnej poruchy

	N	typ štúdie	D	výsledok
neuroleptikum vs antidepresívum vs kombinovaná liečba				
Brockington a kol.	36 ^D	chlorpromazín vs amitriptylín vs chlorpromazín+amitriptylín	30	nesignifikantný výsledok
antidepresívum vs placebo v kombinovanej liečbe s neuroleptikom				
Kramer a kol.	58 ^D	amitriptylín, desipramín vs placebo	–	amitriptylín, desipramín < placebo pri schizofrenických a depresívnych príznakoch
Prusoff a kol.	35 ^D	amitriptylín vs placebo	120	amitriptylín > placebo pri depresii, ale < placebo pri schizofrenických príznakoch
Hogarty a kol.	57 ^D	antidepresívum (TCA) vs placebo	–	redukcia príznakov u žien
Siris a kol.	33 ^D	imipramín vs placebo	42	redukcia príznakov
Goff a kol.		antidepresívum (SSRI) vs placebo	–	redukcia príznakov

^D – schizoafektívna porucha, depresívny typ, N – počet pacientov, D – trvanie liečby (počet dní)

Tabuľka 3. Prehľad štúdií akútnej fázy liečby depresívneho typu schizoafektívnej poruchy atypickými neuroleptikami

	N	typ štúdie	D	výsledok
Klozapín				
Linström a kol.	7 ^{MD,D}	otvorená štúdia	12 d	nesignifikantný výsledok
Naber a Hippus	60 ^{MD,D}	retrospektívna štúdia	4.3 r	redukcia príznakov
McElroy a kol.	25 ^{MD,D}	retrospektívna štúdia	14 d	redukcia príznakov
Banov a kol.	81 ^{MD,D}	retrospektívna štúdia	3 d	redukcia príznakov
Risperidon				
Češková a Švestka	13 ^{MD,D}	risperidon vs haloperidol	8 t	risperidon = haloperidol
Dwight a kol.	8 ^{MD,D}	otvorená štúdia	24 t	depresívny typ-pozit. efekt manický typ-negat. efekt
Hillert a kol.	3 ^D	otvorená štúdia	6 t	redukcia príznakov
Müller-Siecheneder a kol.	46 ^D	risperidon vs haloperidol+amitriptylín	6 t	risperidon=haloperidol+amitriptylín
Keck a kol.	81 ^{MD,D}	otvorená štúdia	>24 t	depresívny typ-pozit. efekt v 87 % prípadov zmiešaný typ-pozit. efekt v 52 % prípadov
Olanzapín				
Tollefson a kol.	300 ^{MD,D}	olanzapín vs haloperidol	>52 t	olanzapín > haloperidol

^D – schizoafektívna porucha, depresívny typ; ^{MD} – schizoafektívna porucha, zmiešaný typ; N – počet pacientov;
D – trvanie liečby: d – dni, t – týždne, r – roky

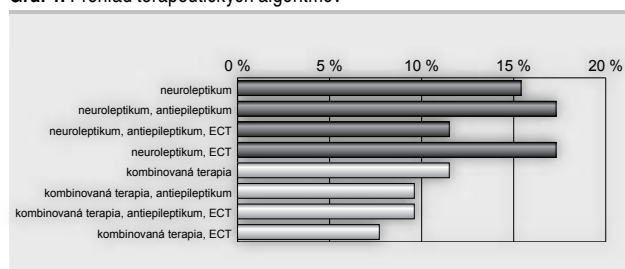
Tabuľka 4. Charakteristika súborov

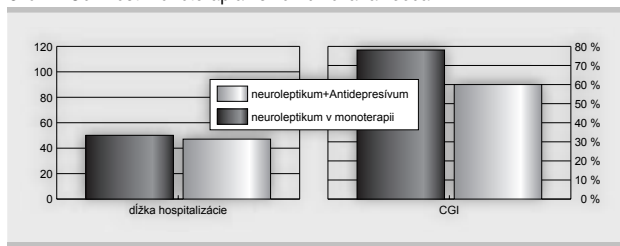
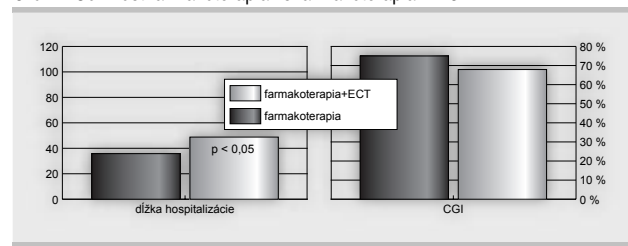
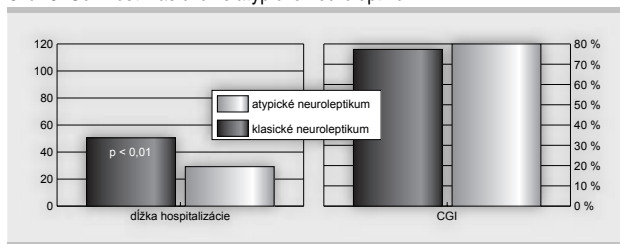
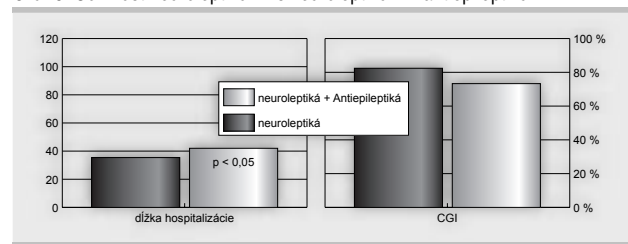
	počet pacientov	diagnóza (MKCH-10)	pohlavie (n/%)	vek (roky/rozpätie)	poradie hospitalizácie (priemer/rozpätie)
neuroleptikum	n=32	F 25.1	M 5 / 15,6 % Ž 27 / 84,4 %	38,50±1,59 20–54	4,47±0,52 1–15
neuroleptikum + Antidepressívum	n=20	F 25.1	M 3 / 15,0 % Ž 17 / 85,0 %	42,75±2,05 26–56	4,60±0,85 2–17
farmakoterapia	n=28	F 25.1	M 4 / 14,3 % Ž 24 / 85,7 %	38,86±1,88 20–56	3,93±0,32 1–9
farmakoterapia + ECT	n=24	F 25.1	M 4 / 16,7 % Ž 20 / 83,3 %	41,63±1,69 26–55	5,21±0,90 1–17
neuroleptikum	n=17	F 25.1	M 4 / 23,5 % Ž 13 / 76,5 %	35,41±1,66 22–46	4,24±0,81 1–15
neuroleptikum + antiepileptikum	n=15	F 25.1	M 1 / 7,7 % Ž 14 / 93,3 %	42,00±2,54 20–54	4,73±0,62 1–10

- Nezistil sa štatisticky signifikantný rozdiel v účinnosti liečby u pacientov liečených neuroleptikom v monoterapii a u pacientov liečených kombinovanou liečbou (graf 2).
- V súbore pacientov liečených atypickými neuroleptikami v monoterapii sa zistila vyššia účinnosť v porovnaní s pacientami liečenými klasickými neuroleptikami v hodnotení dĺžky hospitalizácie po nasadení neuroleptika. Pri hodnotení CGI sa nezaznamenal štatisticky signifikantný rozdiel (graf 3).
- Elektrokonvulzívna liečba sa v súboroch pacientov liečených neuroleptikom v monoterapii a kombinovanou

vanou liečbou používala rovnako často (46,5 % vs 53,8 %). Elektrokonvulzívna liečba sa indikovala častejšie v úvode hospitalizácie. V účinnosti terapie v súbore pacientov liečených farmakoterapiou a ECT a v súbore pacientov liečených len farmakoterapiou sa z hľadiska CGI nezistil štatisticky signifikantný rozdiel. Zaznamenalo sa signifikantné predĺženie doby hospitalizácie v súbore pacientov liečených farmakoterapiou a ECT (graf 4).

- Komedikácia antiepileptikami sa vyskytla v 48,1 % prípadov. Najčastejšie sa indikoval karbamazepín (karbamazepín = 60 %, valproát = 12 %, clonazepam = 12 %, iné = 16 %). Nezaznamenal sa signifikantný rozdiel medzi účinnosťou antiepileptik v súbore pacientov liečených neuroleptikom v monoterapii a v súbore pacientov liečených kombináciou neuroleptika a antiepileptika. V súbore pacientov liečených kombináciou neuroleptika a antiepileptika sa zaznamenalo štatisticky signifikantné predĺženie doby hospitalizácie (graf 5).
- Sprievodná psychoterapia sa častejšie indikovala v súbore pacientov liečených neuroleptikom v monoterapii (62,0 % vs 55,0 %).

Graf 1. Prehľad terapeutických algoritmov

Graf 2. Účinnosť monoterapia vs kombinovaná liečba**Graf 4.** Účinnosť farmakoterapia vs farmakoterapia + ECT**Graf 3.** Účinnosť klasické vs atypické neuroleptikum**Graf 5.** Účinnosť neuroleptikum vs neuroleptikum + antiepileptikum

8. Problematickou v oboch súboroch sa javila vysoká miera sprievodnej medikácie hypnotikami a anxiolytikami, prevažne benzodiazepínovej skupiny (monoterapia: anxiolytiká: 34,4%; hypnotiká: 37,5%; kombinovaná liečba: anxiolytiká: 15,0%; hypnotiká: 50,0%).

Diskusia

Zistili sme, že najrozšírenejšou farmakoterapeutickou stratégiou bola kombinácia neuroleptik s antidepresívami, resp. antiepileptikami. Podľa autorov ako dôvody preferovania kombinovanej liečby depresívneho typu schizoafektívnej poruchy pred monoterapiou možno uviesť:

1. nízky výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe novšími antidepresívami a antiepileptikami
2. výrazný účinok na redukciu depresívnej symptomatológie
3. zníženie rizika relapsu ochorenia pri výmene neuroleptika.

V účinnosti liečby u pacientov liečených neuroleptikom v monoterapii a kombinovanou liečbou nebol zistený štatisticky významný rozdiel. V súbore pacientov liečených atypickými neuroleptikami v monoterapii sme zistili vyššiu účinnosť v porovnaní s pacientami liečenými klasickými neuroleptikami v hodnotení dĺžky hospitalizácie po nasadení neuroleptika. Pri hodnotení CGI sme nezaznamenali štatisticky významný rozdiel. V indikácii depresívneho typu schizoafektívnej poruchy bola často používaná elektrokonvulzívna terapia, ktorá sa však rezervuje najmä pre pacientov s ťažším priebehom ochorenia, resp. pre farmakorezistentných pacientov, čo podmieňuje aj súčasné predĺženie hospitalizácie. Elektrokonvulzívna liečba sa u pacientov liečených neuroleptikom v monoterapii a kombinovanou liečbou používala rovnako často, indikovaná bola najmä v úvode hospitalizácie. V účinnosti terapie v súboroch pacientov liečených samotnou farmakoterapiou a farmakoterapiou s ECT sme z hľadiska CGI nezistili štatisticky signifi-

kantný rozdiel, ale zaznamenalo sa významné predĺženie doby hospitalizácie v súbore pacientov liečených farmakoterapiou a ECT. Komedikácia s antiepileptikami sa vyskytla v 48,1 % prípadov, najčastejšie bol indikovaný karbamazepín. Nezaznamenali sme významný rozdiel medzi účinnosťou antiepileptik v súbore pacientov liečených neuroleptikom v monoterapii a v súbore pacientov liečených kombináciou neuroleptika a antiepileptika. V súbore pacientov liečených kombináciou neuroleptika a antiepileptika sa štatisticky významne predĺžila doba hospitalizácie. Uvedenú skutočnosť je možné vysvetliť potrebou postupného titrovania hladiny antiepileptika v sére pacienta v záverečnej fáze hospitalizačnej liečby. Pozornosť si zasluhuje aj vysoká spotreba komedikácie anxiolytikami a hypnotikami počas celej hospitalizácie. Možným vysvetlením je potreba použitia benzodiazepínov vo včasných štádiách liečby na ovplyvnenie anxiety a insomnie, a následne obava z relapsu ochorenia po ich neskoršom vysadení.

Záver

Na základe výsledkov prezentovanej retrospektívnej štúdie sme potvrdili zhodnú účinnosť jednotlivých terapeutických postupov používaných v akútnej fáze liečby schizoafektívnej poruchy. Výsledky sme porovnali s literatúrou (20). Zistili sme, že používané terapeutické metódy z hľadiska výberu medikácie, dávkovania a dĺžky terapie zodpovedajú všeobecne akceptovaným odporúčaniam pre depresívny typ schizoafektívnej poruchy. Z prehľadu literatúry a našich zistení vyplýva, že liekom voľby v akútnej fáze liečby sú neuroleptiká. Napriek skutočnosti, že kombinovaná liečba antidepresívami a/alebo antiepileptikami bola v sledovanom súbore pacientov indikovaná častejšie, výsledky štúdie dokumentujú, že monoterapia atypickými neuroleptikami má v danej indikácii svoje zastúpenie. Porovnanie účinnosti monoterapie atypickými neuroleptikami a kombinovanej liečby je však potrebné overiť v prospektívnych kontrolovaných štúdiách.

Literatura

1. Banov MD, Zarate CA, Tohen M, et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow up. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 295-300.
2. Brockington IF, Kendall RE, Kellett JM, et al. Trials of lithium, chlorpromazine and amitriptyline in schizoaffective patients. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 162-168.
3. Češková E, Švestka J. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 121-124.
4. Dwight MM, Keck PE Jr, Stanton SP, et al. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder [letter]. *Lancet* 1994; 344: 554-555.
5. Goff DC, Brotman AW, Waites M, et al. Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 492-494.
6. Hillert A, Maier W, Wetzel H, et al. Risperidone in the treatment of disorders with combined psychotic and depressive syndrome: a functional approach. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 213-217.
7. Hogarty GE, McEvoy JP, Ulrich RF, DiBarry AL, Bartone P, Cooley S, Hammil K, Carter M, Munetz MR, Perel J. Pharmacotherapy of impaired affect in recovering schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 29-41.
8. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933; 13: 97-126.
9. Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, et al. Pharmacologic treatment of schizoaffective disorder. *Psychopathology (Berl)* 1994; 114: 529-538.
10. Keck PE Jr, Wilson DR, Strakowski SM, et al. Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 466-470.
11. Kraepelin E. *Dementia Praecox a Paraphrenia*. Barclay RM, Edinburgh, Scotland: Livingstone 1919.
12. Kramer MS, Vogel H, DiJohnson C, Dewey DA, Sheves P, Cavicchia S, Litle P, Schmidt R, Kimes I. Antidepressants in „depressed“ schizophrenic inpatients: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 922-928.
13. Linstrom LH. A retrospective study of the long-term efficacy and safety of clozapine in 96 schizophrenic and schizoaffective patients during a 13-year period. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99 (suppl): 9984-9986.
14. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG Jr, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders schizoaffective disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 411-414.
15. Müller-Siecheneder F, Müller MJ, Hillert A, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptylin in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 111-120.
16. Naber D, Hippus H. The European experience with clozapine. *Hosp. Community Psychiatry* 1990; 41: 886-890.
17. Prusoff BA, Williams DH, Weismann MM, et al. Treatment of secondary depression in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of amitriptyline added to perphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 136: 569-575.
18. Siris SG, Bewrmanzohn PC, Gonzales A, et al. The use of antidepressants for negative symptoms in a subset of schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27: 331-335.
19. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 250-258.
20. Vojteková L. Farmakoterapia scizoafektivnej psychózy. *Čes a Slov Psychiat* 2001; 97, 4: 176-182.
21. Vojteková L, Halaris A, Pospíšil R. Monotherapy vs Combination Therapy for the Treatment of Schizoaffective Disorder, Depressive Type. CINP Hungarian Regional Congress, September 20-23, 2001, Budapest, Hungary, poster.
22. WHO, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10. rev. Geneva, WHO, 1992.