

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Kardiovaskulární nežádoucí účinky antipsychotik
(se zaměřením na žilní tromboembolizmus)**

Jiří Masopust

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program: Psychiatrie

Hradec Králové

2009

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinované formy doktorského studijního programu Psychiatrie na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Student: MUDr. Jiří Masopust
Psychiatrická klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta
v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: Doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.
Psychiatrická klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta
v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel specialista: MUDr. Radovan Malý, Ph.D.
I. Interní klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci
Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti: Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
3. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Psychiatrické centrum
Praha

As. MUDr. Martin Anders, Ph.D.

1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Psychiatrická klinika
Všeobecné fakultní nemocnice Praha

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby disertačních prací doktorského studijního programu Psychiatrie dne 23.9.2009 od 10:00 hod. ve velké posluchárně Psychiatrické kliniky v areálu FN Hradec Králové.

Tato práce vznikla za podpory výzkumných záměrů MZO 00179906 a MSM 0021620816.

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.
předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Psychiatrie

OBSAH

Souhrn.....	4
Summary.....	5
Úvod do problematiky.....	6
Vlastní práce (cile, metodika, výsledky).....	8
Diskuze.....	20
Závěry.....	23
Literatura.....	24
Přehled publikační činnosti.....	28

SOUHRN

Délka života nemocných schizofrenií je ve srovnání se zbytkem populace o 20 % kratší. U pacientů se schizofrenií je oproti běžné populaci vyšší morbidita a mortalita somatickými poruchami. Více než dvakrát častěji tito pacienti umírají v důsledku kardiovaskulárních onemocnění. Na rozdíl od normální populace kardiovaskulární mortalita schizofreniků nadále stoupá. Příčinou je životní styl charakterizovaný nedostatkem pohybu, špatnými dietními návyky a kouřením a nedostatečná péče o tyto nemocné. Rolí hrají i vedlejší nežádoucí účinky antipsychotické terapie. Nemocnost a úmrtí se navíc zvětšuje v posledních letech, ačkoliv máme k dispozici modernější preparáty – antipsychotika II. generace.

Při hodnocení léčby je v současné době kladen důraz zejména na celkovou úspěšnost léčby, kvalitu života nemocných a jejich subjektivní spokojenost s léčbou. Také proto je pozornost věnovaná nežádoucím účinkům systematictější. Všimáme si tak dříve trochu zanedbávaných nežádoucích účinků. Mezi ně patří žilní tromboembolické komplikace při léčbě antipsychotiky.

Výskyt žilního tromboembolizmu (TEN) při léčbě antipsychotiky je dokumentován již od jejího počátku, tedy 50. let minulého století. Zvýšená pozornost je tomuto problému věnována v posledních deseti letech. Důkazy zatím čerpáme převážně z observačních studií a kazuistických sérií. Zvýšené riziko TEN je spojeno zejména s léčbou klozapinem a nízkopotentními antipsychotiky I. generace, množí se ale zprávy o výskytu tohoto nežádoucího účinku při užívání dalších antipsychotik II. generace (risperidon, olanzapin). Nejvyšší riziko patologického krevního srážení se objevuje v prvních 3 měsících po nasazení preparátu.

Mezi možné etiopatogenetické faktory TEN při léčbě antipsychotiky patří sedace, obezita, elevace hladin antifosfolipidových protilátek (APA), zvýšená aktivace a agregace destiček, hyperhomocysteinemie a hyperprolaktinemie. Již samotná diagnóza schizofrenie a bipolární afektivní poruchy, hospitalizace nebo stres s aktivací sympatiku a zvýšením hladiny katecholaminů jsou protrombogenními faktory. Pro objasnění biologických mechanismů vztahu antipsychotik a TEN jsou zapotřebí prospektivní studie.

Prostřednictvím předkládaného projektu ANTRE (ANTipsychotika, Trombóza, Embolie) se snažíme o komplexní uchopení problematiky žilního tromboembolizmu u nemocných léčených antipsychotiky. V epidemiologické analýze (*část I*) jsme zjistili vyšší expozici antipsychotické léčbě u pacientů s TEN oproti nemocným s arteriální hypertenzí (odds ratio 2.76; 95% CI = 1.01-7.55). V kazuistické sérii případů TEN při léčbě olanzapinem jsme se zaměřili na zjišťování přítomných rizikových faktorů. Navrhli jsme možné mechanismy uplatňující se v etiopatogenezi TEN při podávání olanzapinu, ale i dalších antipsychotik (*část II*). Vytvořili jsme dosud chybějící vodítko pro prevenci TEN u hospitalizovaných psychiatrických pacientů (*část III*), ověřili jej v praxi a provedli úpravy algoritmu (*část IV*). Prospektivní studie (*část V*) nám umožňuje sledovat a posuzovat etiopatogenetické mechanismy uplatňující se v patologickém krevním srážení u nemocných schizofrenií. Porovnáваме hemostatické, koagulační, imunologické a biochemické parametry před nasazením antipsychotika a po několikaměsíční léčbě u pacientů s psychózou a u skupiny zdravých dobrovolníků. Výsledky pilotní studie podporují představu o přítomnosti prokoagulačního stavu v akutní fázi onemocnění a možného ovlivnění tromboogeneze antipsychotiky.

SUMMARY

The life span in schizophrenia is shorter by 20% as compared to the rest of the population. Patients with schizophrenia suffer from somatic morbidity and mortality more than the general population. Patients with schizophrenia die of cardiovascular diseases twice more often than non-schizophrenic subjects. Cardiovascular mortality in schizophrenia recently increases as against the general community. The reason is the life style characterized with a lack of movement, wrong dietary habits, smoking, and insufficient somatic care of schizophrenic patients. Adverse effects of neuroleptic drugs also play a role in this process. Even if modern medicaments – second generation antipsychotics - are recently available, cardiovascular morbidity and mortality in schizophrenia escalates.

In the assessment of the treatment results in mentally ill people, the total effectiveness of therapy, quality of life of the patients, and their subjective satisfaction with the treatment are emphasized nowadays. Recently the adverse effects of psychiatric medication are studied comprehensively. We also take into account these adverse effects, which have been neglected so far. Venous thromboembolism and other cardiovascular complications due to neuroleptic treatment belong to them.

Venous thromboembolism (VTE) in patients treated with antipsychotic medication has been documented from its beginning in the 1950s. An increased attention has been paid to this topic in the last decade. Recent scientific evidence is mostly based on observational studies and case report series. An increased risk for VTE is associated with therapy with clozapine or low potency first generation antipsychotics. In addition to this, reports on VTE induced by other second generation antipsychotics (olanzapine, risperidon) become more frequent in the literature. The most important risk of a pathological blood clotting occurs in the first three months after the antipsychotic drug is prescribed.

Sedation, obesity, antiphospholipid antibodies, increased activation and aggregation of thrombocytes, hyperhomocysteinemia and hyperporlactinemia belong to possible etiopathogenetic factors in venous thromboembolism. The diagnosis of schizophrenia or bipolar affective disorder itself, hospitalization or stress with activation of the sympathetic nerve and increase in catecholamine blood level also act as prothrombogenic factors. Prospective studies are necessary to clarify biological mechanisms involved in the association of antipsychotics with venous thromboembolism.

The aim of the described ANTRE (ANTipsychotics, Thrombosis, Embolism) project is to study the problem of venous thromboembolism in patients treated with antipsychotics. In the epidemiological analysis (*part I*), we ascertained an increased exposition to antipsychotic treatment in VTE patients in comparison with subjects with arterial hypertension (odds ratio 2.76; 95% CI = 1.01-7.55). In a series of VTE vignettes induced by olanzapine, we focused on finding relevant risk factors. We suggested possible mechanisms of VTE etiopathogenesis in patients treated with olanzapine as well as other antipsychotics (*part II*). We compiled the so far missing guidelines for VTE prevention in hospitalized psychiatric patients (*part III*), verified and adjusted them in a routine clinical practice (*part IV*). The prospective study (*part V*) will make evaluation of etiopathogenetic mechanisms of pathological blood clotting in patients with schizophrenia possible. We compare hemostatic, coagulation, immunological, and biochemical variables before and three months after the start of antipsychotic pharmacotherapy in psychotic patients, and in a group of healthy volunteers without antipsychotic treatment. The results of the pilot study support the paradigm of the presence of a pro-coagulatory state in an acute psychosis, and the possible influence of antipsychotics on thrombogenesis.

ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Schizofrenie je chronická duševní porucha postihující přibližně 1 % populace. Onemocnění začíná obvykle v mladém věku. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) schizofrenie figuruje mezi sedmi nejvíce invalidizujícími nemocemi u lidí ve věku 20 – 45 let. V tomto ohledu převyšuje diabetes, HIV a kardiovaskulární onemocnění (Leucht et al., 2007).

Délka života nemocných schizofrenií je ve srovnání se zbytkem populace o 20 % kratší (průměrný věk 61 let oproti 76 v běžné populaci). Mortalita je více než dvakrát vyšší než v obecné populaci. Asi 40 % úmrtnosti jde na vrub nepřírozeným příčinám jako jsou suicidia a nehody. „Přírozené příčiny“ – tělesná onemocnění - tvoří zbývajících 60 % (Brown, 1997). U pacientů se schizofrenií je oproti běžné populaci vyšší **morbidita a mortalita** somatickými poruchami (Leucht et al., 2007). Jev je vysvětlován nejčastěji životním stylem a špatnými dietními návyky pacientů společně s vlivem antipsychotické terapie (Joukamaa et al., 2006). Nemocnost a úmrtnost se navíc zvěštuje v posledních letech, ačkoliv máme k dispozici modernější preparáty – antipsychotika II. generace (Saha et al., 2007). Více než dvakrát častěji tito pacienti umírají v důsledku **kardiovaskulárních onemocnění** (KVO) (Joukamaa et al., 2006). Na rozdíl od normální populace kardiovaskulární mortalita schizofrenií nadále stoupá (Ösby et al., 2000). KVO vznikají v důsledku výskytu více rizikových faktorů. Ovlivnitelnými faktory jsou obezita, kouření, hypertenze a dyslipidemie.

Dlouhodobé podávání antipsychotik (AP) je základem pro udržení stabilizovaného stavu u nemocných schizofrenií. Rozvoj psychofarmakoterapie umožňuje účinněji ovlivňovat příznaky a průběh závažných duševních poruch. Většina nemocných je schopna žít mimo psychiatrické léčebny a s větším či menším úspěchem se zapojit do života společnosti. Úspěch farmakoterapie je vyvážen rizikem nežádoucích účinků podávaných léků. Ty se v posledních letech změnila a proto jim je třeba přesunout pozornost jinam než v minulosti. Léčba antipsychotiky první generace (APG) byla provázena extrapyramidovými nežádoucími účinky. V současnosti jsou používána převážně novější antipsychotika druhé generace (ADG). Při hodnocení léčby je kladen důraz zejména na celkovou úspěšnost léčby, kvalitu života nemocných a jejich subjektivní spokojenost s léčbou. Také proto je pozornost věnovaná nežádoucím účinkům systematictější. Všimáme si tak dříve trochu zanedbávaných nežádoucích účinků – metabolických příznaků, sedace či některých kardiovaskulární účinků včetně tromboembolických komplikací.

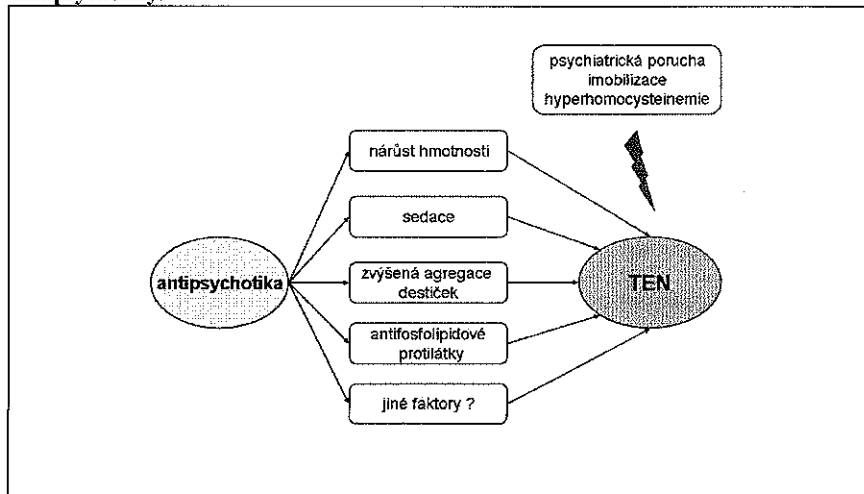
Žilní tromboembolická nemoc je multifaktoriální onemocnění. Klinicky se projevuje jako hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Mezi klinické příznaky trombózy patří asymetrický otok končetiny a plicní embolie se může projevit dušností, bolestí na hrudi, synkopou, tachykardií či hemoptýzou. Pokud není TEN správně rozpoznána a léčena, může být v důsledku plicní embolizace pro nemocného fatální. U lidí do 50 let věku je TEN nejčastější příčinou morbidita a mortality. Na vzniku TEN se podílejí vrozené a získané rizikové faktory (RF). Jejich vliv je třeba stále hodnotit v kontextu Virchowovy trias – porušení cévní stěny, aktivace koagulace a žilní stáza (Virchow, 1856).

Podávání antipsychotické medikace je spojeno s vyšším rizikem TEN (Hägg a Spigset, 2002). Krátce po objevení antipsychotického působení chlorpromazinu a jeho zavedení do praxe v 50. letech 20. století se v německé literatuře objevily první kazuistiky tromboembolických komplikací u nemocných léčených tímto preparátem a vznikly první retrospektivní studie (Grahmann a Suchenwirth, 1959; Meier-Ewert et al., 1967). Souvislost antipsychotické medikace a TEN se dostala do popředí zájmu na přelomu tisíciletí. V epidemiologických studiích bylo prokázáno zvýšené riziko TEN zejména při léčbě nízkopotentními APG a klozapinem (Zomberg a Jick, 2000; Thomassen a Vandembrouck, 2001; Parkin et al., 2004; Liperoti et al., 2005; Lacut et al., 2007; Jönsson et al., 2008; Jönsson et al., 2009). Přibývá důkazů o souvislosti dalších ADG (risperidon, olanzapin)

s žilním tromboembolizmem (Kamijo et al., 2003; Waage a Gedde-Dahl, 2003; Hägg et al., 2003; Borrás et al., 2007) Riziko u psychiatrických nemocných se významně zvyšuje při hospitalizaci a zejména pak při imobilizaci (z důvodu nutnosti fyzického omezení nebo při katatonních stavech). S rizikem TEN je spojena již samotná diagnóza schizofrenie a bipolární afektivní poruchy a životní styl pacientů se závažnou duševní poruchou charakterizovaný nedostatkem pohybu a špatnou životosprávou.

Mechanismy uplatňující se při vzniku TEN u nemocných léčených antipsychotiky jsou uvedeny na obrázku 1. Některá psychofarmaka jsou spojena se zvýšenou hladinou antifosfolipidových protilátek (APA), které mají protrombogenní vliv. Z klinického pohledu a pro potřeby diagnostiky je třeba rozlišovat antikardiolipinové protilátky (ACLA) a protilátky proti lupus antikoagulans (LA), mezi které patří protilátky proti β 2-glykoproteínu 1 (β 2-GP I). Zvýšený titr APA byl nalezen při léčbě chlorpromazinem, klozapinem, ale i risperidonem či olanzapinem (Canoso a de Oliveira, 1990; Schwartz et al., 1998; Hägg et al., 2000; Malý et al., 2005; Schwartz et al., 2009). Na druhou stranu se zvýšený titr protilátek objevuje u nemocných se schizofrenií již primárně a při antipsychotické léčbě se dále zvyšuje (Schwartz et al., 1998). Ke zvýšené aktivitě destiček může při léčbě AP docházet z více důvodů. Velká afinita klozapinu a risperidonu k 5-HT_{2A} receptorům může být příčinou 5-HT_{2A}-indukované zvýšené agregace destiček (Kamijo et al., 2003). Dalším faktorem podporujícím krevní srážlivost může být zvýšená sekrece adrenalinu v akutním psychotickém stavu (Lazarus, 2001). U klozapinu byl prokázán vliv na zvýšenou přilnavost (adhezi) trombocytů (Axelsson et al., 2007). Dalšími rizikovými faktory při užívání AP jsou obezita, metabolické příznaky, sedace či hyperprolaktinémie (Hägg et al., 2008).

Obrázek 1. Mechanismy uplatňující se v etiopatogenezi TEN u pacientů léčených antipsychotiky.



VLASTNÍ PRÁCE (CÍLE, METODIKA, VÝSLEDKY)

Projekt ANTRE (ANtipsychotika, TRombóza, Embolie) obsahuje pět částí:

- **Část I:** Epidemiologie užívání antipsychotik u nemocných s TEN
- **Část II:** Žilní tromboembolické komplikace při léčbě olanzapinem (kazuistická série)
- **Část III:** Stanovení rizika TEN a vytvoření vodítka pro tromboprofylaxi u hospitalizovaných psychiatrických pacientů
- **Část IV:** Prospektivní sledování imobilizovaných nemocných (ověření vodítka)
- **Část V:** Změny imunologických, koagulačních, hemostatických a biochemických parametrů ve vztahu k TEN při léčbě antipsychotiky

Část I: Epidemiologie užívání antipsychotik u nemocných s TEN

Cíle

Cílem studie bylo porovnat prevalenci užívání antipsychotik u nemocných s diagnózou plicní embolie a/nebo hluboké žilní trombózy oproti skupině pacientů s arteriální hypertenzí (bez tromboembolizmu) a stanovit riziko TEN při léčbě antipsychotiky. Ověřovali jsme *hypotézu*, že ve skupině pacientů s diagnózou TEN bude vyšší prevalence užívání antipsychotik než v kontrolní skupině.

Soubor nemocných a metodika

Práce byla uspořádána jako retrospektivní *studie případů a kontrol*. Provedli jsme analýzu elektronických chorobopisů pacientů ve věku 18-60 let hospitalizovaných na I. a II. Interní klinice v Hradci Králové od 1.1. 1996 do 31.12. 2004. Studovaný soubor tvořili pacienti hospitalizovaní pro diagnózu hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie. V kontrolní skupině byli nemocní s arteriální hypertenzí (bez tromboembolizmu). V obou skupinách jsme zjišťovali počet nemocných užívajících antipsychotika. Zaznamenávali jsme demografická data a klinické i laboratorní rizikové faktory TEN u nemocných užívajících antipsychotika, u kterých se rozvinula tromboembolická nemoc. Byl použit statistický software NCSS 2004 pro zjištění rozdílů v demografických parametrech (věk, pohlaví) a užívání antipsychotik mezi skupinami případů a kontrol (Kolmogorov-Smirnov test pro věk, Chí kvadrát pro pohlaví, Score Farrington & Manning pro stanovení poměru rizik - odds ratio při užívání antipsychotik).

Výsledky

Skupinu případů tvořilo 266 nemocných (ženy $n = 141$) s diagnózou hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie. Průměrný věk byl $43,1 \pm 11$ let (medián 46 let). V kontrolním souboru bylo 274 pacientů s arteriální hypertenzí (ženy $n = 140$) průměrného věku $48,2 \pm 8,8$ let (medián 51 let). Nemocní tvořící kontrolní soubor byli signifikantně starší než pacienti ze skupiny případů ($p < 0.001$; Kolmogorov-Smirnov test). Poměr mužů a žen se v obou souborech významně nelišil ($p = 0.66$; Chí kvadrát).

V souboru s diagnózou TEN užívalo jakékoliv antipsychotikum po dobu minimálně 4 týdnů 13 pacientů (4,89 %), oproti 5 nemocným (1,82 %) v kontrolní skupině. Užívání antipsychotik bylo mírně vyšší ve skupině nemocných s TEN ve srovnání s pacienty léčenými pro arteriální hypertenzi (odds ratio 2.76; 95% confidence interval = 1.01-7.55; Score Farrington & Manning).

Mezi 13 pacienty s TEN užívajícími antipsychotika byli muži ($n = 7$) a ženy ($n = 6$) rovnoměrně zastoupeni. Psychotické poruchy (paranoidní schizofrenie, schizoafektivní

porucha a porucha s bludy) byly nejčastěji diagnostikovány psychiatrickými onemocněními (n = 6). V deseti případech bylo antipsychotikum podáváno v monoterapii. Nejčastější interní diagnózou byla spontánní plicní embolie (n = 7). U třech pacientů došlo k opakovanému výskytu TEN (ve všech případech dvakrát).

Klinické rizikové faktory TEN jsme našli u 5 nemocných (obezita + městnavé srdeční selhání + rodinná anamnéza TEN; chirurgický zákrok; imobilizace + TEN v osobní anamnéze; hormonální substituční terapie; trauma + imobilizace). Komplexní vyšetření laboratorních rizikových faktorů bylo provedeno u 8 pacientů. Nejčastějším laboratorním rizikovým faktorem byla mutace faktoru V Leiden (heterozygotní forma) (n = 4), u jednoho pacienta v kombinaci s antifosfolipidovým syndromem. V jednom případě byla zjištěna mutace protrombinu 20210 G/A (heterozygotní forma). Žádné klinické ani laboratorní rizikové faktory nebyly přítomny u dvou pacientů. Nikdo nezemřel.

Část II: Žilní tromboembolické komplikace při léčbě olanzapinem (kazuistická série)

Cíle

Popis případů vzniku žilního tromboembolizmu při léčbě ADG (olanzapinem) s vyhodnocením přítomných klinických a laboratorních rizikových faktorů.

Soubor nemocných a metodika

Analýzovali jsme čtyři případy TEN při léčbě olanzapinem (5-20 mg p.d.) pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové v letech 2004 – 2006. Vedle demografických dat jsme hledali klinické a laboratorní rizikové faktory žilního tromboembolizmu.

Výsledky

U všech nemocných (průměrný věk 49,3 roku) se jednalo o spontánní příhody TEN bez anamnézy maligního onemocnění, traumatu, operace nebo imobilizace. Demografická, klinická a laboratorní data jsou podrobně uvedena v disertační práci. Ve všech případech jsme našli klinické i laboratorní RF pro vznik TEN. Opakovaný výskyt TEN jsme zaznamenali ve dvou případech. V kazuistice 1 se hluboká žilní trombóza znovu objevila s odstupem 21 měsíců. V tomto období nebyl již olanzapin podáván. Pacient užíval escitalopram 10 mg p.d. a alprazolam 1 mg p.d. V kazuistice 3 byla zachycena druhá hluboká žilní trombóza (HŽT) za jeden měsíc od prvního výskytu. Pacient po celou dobu dostával olanzapin 10 mg p.d. v kombinaci se zotepinem 100 mg p.d. a levomepromazinem 25 mg p.d.

Část III: Stanovení rizika TEN a vytvoření vodítka pro tromboprofylaxi u hospitalizovaných psychiatrických pacientů

Cíle

Cílem bylo vytvoření dosud chybějícího algoritmu pro prevenci žilního tromboembolizmu u hospitalizovaných psychiatrických nemocných.

Metodika

V počítačové informační databázi MEDLINE jsme v roce 2006 zadali klíčová slova (schizophrenia OR depression OR bipolar) AND (antipsychotic OR antidepressant) AND (venous thromboembolism OR pulmonary embolism) AND (prevention OR prophylaxis). Vybrali jsme práce nejvíce relevantní ke stanovení rizika TEN a možnosti prevence

v psychiatrii (Hem et al., 2001; Lapostolle et al., 2001; Alhenc-Gelas et al., 2001; Rosendaal, 1999; Cesarone et al., 2002; Cohen et al., 2005; Geerts et al., 2004). Na základě dat pro provádění prevence TEN v u interních i chirurgických nemocných jsme vytvořili vodítka pro specifickou populaci psychiatrických hospitalizovaných pacientů.

Výsledky

Na podkladě dat z prevence TEN u nechirurgických i chirurgických nemocných s přihlédnutím ke specifickým vyskytujícím se při léčbě závažných duševních poruch (obezita indukovaná antipsychotiky, možný rozvoj katatonního syndromu, fyzické omezení, potenciální dehydratace, antipsychotická léčba) jsme vytvořili skórovací systém pro stanovení rizika TEN u hospitalizovaných psychiatrických pacientů s omezenou hybností. Omezená hybnost (redukovaná mobilita) byla definována jako neschopnost ujit alespoň 10 metrů v 7-14 dnech od přijetí (Cohen et al., 2005). Zhodnocené riziko TEN jsme, podobně jako v obecné chirurgii (Geerts et al., 2004), rozdělili do tří stupňů (nízké – střední – vysoké). Pro každou kategorii existuje odpovídající prevence žilního tromboembolizmu. Při stanovení rizika jsme upřednostnili exponenciální hodnocení nad aditivním, neboť při výskytu více faktorů najednou se jejich vliv nesčítá, ale násobí (Rosendaal, 1999; Alhenc-Gelas et al., 2001). Skórování systém, stupně rizika s doporučenou prevencí a souhrnný algoritmus modifikovaný pro použití u hospitalizovaných psychiatrických pacientů jsou uvedeny v příloze disertační práce (publikace¹).

Část IV: Prospektivní sledování imobilizovaných nemocných (ověření vodítka)

Cíle

Ověření vodítka pro tromboprolýxi prospektivním sledováním imobilizovaných pacientů v běžných podmínkách psychiatrického oddělení. Úprava algoritmu s cílem dosažení jeho maximální jednoduchosti v využitelnosti v klinické praxi.

Metodika

Jednalo se o prospektivní sledování pacientů s omezenou hybností hospitalizovaných na akutním příjmovém oddělení Psychiatrické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové od 1.1. 2007 do 31.3. 2009. Zařazení byli pacienti s omezením hybnosti trvajícím minimálně 8 hodin nepřetržitě. Nemocní byli léčeni na akutním příjmovém oddělení standardním způsobem. Terapeutický postup, včetně péče o somatický stav, určoval ošetřující nebo službu konající lékař. U každého nemocného jsme zaznamenávali základní demografické údaje, důvod imobilizace, způsob fyzického omezení, antipsychotickou medikaci, přídatnou medikaci benzodiazepiny, výskyt HŽT a/nebo PE a přítomnost somatických komplikací v souvislosti s fyzickým omezením. Pomocí vodítka pro tromboprolýxi (viz část III) byl ve všech případech stanoven stupeň rizika vzniku TEN. Skutečně provedená prevence TEN v naturalistických podmínkách byla u každého případu porovnána s doporučeným postupem dle vodítka. Na základě klinických zkušeností a nových dat z literatury jsme provedli *úpravu algoritmu*. Poté jsme retrospektivně porovnali postup lékařů v prevenci TEN podle doporučení původního a nové verze algoritmu. Pro stanovení rozdílu v hodnocení poskytnuté péče podle obou verzí algoritmů byly použity kontingenční tabulky. Z důvodů malé četnosti

¹ Vytvořený algoritmus je podrobně popsán v příloze disertační práce v článku *Malý R, Masopust J, Konupčiková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. Psychiatrie 2006; 10: 216-219 (tabulka 1, tabulka 2 a schéma 1)*. V následující části IV je uvedena upravená verze vodítka s popisem všech změn.

dat byla použita statistika Fisherova přesného testu, testující H₀: distribuce četností hodnocení poskytnuté péče (správnost vs. nesprávnost) podle obou verzí algoritmů se neliší.

Výsledky

Studovaný soubor tvořilo 33 nemocných (ženy n = 7) s omezenou hybností pod dobu minimálně osmi hodin v uvedeném období. Charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 1. Důvodem imobilizace bylo převážně fyzické omezení v lůžku z důvodu neklidu a agresivity. Ve dvou případech byla omezená hybnost projevem disociativní poruchy motoriky. Tři nemocní byli fyzicky omezeni opakovaně v průběhu jedné hospitalizace. Třicet procent pacientů se léčilo pro organickou duševní poruchu, 27 % pro závislost, 18 % nemocných mělo psychózu a 12 % afektivní poruchu.

Tabulka 1. Charakteristiky souboru.

	Počet	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí
Věk (roky)	33	-	46,0	18 – 84
Hmotnost (kg)	31	75,7 (13,8)	75,0	47,0–110,0
BMI	29	25,0 (3,7)	25,2	17,4-31,5
Délka nepřetržitě imobilizace (hodiny)	31	11,9 (3,3)	12,0	8,0-19,0

SD – směrodatná odchylka, BMI – Body Mass Index

U většiny nemocných (88 %, n = 29) byla podávána antipsychotika pro tlumení neklidu a agresivity. Nejčastěji byl použit levomepromazin (n = 14) v dávkách 50-550 mg denně, tiaprid (n = 12) v rozmezí denních dávek 400-2000 mg a haloperidol (n = 10) v dávkách 3-6 mg denně. V několika případech nemocní dostávali olanzapin, quetiapin, zucklopentixol a risperidon. Přídavná léčba benzodiazepiny byla potřeba u 20 pacientů (61 %). Ve většině případů se jednalo o diazepam v dávkách 10 – 90 mg denně.

Medián celkového skóre rizika TEN v souboru byl 4 (minimum 3, maximum 8) body. Celkem 15 pacientů mělo nízký stupeň rizika TEN, 17 nemocných střední a jeden imobilizovaný pacient měl vysoké riziko vzniku TEN. V našem souboru mělo jakoukoliv formu prevence 73 % (n = 24) pacientů. Nízkomolekulární heparin byl podán ve 27 % případů (n = 9). Čtyřem pacientům byla poskytnuta kombinace všech čtyř forem prevence, 9 jich mělo trojkombinaci a 10 nemocných dostalo dvě formy prevence TEN zároveň.

Nevyskytly se žádné tělesné komplikace v souvislosti s fyzickým omezením. U jednoho pacienta jsme zaznamenali hlubokou žilní trombozu. Nevznikla při imobilizaci na oddělení. Klinické příznaky byly přítomny již při přijetí do nemocnice. U 21 pacientů (64 %) byla prevence TEN prováděna podle vodítka, ve 12 případech (36 %) postup neodpovídal doporučení.

Na základě zkušenosti získaných při ověřování vodítka pro tromboprolaxi u hospitalizovaných psychiatrických pacientů s přihlédnutím k novým datům z odborné literatury jsme provedli úpravu algoritmu. Mezi rizikové faktory jsme zařadili akutní infekce, žilní varixy s žilní insuficiencí a laboratorně prokázanou trombofilií (Geerts et al., 2004; Cohen et al., 2005; Prandoni a Samama, 2008) (viz tabulka 2). Rozdělení podle stupňů rizika jsme zjednodušili. Na místo původního třístupňového systému nová verze obsahuje pouze stupně dva (viz tabulka 3). Uvedené změny v hodnocení rizikových faktorů se odráží v celkovém schématu. Podstatnou změnou je vynechání faktoru věku nad 40 let pro indikaci tromboprolaxe (viz schéma 1).

Tabulka 2. Skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností² (upravená verze).

Skóre 2 body	Skóre 1 bod
Osobní anamnéza TEN (HŽT/PE)	Imobilizace (paralýza končetiny, fyzické omezení ≥ 8h, katatonie)
Malignita (aktivní/léčená)	Hormonální terapie (HAK, HST)
Věk ≥ 75 let	Obezita (BMI ≥ 30)
Akutní infekce (závažné infekce/sepse) nebo akutní respirační onemocnění (včetně exacerbace chronické poruchy)	Věk 60-74 let
	Varixy/žilní insuficience*
	Dehydratace**
	Trombofilie (laboratorně)***
	Léčba antipsychotiky

BMI – Body Mass Index; HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie,

HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, TEN – žilní tromboembolická nemoc

*kmenové varixy v povodí velké a malé safény, otoky a hyperpigmentace

**dehydratace je definována jako klinicky významný úbytek tělních tekutin (za závažnou je považována ztráta > 10 %), např. při průjmu, hypertermii, zvracení, popáleninách, gastroenteritidě, malnutrici s elektrolytovou dysbalancí, výrazné hyperglykémii při diabetu atd.

***mutace faktoru V Leiden, mutace protrombinu 20210 G/A, deficit antitrombinu, deficit proteinu C nebo proteinu S, antifosfolipidový sy, hyperhomocysteinemie, vysoká koncentrace faktoru VIII, dysfibrinogenemie

Tabulka 3. Možnosti prevence TEN dle stupně rizika (upravená verze).

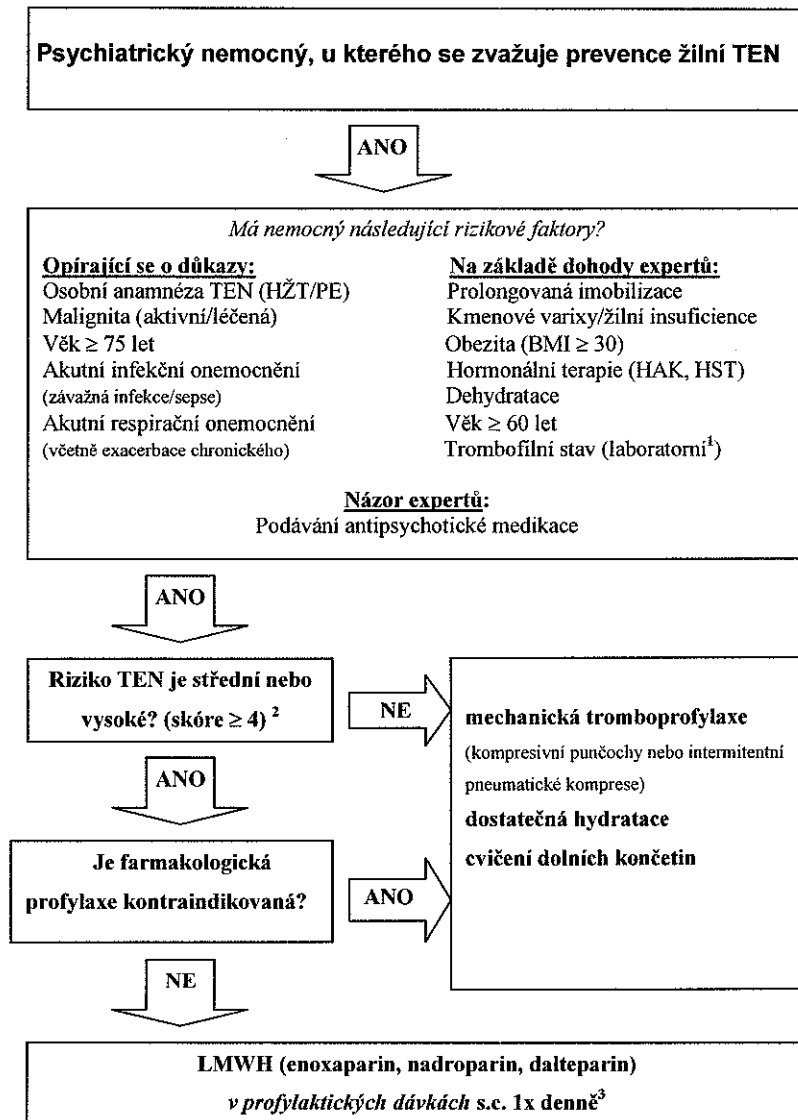
Nízké riziko ≤ 3 body	Střední až vysoké riziko ≥ 4 body
Pravidelné cvičení dolních končetin Dostatečná hydratace Kompresivní antitrombotické punčochy	
Bez farmakoprotekce	LMWH 1 x denně s.c. (enoxaparin 40 mg, nadroparin 0,4 ml, dalteparin 5000 U) nebo UFH 5000 U á 8h s.c. do plné mobilizace ³

LMWH - nízkomolekulární heparin, U - mezinárodní jednotka, UFH - nefrakcionovaný heparin

² Pro další zvažované faktory (léčba antidepressiv, parkinsonizmus nebo kouření) není v databázi MEDLINE dostatek důkazů. Významným rizikovým faktorem TEN může být centrální žilní katetr. Do skórovací tabulky není zařazen, protože není na psychiatrických odděleních v České republice běžně používán.

³ Pozor na možné kontraindikace podávání LMWH nebo UFH, zejména heparinem indukovaná trombocytopenie, krvácivý stav, vředová choroba nebo hemoragická cévní mozková příhoda. Opatrnosti při léčbě heparinem je třeba v kombinované protisrážlivé terapii, závažné renální insuficience a nekorigované arteriální hypertenze.

Schéma 1. Algoritmus prevence žilního tromboembolizmu u hospitalizovaných psychiatrických nemocných (upraveno podle Malý et al., 2008; Cohen et al., 2005).



LMWH (enoxaparin, nadroparin, dalteparin)
v profylaktických dávkách s.c. 1x denně³

BMI – Body Mass Index, HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie, HŽT – hluboká žilní trombóza, LMWH - nízkomolekulární heparin, PE – plicní embolie, TEN – žilní tromboembolická nemoc, U - mezinárodní jednotka, UFH - nefrakcionovaný heparin

¹mutace faktoru V Leiden, mutace protrombinu 20210 G/A, deficit antitrombinu, deficit proteinu C, deficit proteinu S, antifosfolipidový syndrom, hyperhomocysteinémie, vysoká hladina faktoru VIII, dysfibrinogenémie

²skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezením hybnosti (viz. tabulka 1)

³enoxaparin 40 mg (4000 U), dalteparin 5000 U, nadroparin 0,4 ml; případně lze podat nefrakcionovaný heparin a 8h (nízkomolekulární heparin má lepší bezpečnostní profil)

Část V: Změny imunologických, koagulačních, hemostatických a biochemických parametrů ve vztahu k TEN při léčbě antipsychotiky

Cíle

Cílem bylo prospektivní sledování pacientů s dosud neléčenou psychózou ve srovnání souborem zdravých dobrovolníků. Monitorovali jsme imunologické, hemostatické, koagulační a biochemické parametry se před nasazením antipsychotika a dále v průběhu léčby.

Ověřovali jsme tyto *hypotézy*:

1. Nemocní s dosud neléčenou psychózou mají zvýšené parametry aktivity fibrinolýzy (D-dimery) ve srovnání se zdravými dobrovolníky
2. Nemocní s dosud neléčenou psychózou mají zvýšené titry antifosfolipidových protilátek (ACLA a β 2-GP I - IgG/IgM) ve srovnání se zdravými dobrovolníky
3. Nemocní s dosud neléčenou psychózou mají zvýšené hladiny markeru aktivity trombocytů sP-selektinu (solubilní P-selektin) ve srovnání se zdravými dobrovolníky
4. Při antipsychotické léčbě se uvedené parametry (D-dimery, APA, sP-selektin) dále zvyšují

Metodika

Projekt je realizován v uspořádání prospektivní kontrolované studie. Délka trvání základní části je tři měsíce, následuje follow-up do celkové doby 12 měsíců. Provedení studie bylo schváleno Etickou komisí Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové. Do studie byli zařazováni hospitalizovaní nemocní s akutní atakou psychózy před započetím antipsychotické terapie, kteří splňovali vstupní kritéria (věk 18-65 let, diagnóza schizofrenie, akutní schizoformní psychotické poruchy či schizoafektivní poruchy podle kritérií 10. revize MKN, pacienti dosud neléčení antipsychotikem, bez závažného somatického onemocnění a osobní anamnézy TEN, probíhající hospitalizace), s účastí ve studii souhlasili a podepsali informovaný souhlas. Kontrolní skupinu tvořili zdraví dobrovolníci splňující kritéria, kteří podepsali informovaný souhlas. Pohlavím, věkem a BMI odpovídali studované populaci.

Průběh studie

Základní část studie zahrnovala dvě vizity (vstupní V1 a po 3 měsících antipsychotické léčby V2)⁴. Při *vizitě 1* bylo provedeno zhodnocení vstupních a vylučovacích kritérií, záznam anamnestických a demografických dat, záznam o podávané medikaci, fyzikální vyšetření: měření krevního tlaku a pulzu, vyšetření tělesné hmotnosti a stanovení BMI, somatické vyšetření a vyplnění dotazníku na přítomnost příznaků TEN, hodnocení psychopatologie posuzovacími stupnicemi CGI (Clinical Global Impression) a PANSS (The

⁴ Následovat bude follow-up s vizitou V3 s odstupem jednoho roku od V1.

Positive and Negative Syndrome Scale) a funkčního stavu pomocí GAF (Global Assessment of Functioning), odběr vzorků krve a vyšetření EKG. *Vizita 2* probíhala totožným způsobem v ambulanci Psychiatrické kliniky FN HK. Navíc byla použita Haywardova škála pro lékovou compliance a čtyřstupeňová sebesposuzovací stupnice adherence⁵. Zdraví dobrovolníci byli vyšetřeni jednorázově podle uvedeného schématu, pouze bez užití posuzovacích stupnic a vyšetření EKG. Po ranním odběru vzorků krve následovalo vyšetření tělesného stavu, fyzikální vyšetření a EKG. Vizita byla zakončena vyplněním dotazníků a hodnocením pomocí posuzovacích stupnic psychiatrem.

Vyšetřovací metody

- **Posuzovací stupnice**

PANSS – The Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987) je škála pro hodnocení příznaků schizofrenního onemocnění s bodovým rozpětím skórování v jednotlivých položkách 1-7 (hodnota 7 je nejzávažnější). Hodnotili jsme PANSS – celkový skór, PANSS – subskór škály pozitivních příznaků (7 položek), PANSS – subskór škály negativních příznaků (7 položek) a PANSS – subskór škály obecné psychopatologie (16 položek).

Stupnice CGI – Clinical Global Impression (Guy, 1976) hodnotí celkový klinický dojem s bodovým rozpětím skórování v jednotlivých položkách 1-7 (hodnota 7 znamená extrémně vyjádřené příznaky nemoci). Použili jsme CGI-S - Clinical Global Impression-Severity (závažnost) a při vizitě 2 také CGI-I - Clinical Global Impression-Improvement (zlepšení).

Škála GAF – Global Assessment of Functioning (Endicott et al., 1976) stručně hodnotí symptomy a celkovou způsobilost. Lékař posuzuje stav v rozmezí 0-100 bodů (hodnota 100 znamená nejlepší možný výsledek).

Spolupráci při léčbě jsme hodnotili na základě Haywardovy škály lékové compliance (Hayward et al., 1995) v rozmezí 1-7 bodů (hodnota 7 vyjadřuje nejvyšší míru compliance).

- **Laboratorní vyšetření**

Pacientům a zdravým dobrovolníkům byl ráno mezi 7:00 a 9:00 hod. po 12 hodinovém lačnění proveden odběr žilní krve k laboratornímu vyšetření. Vzorky byly ihned dopraveny do laboratoří Oddělení klinické hematologie (OKH), Ústavu klinické imunologie a alergologie (UKIA) a Ústavu klinické biochemie a diagnostiky (ÚKBD) Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Sledované laboratorní parametry s použitými vyšetřovacími metodami jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4. Laboratorní vyšetření – sledované parametry s popisem metody, jednotek a rozmezí.

Laboratorní ukazatel (místo zpracování)	Popis
D-dimery (OKH)	STA Lia-test® D-DI, firmy Diagnostica Stago; jednotky: mg/l; normální hodnoty: < 5 mg/l
Autoprotilátky proti fosfolipidům IgG a IgM (ACLA, β2-GP I) (UKIA)	ELISA technika s použitím souprav ThromboCombo IgG/IgM od firmy Orgentec (Německo); jednotky: U/ml; normální hodnoty: < 10 U/ml

⁵ Uvedené posuzovací stupnice se vztahují k antipsychotické terapii. Proto nebyly použity při V1, která probíhala před nasazením antipsychotika.

sP-selectin (ÚKIA)	ELISA technika od firmy R&D systems (USA); jednotky: ng/ml; normální hodnoty: průměr: 82 ng/ml, směrodatná odchylka 31 ng/ml
hsCRP (ÚKIA)	Imunonefelometrické stanovení na analyzátoru Immage 800 firmy Beckman (USA) pomocí reagensí stejného výrobce; jednotky: mg/l; normální hodnoty: méně než 5 mg/l
Hladina prolaktinu (ÚKBD)	Imunochemické stanovení na přístroji Immulite 2000 firmy DPC (Siemens); jednotky: mU/l; referenční meze – muži: 53-360, ženy: 65-425 mU/l

ACLA – antikardiolipinové protilátky, β_2 -GP I - protilátky proti β_2 -glykoproteinu I, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay (enzymová imunoanalýza na imunosorbentech), hsCRP – high sensitivity C-reaktivní protein, LIA – izoturbidimetrická metoda, OKH - Oddělení klinické hematologie, ÚKBD - Ústav klinické biochemie a diagnostiky, ÚKIA - Ústav klinické imunologie a alergologie (vše Fakultní nemocnice v Hradci Králové)

Statistická analýza

Deskriptivní statistika (průměr, směrodatná odchylka, medián, rozpětí hodnot, hranice spodního a horního kvartilů) byla vypočítána jak pro oba soubory dat, tak i pro jednotlivé vizity. Pro malé množství zkoumaných subjektů, časté nenormální rozdělení dat a ordinální charakter některých proměnných byly používány neparametrické metody. Jako míra centrální tendence se používal medián. Pro stanovení rozdílů mezi mediány skupin pacientů a kontrolní skupiny se počítal Mann-Whitneyův U test, případně Kolmogorov-Smirnovův test při zahrnutí rozdílů v distribuční funkci. Vizualizace rozdílů byla provedena pomocí krabčkových grafů a histogramů s proloženou očekávanou funkcí normálního rozdělení. Pro stanovení rozdílů mezi mediány jednotlivých vizit byla používána Friedmanova ANOVA a Wilcoxonův párový test. Zvolená hladina významnosti pro všechny testy byla $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 18 nemocných (ženy $n = 9$) s dosud neléčenou psychózou. Zdraví dobrovolníci odpovídali studovaným nemocným věkem a pohlavím. Demografické charakteristiky všech vyšetřených jsou uvedeny v tabulce 5. Většina ($n = 13$) nemocných měla při vstupu do studie diagnózu F 23.2 Akutní schizoforní psychotická porucha.

Tabulka 5. Demografické ukazatele studované a kontrolní skupiny.

	Nemocní (n = 18)			Zdraví dobrovolníci (n = 18)			p (test)
	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	
Věk (roky)	29,8 (9,1)	28	18-52	29,7 (9,3)	28	19-53	NS (KW-H)
Hmotnost (kg)	68 (15,3)	69	39-102	74 (13,5)	68,5	58-101	NS (KW-H)
BMI	23,3 (5,1)	22,6	16,2-39,8	24,1 (2,5)	24,1	20,3-29,6	NS (KW-H)
Trvání onemocnění (měsíce)	13,9 (19,7)	2,25	0,25-60	-	-	-	-

BMI – Body Mass Index, KW-H – Kolmogorov-Smirnovův test, SD – směrodatná odchylka,

Vizity 2 se zúčastnilo 14 nemocných (3 odmítli a u jedné nemocné ještě nenastal termín V2). Po tříměsíční antipsychotické léčbě došlo u nemocných k významnému poklesu skóru ve škále PANSS (medián 98 vs. 53; $p < 0,001$), včetně subškál pozitivních (25 vs. 8; $p < 0,001$) a negativních (22 vs. 17; $p = 0,002$) příznaků a CGI (5 vs. 2; $p < 0,001$) (tabulka 38). Významně se zlepšila celková funkční schopnost měřená stupnicí GAF (tabulka 6). Všichni nemocní byli při vizitě 2 v symptomatické remisi. Mezi vizitami 1 a 2 došlo k nárůstu hmotnosti (medián 69 vs. 71 kg; $p < 0,001$) a BMI (22,6 vs. 24,5; $p < 0,001$) (tabulka 7).

Tabulka 6. Psychopatologie a celková funkční schopnost v rámci vizit 1 a 2 u studované populace pacientů s psychózou.

	Vizita 1 (n = 18)			Vizita 2 (n = 14)			p (test)
	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	
PANSS celkový skór	95 (11,4)	98	77-110	54 (9,9)	53	38-74	< 0,001 (ANOVA)
PANSS pozitivní	24 (3,9)	25	18-32	9 (2,2)	8	7-14	< 0,001 (ANOVA)
PANSS negativní	21 (6,2)	22	11-31	16 (4)	17	9-22	= 0,002 (ANOVA)
CGI	5 (0,8)	5	4-6	2 (0,7)	2	1-3	< 0,001 (ANOVA)
GAF	42 (11,8)	45	20-57	65 (13,2)	70	45-80	< 0,001 (ANOVA)

ANOVA – ANOVA chí-kvadrát, CGI – Clinical Global Impression, GAF – Global Assessment of Functioning, PANSS – The Positive and Negative Syndrome Scale, SD – směrodatná odchylka

Tabulka 7. Tělesná hmotnost a BMI ve skupině nemocných.

	Vizita 1 (n = 18)			Vizita 2 (n = 14)			p (test)
	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	
Hmotnost (kg)	68 (15,3)	69	39-102	72 (14,6)	71	52-96	= 0,001 (ANOVA)
BMI	23,3 (5,1)	22,6	16,2-39,8	24,5 (3,1)	24,5	19,4-29,7	= 0,001 (ANOVA)

BMI – Body Mass Index, SD – směrodatná odchylka, ANOVA – ANOVA chí-kvadrát

Osm nemocných bylo při vizitě 2 léčeno olanzapinem v dávkách 10-20 mg denně. V jednom z těchto případů byl olanzapin podáván v kombinaci s depotním flupentixolem (12,5 mg v intervalu dvou týdnů). Risperidon v dávkách 2-3 mg denně užívali tři pacienti (z toho jeden ve formě dlouhodobě působících injekcí – 25 mg každé dva týdny). Dalšími použitými antipsychotiky byly amisulprid (n = 2; v celkové denní dávce 600 a 1000 mg), paliperidon (n = 1; dávka 9 mg denně) a depotní flufenazin (n = 1; v dávce 25 mg v intervalu 4 týdnů). Z přídatné medikace psychofarmaky jsme v jednotlivých případech zaznamenali mirtazapin (15 mg denně), citalopram (20 mg pro die), valproát (1500 mg denně) a klonazepam. Medián compliance podle Haywardovy škály byl 5 (rozmezí 2-7).

Při porovnání hodnot D-dimerů mezi skupinami pacientů při vizitě 1 a zdravých dobrovolníků byly zjištěny vyšší hladiny u nemocných (medián 0,38 vs. 0,22 mg/l; $p = 0,049$), přičemž patologické hodnoty mělo 6 pacientů a 2 zdraví dobrovolníci (33 vs. 11 %). Významně vyšší byly ve skupině nemocných oproti kontrolám hladiny P-selektinu (medián 195,9 vs. 111,9 ng/ml; $p = 0,008$) (obrázek 2). Titry ACLA IgG byly vyšší u zdravých

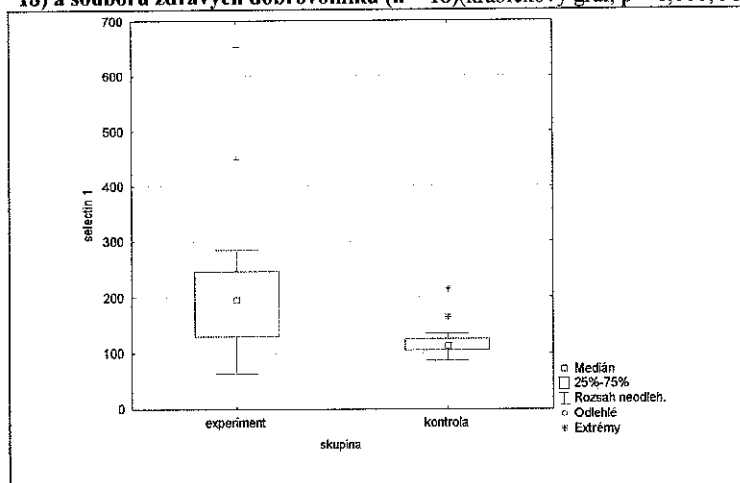
dobrovolníků, β 2-GP I IgG naopak u nemocných. Hodnoty plazmatických hladin prolaktinu a hsCRP se v obou skupinách významně nelišily (vše tabulka 8).

Tabulka 8. Laboratorní parametry – skupina nemocných při vizitě 1 (před léčbou antipsychotiky) a skupina zdravých dobrovolníků.

	Nemocní (n = 18)			Zdraví dobrovolníci (n = 18)			p (test)
	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	
D-dimery	1,16 (2,72)	0,38	0,12- 11,81	0,31 (0,35)	0,22	0,04-1,6	= 0,049 (MW-U)
P-selektin	218,3 (142,4)	195,9	63,3- 654,4	119,6 (29,9)	111,9	85,6- 214,3	= 0,008 (MW-U)
ACLA IgG	3,2 (1,13)	3,24	0,5-5,0	6,5 (3,7)	6,5	1,3-14,6	= 0,007 (MW-U)
ACLA IgM	3,6 (4,8)	1,8	0,05-18,7	3,8 (1,9)	3,9	0,2-7,3	NS (MW-U)
β 2-GP I IgG	1,4 (2,1)	0,6	0,2-8,8	0,3 (0,2)	0,2	0,1-1,2	= 0,001 (MW-U)
β 2-GP I IgM	2,3 (4,5)	0,3	0,02-18,5	0,8 (0,5)	0,7	0,1-2,0	NS (MW-U)
Prolaktin	306,6 (175,6)	273,5	61-644	222,5 (156,8)	182	70-642	NS (MW-U)
hsCRP	1,6 (1,1)	1,0	0,7-4,5	1,6 (1,2)	1,1	0,7-5,3	NS (MW-U)

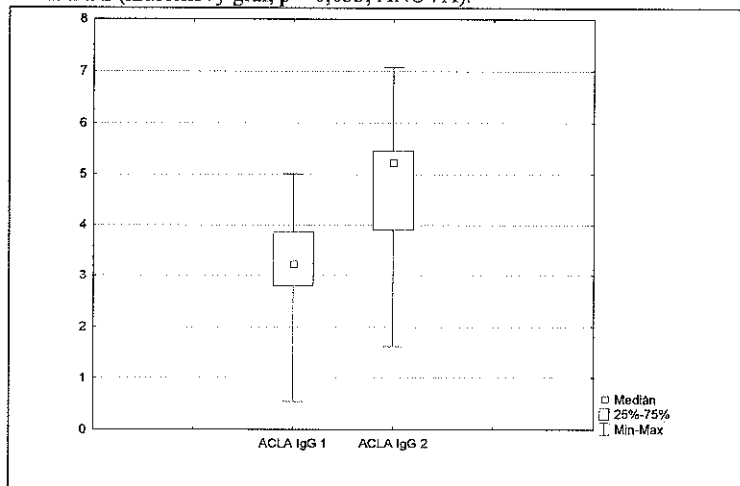
ACLA – antikardiolipinové protilátky, β 2-GP I – protilátky proti β 2-glykoproteinu I, hsCRP – high sensitivity C-reaktivní protein, MW-U – Mann-Whitneyův U test, SD – směrodatná odchylka

Obrázek 2. Hladiny P-selektinu (ng/ml) ve skupině nemocných při vizitě 1 (n = 18) a souboru zdravých dobrovolníků (n = 18) (krabíčkový graf, p = 0,008; MW-U).



Po třech měsících antipsychotické léčby nedošlo k významnému zvýšení hladin D-dimerů (medián 0,38 vs. 0,44 mg/l; NS). Hodnoty v patologickém rozmezí mělo 6 pacientů (42 %). Nezvyšovaly se hodnoty sP-selektinu (195,9 vs. 193 ng/ml; NS). Nadále byly hladiny sP-selektinu signifikantně vyšší u nemocných při vizitě 2 oproti zdravým dobrovolníkům. Statisticky významný byl nárůst titru ACLA IgG (3,2 vs. 5,2 U/ml; $p = 0,033$) (obrázek 3) a $\beta 2$ -GP I IgG (0,6 vs. 2,2; $p = 0,048$). Titr $\beta 2$ -GP I IgM se naopak snižoval a ACLA IgM neměnil. Významný nárůst byl zaznamenán u hladin prolaktinu (273,5 vs. 534 mU/l; $p = 0,008$) a hsCRP (1,0 vs. 2,1 mg/l; $0,033$) (vše tabulka 9).

Obrázek 3. Titry ACLA IgG (U/ml) ve skupině nemocných (n = 14) – srovnání výsledků vizit 1 a 2 (krabičkový graf, $p = 0,033$; ANOVA).



Tabulka 9. Laboratorní parametry – skupina nemocných při vizitě 1 a 2.

	Vizita 1 (n = 18)			Vizita 2 (n = 14)			p
	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	
D-dimery	1,16 (2,72)	0,38	0,12-11,81	0,48 (0,27)	0,44	0,12-0,95	NS (ANOVA)
sP-selektin	218,3 (142,4)	195,9	63,3-654,4	216,5 (113,1)	193	84-554	NS (ANOVA)
ACLA IgG	3,2 (1,13)	3,2	0,5-5,0	4,6 (1,5)	5,2	1,6-7,0	$= 0,033$ (ANOVA)
ACLA IgM	3,6 (4,8)	1,8	0,05-18,7	3,5 (4,6)	1,96	0,16-17,6	NS (ANOVA)
$\beta 2$ -GP I IgG	1,4 (2,1)	0,6	0,2-8,8	2,7 (2,9)	2,2	0,08-9,9	$= 0,048$ (WMP)
$\beta 2$ -GP I IgM	2,3 (4,5)	0,3	0,02-18,5	2,2 (5,0)	0,2	0,02-18,4	$= 0,028$ (WMP)
Prolaktin	306,6 (175,6)	273,5	61-644	703,6 (538,3)	534	49-1792	$= 0,008$ (ANOVA)

hsCRP	1,6 (1,1)	1,0	0,7-4,5	2,5 (1,5)	2,1	0,7-5,8	= 0,033 (ANOVA)
--------------	-----------	-----	---------	-----------	-----	---------	--------------------

ACLA – antikardiolipinové protilátky, ANOVA – ANOVA chi-kvadrát, β_2 -GP I - protilátky proti β_2 -glykoproteinu I, hsCRP – high sensitivity C-reaktivní protein, WMP - Wilcoxonův párový test

DISKUZE

Žilní tromboembolická nemoc probíhá u lidí se závažnou duševní poruchou často nerozpoznána. Příčinou může být asymptomatický průběh TEN, nespolupráce pacientů, jejich nedůvěra v lékaře jiných oborů a snížená péče o své zdraví obecně, stejně jako malá informovanost a nezkušenost psychiatrů v diagnostice této somatické poruchy. Jedná se přitom o život ohrožující stav s často fatálními následky při plicní embolii.

V naší epidemiologické retrospektivní analýze (*část I*) jsme zjistili vyšší riziko expozice antipsychotické medikaci ve skupině s diagnózou žilní TEN oproti skupině pacientů s arteriální hypertenzí. Tento výsledek potvrzuje nálezy dalších studií zabývajících se rizikem TEN při léčbě antipsychotiky (Zornberg a Jick, 2000; Liperoti et al., 2005; Lacut et al., 2007; Hägg et al., 2008; Jönsson et al., 2009). Žádný klinický ani laboratorní rizikový faktor, kromě antipsychotické léčby, jsme nezjistili pouze u dvou nemocných. Žilní tromboembolická nemoc je multifaktoriální onemocnění a také u psychiatrických pacientů se v etiopatogenezi TEN uplatňuje souhra více faktorů. Předností naší studie byla pečlivá diagnostika TEN pomocí duplexní ultrasonografie žil, spirální výpočetní tomografií, perfúzní plicní scintigrafií, echokardiografií a laboratorním vyšetřením D-dimerů. V předchozích studiích jiných autorů nebyla diagnostika TEN dostatečně podložena. Limitací v našem případě bylo získávání dat z nemocničního elektronického systému. Neměli jsme údaje o adherenci pacientů k předepsané antipsychotické léčbě. Diagnózy byly stanoveny v rámci běžné klinické praxe a ne podle výzkumných kritérií.

Kazuistická série 4 případů tromboembolických komplikací při léčbě olanzapinem (*část II*) zapadá do kontextu narůstajícího počtu kasuistik v literatuře (Waage a Gedde-Dahl, 2003; Hägg et al., 2003; Borrás et al., 2007). U tří z popsanych pacientů se TEN vyskytla v prvních šesti měsících od nasazení olanzapinu. V literatuře je uváděno nejvyšší riziko v prvních 3 měsících léčby antipsychotiky (Hägg a Spigset, 2002). U všech nemocných jsme našli klinické a laboratorní rizikové faktory TEN. Olanzapin lze považovat za precipitující faktor pro vznik TEN. Možnými mechanismy v případě olanzapinu mohou být sedace, nárůst hmotnosti, vysoká afinita k 5HT_{2A} receptorům zvyšující srážlivost krve (Kamijo et al., 2003) nebo olanzapinem indukovaná produkce antikardiolipinových protilátek (Bhanji et al., 2005) (viz tabulka 10).

Tabulka 10. Možné protrombogenní mechanismy při léčbě vybranými antipsychotiky (podle Masopust et al., 2008).

Antipsychotika	Mechanismy
Fenothiaziny	sedace, hypotenze, APA, blokáda 5-HT ₂ receptorů, nárůst hmotnosti, hyperprolaktinemie
Klozapin	sedace, hypotenze, APA, blokáda 5-HT _{2A} receptorů, nárůst hmotnosti, metabolické příznaky
Risperidon	blokáda 5-HT _{2A} receptorů, hyperprolaktinemie, APA, nárůst hmotnosti (?)
Olanzapin	blokáda 5-HT _{2A} receptorů, nárůst hmotnosti, metabolické příznaky, APA, sedace (?)

APA – antifosfolipidové protilátky

Tvorba vodítka pro tromboprofylaxi (*část III*) byla motivována snahou o snížení výskytu tromboembolické nemoci u psychiatrických hospitalizovaných nemocných s omezením hybnosti. Vycházeli jsme z dat o prevenci TEN u interních i chirurgických pacientů (Cohen et al., 2005). Jednalo se o první pokus stanovit doporučení přímo pro pacienty s duševní poruchou. Navržená prevence je jednoduchá, prakticky využitelná, bezpečná a v našich podmínkách finančně únosná. Určitou limitací prezentovaných výsledků je nedostatek důkazů, ze kterých jsme vycházeli.

Vytvořený algoritmus pro prevenci žilní TEN u hospitalizovaných psychiatrických pacientů jsme ověřovali v praxi v rámci prospektivního dvoutletého sledování (*část IV*). Potvrdilo se, že při nedostatku času a přemíře informací a standardů je použitelné pouze jasné formulované, jednoduše strukturované a přehledné vodítko. Z toho jsme při jeho úpravách vycházeli. Vynechali jsme kritérium věku nad 40 let pro provádění prevence. Důkazy pro prevenci byly získávány z velkých interních studií, do kterých byli zařazeni pacienti nad 40 let věku. Ukázalo se ale, že velká část psychiatrických nemocných s omezenou hybností je nižšího věku – v našem souboru 39 % ($n = 13$). Z toho 5 pacientů mělo střední stupeň rizika (celkové skóre 4) svědčící pro potřebu tromboprofylaxe. Také publikované kazuistiky (Hem et al., 2001; Lazarus, 2001) vedle klinických zkušeností svědčí o tom, že i lidé mezi 20. a 40. rokem věku mohou zemřít v důsledku plicní embolie při fyzickém omezení. Navíc je třeba vycházet z předpokladu, že větší chybou je prevenci neprovádět než provádět „navíc“. Znovu jsme vyhledali literaturu k tématu. Např. chronická žilní insuficience, zejména při kmenových varixech dolních končetin, se ukazuje jako rizikový faktor TEN. Odds ratio pro vznik TEN při varixech ve věku 45 let je 4,2 (95% CI: 1,6 – 11, 3), v 60 letech pak 1,9 (95% CI 1-3,6) (Heit et al., 2000; Prandoni a Samama, 2008). Při potřebě farmakoprofylaxe jsme v konečném schématu ponechali pouze možnost podání nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Důvodem je jeho lepší bezpečnostní profil a nižší riziko krvácivých komplikací ve srovnání s UFH. Pro použití na psychiatrickém oddělení je tedy vhodnější LMWH.

Po úpravě algoritmu jsme znovu vyhodnotili postup. Porovnali jsme dodržování doporučení dle původního a upraveného vodítka. Obě verze algoritmu se významně liší v hodnocení poskytnuté péče (Fisherův přesný test, $p = 0,002$). Nový algoritmus výrazně častěji vyhodnocuje poskytnutou péči jako nesprávnou (nedostatečnou) a tím vede k redukci chyby II. typu při rozhodování o poskytnutí péče. Tzn. omezuje výskyt případů nepodání prevence v případě její potřeby. Jelikož provedení prevence je z hlediska možných rizik pro pacienta menší chybou než její neprovedení, novou verzi vodítka považujeme za bezpečnější.

V prospektivní studii (*část V*) jsme měli možnost sledovat jednotlivé parametry vztahující se k trombogenezi u pacientů s psychózou před nasazením antipsychotika, po 3 měsících léčby AP a porovnat výsledky se skupinou zdravých dobrovolníků.

Nemocní psychózou měli ještě před léčbou celkově vyšší hodnoty D-dimerů než zdraví jedinci. Patologické hladiny byly zjištěny u 33 % pacientů oproti 11 % zdravých dobrovolníků. Tím byla potvrzena *hypotéza 1*. Nález svědčí pro přítomnost prokoagulačního stavu v akutní fázi psychotického onemocnění. D-dimery jsou fragmenty nerozpustného fibrinu, které jsou detekovatelné v krvi poté, kdy je fibrinové koagulum štěpeno plazminem. Zvýšená hladina D-dimerů ve vyšetřované plazmě ukazuje na patologickou aktivaci krevního srážení a následnou fibrinolýzu. Zvýšené hodnoty nemusí vždy na trombózu upozornit, i když jejich negativní prediktivní hodnota je velmi vysoká (při stanovení metodou ELISA až 98%). Stanovení D-dimerů v klinické praxi je užitečné k vyloučení diagnózy plicní embolie či žilní trombózy zejména při ambulantním vyšetření (Ginsberg et al., 1998). U hospitalizovaných jedinců není interpretace nálezů jednoznačná. Pozitivita D-dimerů provází všechny stavy spojené s fibrinemií, např. záněty, nekrózy, nádorová onemocnění a infekce. To je důvodem nízké specificity vyšetření. U nemocných ve sledovaném souboru jsme ale při vstupním vyšetření nezaznamenali klinické ani laboratorní známky infekce. Vysoká hladina D-dimerů

v akutní fázi psychiatrického onemocnění (psychózy) může být markerem aktivace fibrinolýzy při patologickém krevním srážení. V akutním stavu dochází ke zvýšenému uvolňování adrenalinu, který mj. stimuluje aktivaci destiček (Hindersin et al., 1984; Lazarus, 2001).

S uvedeným souvisí nález zvýšených hladin sP-selektinu ve skupině nemocných oproti kontrolnímu souboru (potvrzena *hypotéza 3*). Jedná se o ukazatel zánětu a zvýšené trombogeneze. Krevní destičky hrají zásadní roli ve fyziologii primární hemostázy a v patofyziologických procesech arteriální i žilní trombózy. Při endotelální dysfunkci se významně podílejí na aterogenezi. Zvýšení adhezivity, agregability, aktivity destičkové membrány a zvětšení středního objemu trombocytů (MPV) je považováno za známku aktivity krevních destiček (Malý et al., 2003). Velké destičky jsou metabolicky a enzymaticky reaktivnější, tvoří a uvolňují více aktivních destičkových faktorů a mají větší trombocytový potenciál než menší destičky. Destičky s větším objemem produkují vyšší hladiny membránových prokoagulačních proteinů jako je P-selektin (Mathur et al., 2001). P-selektin je zodpovědný za migraci a adhezi leukocytů ke stimulaci endotelálních buněk a krevních destiček. P-selektin má důležitou roli ve spojení zánětu s trombózou a obecně se uplatňuje v patogenezi jak arteriální, tak žilní trombózy (Ay et al., 2007b). U pacientů s žilním tromboembolizmem byly zaznamenány zvýšené hladiny sP-selektinu v době krátce po akutní příhodě (Smith et al., 1999; Rectenwald et al., 2005), ale i v odstupu několika měsíců (Blann et al., 2000). V naší práci byly statisticky významně vyšší hodnoty sP-selektinu u nemocných ve srovnání se zdravými jedinci jak v akutním stadiu psychózy, tak i po třech měsících léčby antipsychotiky. Tyto výsledky ukazují, že zvýšená aktivita krevních destiček neprovází jen akutní fázi psychózy. Nesouvisí tedy pouze s nadměrnou aktivitou sympatiku při stresu (Lazarus, 2001), ale vyskytuje se i při nástupu remise. Podle našich znalostí se jedná o první studii se sledováním hladin sP-selektinu během několikaměsíční léčby. Jiné práce přinášejí výsledky při jednorázovém vyšetření (Walsh et al., 2002; Iwata et al., 2007)

Po tříměsíční léčbě antipsychotiky jsme zaznamenali signifikantní nárůst hladiny prolaktinu. Osm nemocných (57 %) mělo prolaktinemii nad horní hranici normy. Ačkoliv neznáme přesný mechanismus, prolaktin je jedním z kofaktorů vedoucích ke zvýšené agregaci destiček (Wallaschofski et al., 2001; Urban et al., 2007). Prokázána byla korelace hyperprolaktinemie se zvýšenou expresí P-selektinu a ADP-stimulovanou aktivací krevních destiček (Wallaschofski et al., 2001). Vzhledem k dosud nízkému počtu pacientů jsme analýzu zaměřenou na vztah hyperprolaktinemie a hladin sP-selektinu nyní neprovádějí. Dlouhodobá hyperprolaktinemie u nemocných léčených antipsychotiky může být spojena s řadou prokázanych klinických obtíží.

Nebyla potvrzena *hypotéza 2*. Hladiny antifosfolipidových protilátek (ACLA a β 2-GP I IgG a IgM) nebyly vyšší u pacientů při vizitě 1 oproti zdravým dobrovolníkům. Nálezy byly spíše nekonzistentní a nevykazovaly žádný trend. Při vizitě 2 jsme zaznamenali významný nárůst hladin ACLA IgG a β 2-GP I IgG. V případě β 2-GP I IgM izotypu byl naopak patrný pokles hladin. Náš nález není v souladu s výsledky jiných studií prokazujících již primárně zvýšený titer APA u pacientů před nasazením antipsychotika (Chengappa et al., 1991; Schwartz et al., 1998). Vyšší výskyt APA byl zaznamenán při léčbě chlorpromazinem, klozapinem, risperidonem či olanzapinem (Canoso et al., 1990; Schwartz et al., 1998; Hägg et al., 2000; Malý et al., 2005; Bhanji et al., 2005; Schwartz et al., 2009; Shen et al., 2009). Tomu by odpovídal nárůst hladin APA v našem souboru po tříměsíční léčbě antipsychotiky. Devět pacientů (50 %) bylo při tom léčeno olanzapinem. Přes významný nárůst hladin se však stále pohybujeme v normálním rozmezí. Patologické hodnoty APA (ACLA IgM) jsme zjistili pouze u dvou pacientů. Jiné práce ukazují obdobné výsledky. Schwartz et al. (2009) nalezl v souboru 30 pacientů pozitivní ACLA IgM také ve dvou případech. Přesto je významné zvýšení titru APA signálem patologických změn na membránách buněk. APA reagují

s fosfolipidy na vnitřní straně membrány buněk a vedou k agregaci či destrukci trombocytů. Tento faktor může společně s ostatními přispět ke zvýšenému riziku tromboembolizmu u nemocných s psychózou. Pacienti s vysokým titrem antifosfolipidových protilátek mají vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních a respiračních příčin při podávání antipsychotik nebo při fyzickém omezení (Leuci et al., 2007). Změny v hladinách APA by mohly podporovat úvahy o zapojení (auto)imunitních pochodů do etiopatogeneze schizofrenie.

Hypotéza 4 byla potvrzena jen částečně. Od vizity 1 k vizitě 2 významně vzrostly titry izotypu IgG ACLA a β 2-GP I. Již primárně vyšší hladiny D-dimerů a sP-selektinu se dále nezvyšovaly.

Pacienti se při vizitě 1 nelišili od zdravých kontrol tělesnou hmotností, BMI ani hladinami hsCRP (high senzitivity CRP). Během tříměsíční léčby došlo k významnému nárůstu v uvedených ukazatelích. Domníváme se, že tento náález potvrzuje rozvoj prozánětlivého a prokoagulačního stavu u nemocných s psychózou v důsledku kumulace rizikových faktorů, zejména viscerální obezity. Dochází k narušení rovnováhy faktorů ovlivňujících koagulaci a fibrinolýzu, rozvoji endoteliální dysfunkce a zvýšení agregace a aktivace destiček (Dunn a Grant, 2005). Hladiny hsCRP jsou citlivým a spolehlivým markerem mírného cévního zánětu a také nezávislým prediktorem rizika aterosklerózy a jejich komplikací. Elevace hsCRP tedy značí endotelovou dysfunkci, přičemž všechny pochody spojené s trombocyty probíhají v endotelu cév. Hladina hsCRP 1-3 mg/l je spojena se středním, hodnota větší než 3 mg/l pak s vysokým rizikem vzniku KVO. Medián hsCRP v našem souboru při vizitě 2 byl 2,1 mg/l (ve srovnání s hodnotou 1,0 při vizitě 1 před započatím léčby).

Přínosem předkládaného projektu ANTRE je komplexní uchopení problematiky žilního tromboembolizmu u nemocných léčených antipsychotiky. Naše publikovaná epidemiologická analýza (Masopust et al., 2007) (*část I*) je již v literatuře řazena do přehledů hlavních studií na toto téma (Jönsson et al., 2009). Jako první jsme vytvořili vodítko pro prevenci TEN u hospitalizovaných psychiatrických pacientů (Malý et al., 2006; Malý et al., 2008) (*část III*) a ověřili jej v praxi (*část IV*). Prospektivní studie (*část V*) nám umožní sledovat a posuzovat etiopatogenetické mechanismy uplatňující se v patologickém krevním srážení u nemocných schizofrenií. Na rozdíl od většiny studií je prorovnáván stav před nasazením antipsychotika a po několikaměsíční léčbě.

ZÁVĚR

Rizikovou skupinou pro vznik žilního tromboembolizmu jsou hospitalizovaní pacienti, zejména imobilizovaní. Nejčastějším důvodem je nutnost fyzického omezení pro neklid a agresivitu. Pro tyto případy jsme vytvořili vodítko pro prevenci TEN. Algoritmus jsme ověřili v běžné klinické praxi a upravili jej. Pacienty léčené ambulantně je třeba poučit o riziku vzniku tromboembolizmu a jeho klinických projevech. U rizikových nemocných pak sledovat příznaky TEN při kontrolách.

Monitorování jednotlivých rizikových faktorů, zejména obezity a dalších složek metabolického syndromu by mělo být nezbytnou součástí komplexní péče o psychotické nemocné. Skríninkem rizikových pacientů, stanovením stupně rizika a následnými opatřeními (od edukace o zdravém životním stylu po vyšetření příslušným somatickým specialistou) můžeme přispět ke snížení statistik morbidity a mortality nemocných schizofrenií.

LITERATURA

Alhenc-Gelas M., Aiach M, de Moerloose P. Venous thromboembolic disease: risk factors and laboratory investigation. *Semin Vasc Med* 2001;1:81-87.

Axelsson S, Hägg S, Eriksson AC, Lindahl TL, Whiss PA. In vitro effects of antipsychotics of human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 775-780.

Ay C, Junghauer LV, Sailer T, et al. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant. *Clin Chem* 2007b; 53: 1235-1243.

Bhanji NH, Chouinard G, Hoffman L, Margolese HC. Seizures, coma, and coagulopathy following olanzapine overdose. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 126-127.

Blann AD, Noteboom WM, Rosendaal FR. Increased soluble P-selectin levels following deep venous thrombosis: cause or effect? *Br J Haematol* 2000; 108: 191-193.

Borras L, Eytan A, de Timary P, Constant EL, Huguelet P, Hermans C. Pulmonary thromboembolism associated with olanzapine and risperidone. *J Emerg Med* 2007; 35: 159-161.

Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A metanalysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502-508.

Canoso RT, Oliveira RM, Nixon R. Neuroleptic-associated autoantibodies. A prevalence study. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 863-870.

Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Incandela L, De S, Geroulakos G, Lennox A, Myers KA, Moia M, Ippolito E, Winford M. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study: prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high risk subject; a randomized trial. *Angiology* 2002;53:1-6.

Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, Spyropoulos AC, Tapson VF, Turpie AG. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;94:750-759.

Dunn EJ, Grant PJ. Atherothrombosis and the metabolit syndrome. In: Byrne CHD, Wild SH (eds.). *The metabolic syndrome*. London: John Wiley & Sons, Ltd. 2005; 163-187.

Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL et al. The Global Assessment of Functioning scale. A procedur efor measuring overall Severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 766-771.

Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004;126: 338S-406S.

Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, Bormanis J, Brill-Edwards P, Turpie AG, MacKinnon B, Gent M, Hirsh J. Sensitivity and specificity of a rapid

whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:1006-1011.

Grahmann H, Suchenwirth R. Thrombose hazard in chlorpromazine and reserpine therapy of endogenous psychosis. *Nervenarzt* 1959;30:224-225.

Guy W (ed.) ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology. Rockville: U.S.DHEW, 1976.

Hayward P, Chan N, Kemp R, Youle S, David A. Medication self management: a preliminary report on an intervention to improve medication compliance. *J Ment Health* 1995; 4: 511-517.

Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-815.

Hem E, Steen O, Opjordsmoen S. Thrombosis associated with physical restraints. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:73-76.

Hindersin P, Siegmund R, Körting HJ. Thrombophile diathesen als Hämostasestörungen bei akuten psychosen. *Psych Neurol Med Psychol* 1984; 36: 702-709.

Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous tromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000;355:1155-1156.

Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous tromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002;16:765-76.

Hägg S, Tatting P, Spigset O. Olanzapine nad venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:299-300.

Hägg S, Bate A, Stahl M, Spigset O. Associations between venous thromboembolism and antipsychotics. A study of the WHO database of adverse drug reactions. *Drug Saf* 2008; 31: 685-694.

Chengappa KNR, Carpenter AB, Keshavan MS, Yang ZW, Kelly RH, Rabin BS, Ganguli R. Elevated IgG and IgM anticardiolipin antibodies in a subgroup of medicated and unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 731-735.

Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Matsuzaki H, Sekine Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Kakai M, Minabe Y, Takei N, Mori N. Increased levels of serum soluble L-selectin in unmedicated patiens with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 89: 154-160.

Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188: 122-127.

Jönsson AK, Brudin L, Ahlner J, Hedenmalm K, Ericsson A, Hägg S. Antipsychotics associated with pulmonary embolism in a Swedish medicolegal autopsy series. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 263-268.

Jönsson AK, Horváth-Puhó E, Hägg S, Pedersen L, Sorensen HT. Antipsychotics and risk of venous thromboembolism: A population-based case-control study. *Clin Epidemiol* 2009; 1: 19-26.

Kamijo Y et al. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone nad convetional phenothiazines. *Circ J* 2003;67: 46-48.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276.

Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Cornily G, Leroyer, Mottier D, Oger E. Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 643-650.

Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, Cupa M, Adnet F. Severy pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779-783.

Lazarus A. Physical restraints, thromboembolism, and death in 2 patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 63: 207-208.

Leuci E, Manenti L, Maggini C. Anti-phospholipid antibodies, neuroleptic treatment and cardiovascular morbidity. *Br J Psychiatry* 2007;190: 81.

Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius M. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 317-333.

Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, et al. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005;165: 2677-2682.

Malý R., Malá H., Pecka M. Změny středního objemu krevních destiček při redukcí hmotnosti. *Transfuz Hemat dnes* 2003; 9: 48-51.

Malý R, Masopust J, Konupčíková K, Urban A, Duliček P. Lupus anticoagulant and FV Leiden associated with clozapine use and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1): P1866.

Malý R, Masopust J, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006; 10: 216-219.

Malý R, Masopust J, Hosák L, Konupčíková K. Assessment of a risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 3-8.

Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Čermáková E. Antipsychotic drugs as a risk factor for venous thromboembolism. *Int J Psych Clin Practice* 2007; 11: 246-249.

Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Konupčíková K. Antipsychotika a žilní tromboembolizmus. *Psychiatrie* 2008; 12: 154-159.

Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001; 85: 989-994.

Meier-Ewert K, Baumgart HH, Friedeberg P. Tromboembolische Komplikationen bei neuro- und thymoleptischer Behandlung. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1967;92:2174-2178.

Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm County, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000; 321: 483-484.

Parkin L, Skety DC, Herbison GP, Paul C. Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 659-660.

Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. *Br J Haematol* 2008; 141: 587-597.

Rectenwald JE, Myers DD Jr, Hawley AE, et al. D-dimer, P-selectin, and microparticles: novel markers to predict deep venous thrombosis. A pilot study. *Thromb Haemost*. 2005; 94:1312-1317.

Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-619.

Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. Is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1123-1131.

Shen H, Li R, Xiao H, Zhou Q, Cui Q, Chen J. Higher serum clozapine level is associated with increased antiphospholipid antibodies in schizophrenia patients. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 615-619.

Schwartz M, Rochas M, Weller B, Sheinkman A, Tal I, Golan D, Toubi N, Eldar I, Sharf B, Attias D. High association of cardiolipin antibodies with psychosis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 20-23.

Schwartz M, Kormilachev M, Kushnir M, Keller B, Rochas M, Toubi E. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in serum of patients treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 769-771.

Smith A, Quarmby JW, Collins M, Lockhart SM, Burnand KG. Changes in the levels of soluble adhesion molecules and coagulation factors in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1593-1599.

Thomassen R, Vanderbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotics medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry* 2001;179:63-66.

Urban A, Masopust J, Malý R, Hosák L, Kalnická D. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28: 518-523 .

Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. In: *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt: Staatsdruckerei; 1856.

Waage IM, Gedde-Dahl A. Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine treatment. *BMJ* 2003;327:1384.

Wallaschofski H et al. PRL as a Novel Potent Cofactor for Platelet Aggregation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5912-5919.

Zornberg GI, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet* 2000; 356: 1219-1223.

PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

Původní články a statě ve sbornících

Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Čermáková E. Antipsychotic drugs as a risk factor for venous thromboembolism. *Int J Psych Clin Practice* 2007; 11: 246-249. **(IF 0,446)**

Malý R, **Masopust J**, Hosák L, Konupčíková K. Assessment of a risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 3-8. **(IF 1,132)**

Vališ M, Taláb R, Andrýs C, Šťourač P, **Masopust J**, Kalnická D, Waberžinek G. Tau-protein, fosforylovaný tau-protein a beta-amyloid42 v likvoru u demenci a roztroušené sklerózy. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104: 139-145. **(IF 0,045)**

Urban A, Kremláček J, **Masopust J**, Libiger J. Visual mismatch negativity among patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 102: 320-328. **(IF 4,264)**

Hort J, Vališ M, Waberzinek G, Taláb R, Glossová L, Bojar M, Vyhánek M, Skoda D, **Masopust J**, Šťourač P. Proportion of tau protein to phosphorylated tau protein CSF levels in differential diagnosis of dementia. *Nervenarzt* 2008; 79: 891-898. **(IF 0,601)**

Vališ M, Taláb R, Šťourač P, Andrýs C, **Masopust J**. Tau protein, phosphorylated tau protein and beta-amyloid42 in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29: 971-976. **(IF 0,924)**

Masopust J, Tvrdá V, Libigerová E: Syndrom profesionálního vyhoření. *Ošetřovatelství* 1999; 1: 15-19.

Malý R, **Masopust J**, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006; 10: 216-219.

Masopust J. Dlouhodobá léčba schizofrenie a tělesné zdraví. In: Maršálek M et al. *Posuzování profilu antipsychotika: příklad sertindolu. Mýtus a skutečnost*. Praha: Galén 2007; 13-35.

Masopust J, Libiger J, Köhler R, Urban A, Čermáková E. Spokojenost nemocných s léčbou antipsychotiky. Čes a slov Psychiat 2009; 105: 12-19.

Přehledové články a kazuistiky

Masopust J, Hosák L, Waberžinek G, Kunc P. Cerebello-olivární atrofie s demencí. Čes a slov Neurol Neurochir 2003; 66/99: 64-69. (IF 0,07)

Urban A, **Masopust J**, Malý R, Hosák L, Kalnická D. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. Neuro Endocrinol Lett 2007; 28: 518-523. (IF 1,005)

Vališ M, Taláb R, Bártová J, Hůlek P, Žižka J, **Masopust J.** Pozdní manifestace Wilsonovy choroby: kazuistika. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103: 328-331. (IF 0,07)

Konupčíková K, **Masopust J**, Vališ M, Horáček J. Dementia in a patient with Fahr's syndrome. Neuroendocrinol Lett 2008; 29: 431-434. (IF 0,924)

Masopust J, Tůma I, Libiger J. Adjunctive aripiprazole decreased metabolic side effects of clozapine treatment. Neuroendocrinol Lett 2008; 29: 435-437. (IF 0,924)

Malý R, **Masopust J**, Hosák L, Urban A. Four CASE of venous thromboembolism associated with olanzapine. Psychiatry Clin Neurosci 2009; 63: 116-118. (IF 1,181)

Masopust J, Urban A, Vališ M, Malý R, Tůma I, Hosák L. Repeated occurrence of clozapine-induced myocarditis in a patient with schizoaffective disorder and comorbid Parkinson's disease. Neuroendocrinol Lett 2009; 30: 19-21. (IF 1,443)

Vališ M, Belada D, Taláb R, Hrudková M, **Masopust J**, Hornychová H, Klzo L, Kanta M, Malý J. Progresivní multifokální leukoencefalopatie jako komplikace léčby lymfomu – kazuistika. Cesk Slov Neurol N 2009; 72/105: 159-161. (IF 0,037)

Masopust J, Hosák L, Lenderová Z. Rozvoj paranoidní psychózy po podání fluoxetinu – kazuistika. Česká a slov Psychiat 2001; 97: 294-298.

Pidrman V, **Masopust J**: Psychoedukační program Prelapse. Psychiat pro praxi 2002; 3: 161-167.

Masopust J, Urban A, Hosák L, Slabá L, Urbanová E. Cerebello-olivární atrofie s demencí - kazuistika. Psychiatrie 2003; 7 (Suppl 2): 73-74.

Hosák L, **Masopust J**, Žižka J, Slabá L. Adaptační schopnost mozkové tkáně při chronickém triventrikulárním hydrocefalu - kazuistika. Psychiatrie 2003; 7 (Suppl 2): 36.

Urban A, **Masopust J**, Lenderová Z, Libiger J, Urbanová E, Vališ M, Kupka K. Multisystémová atrofie s demencí - kazuistika. Psychiatrie 2003; 7 (Suppl 2): 136-137.

Masopust J, Vališ M. Léčba psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. Psychiat pro praxi 2003; 4: 254-258.

Vališ M, **Masopust J**, Urban A. Hormonální substituční terapie a demence. *Psychiat pro praxi* 2003; 4: 267.

Masopust J. Syndrom profesionálního vyhoření. *Practicus* 2003; 2 (10): 16-17.

Masopust J, Grim J, Hosák L, Lenderová Z, Urban A, Žižka J. Amnestický syndrom. *Psychiatrie* 2004; 8: 39-44.

Masopust J, Vališ M. Psychofarmakoterapie psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. *Neurol pro praxi* 2004; 5: 155-158.

Urban A, **Masopust J**, Malý R. Prolaktin jako faktor zvýšené agregace destiček. *Psychiatrie* 2005; 9: 56-59.

Vališ M, Taláb R, **Masopust J**. Únava u roztroušené sklerózy. *Neurol pro praxi* 2005; 6: 40-41.

Masopust J, Urban A, Malý R. Antipsychotika – rizikový faktor žilní tromboembolické nemoci ? *Psychiat pro praxi* 2005; 6: 80-82.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Psychopatologické příznaky jako první projevy gliomu. Čes a slov *Psychiat* 2005; 101: 160-166.

Masopust J, Říhová Z, Urban A, Zumrová A. Kognitivní a emoční změny u spinocerebelární ataxie. *Psychiat pro praxi* 2005; 6: 297-301.

Masopust J. Psychopatologie u mozkových nádorů. *Psychiatrie* 2006; 10 (Suppl 2): 54-57.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Jaká je budoucnost quetiapinu ? *Psychiat pro praxi* 2006; 7: 43-49.

Malý R, **Masopust J**, Konupčíková K. Prevence žilní tromboembolické nemoci v psychiatrii. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 1): 73-78.

Masopust J. Efektivita léčby schizofrenie ve světle dvou fází studie CATIE. *Psychiat pro praxi* 2006; 7: 235-240.

Masopust J, Tůma I. Sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiatrie* 2006; 10: 226-232.

Tůma I, **Masopust J**, Malý R. Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky. *Remedia* 2006; 16: 587-593.

Masopust J, Libiger J, Tůma I. Aripiprazol v kombinaci s klozapinem zlepšil nežádoucí metabolické příznaky. *Psychiatrie* 2007; 11: 101-103.

Masopust J, Vališ M, Taláb R. Psychické příznaky roztroušené mozkomíšni sklerózy. Čes a slov *Psychiat* 2007; 103: 47-54.

Masopust J. Nežádoucí účinky antipsychotik - nová rizika a jak je rozpoznat. *Praktický lékař* 2007; 87: 368-373.

Masopust J, Malý R, Kalnická D. Praktické tipy pro sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiat pro praxi* 2007; 8: 180-184.

Masopust J, Malý R. Monitorování nežádoucích účinků antipsychotik při dlouhodobé léčbě. Dostupné na: <http://www.epsychiatrie.cz> (2007).

Masopust J, Urban A. Třetí kazuistika. In: Maršálek M et al. Posuzování profilu antipsychotika: příklad sertindolu. Mýtus a skutečnost. Praha: Galén 2007; 95-98.

Masopust J, Urban A, Kalnická D, Malý R. Hyperprolaktinémie při léčbě antipsychotiky v praxi. Dostupné na: <http://www.epsychiatrie.cz> (2008).

Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Konupčíková K. Antipsychotika a žilní tromboembolizmus. *Psychiatrie* 2008; 12: 154-159.

Přednášky na odborných setkáních (postery nejsou uvedeny)

Masopust J, Malý R, Konupčíková K, Kalnická D, Hons J. Metabolické parametry u nemocných schizofrenií léčených antipsychotiky. 14. celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí. Luhačovice 10.-13.6. 2009.

Masopust J, Libiger J, Köhler R, Urban A, Čermáková E. Subjektivní prožívání antipsychotické léčby. 51. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 7.-10. 1. 2009.

Masopust J, Köhler R, Libiger J. Subjektivní spokojenost pacientů v ambulanci péči a antipsychotická léčba. 51. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 7.-10. 1. 2009.

Masopust J, Urban A, Říhová Z, Zumrová A, Urbanová E, Vališ M. Kognitivní a emoční změny při degenerativním onemocnění mozečku. 51. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 7.-10. 1. 2009.

Masopust J, Malý R, Konupčíková K, Kalnická D, Bitnerová L, Horáčková I, Bažant J. Sledování kardiometabolického rizika u nemocných schizofrenií. 51. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 7.-10. 1. 2009.

Masopust J. Proč léčit dlouhodobě olanzapinem ? 51. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 7.-10. 1. 2009.

Masopust J, Vališ M. Psychopatologie u demencí (videokazuistika). Mezioborový seminář Centra pro neurovědy LF a FN HK. Hradec Králové 18.6. 2008.

Masopust J, Vališ M. Psychopatologie u Parkinsonovy nemoci. Mezioborový seminář Centra pro neurovědy LF a FN HK. Hradec Králové 18.6. 2008.

Masopust J, Malý R, Konupčíková K, Kalnická D. Skránink kardiometabolického rizika u nemocných schizofrenií. VII. Sjezd České psychiatrické společnosti. Špindlerův Mlýn 14.6. 2008.

Masopust J. Kdy je nemocný spokojen s léčbou antipsychotiky ? 50. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 9.-13.1. 2008.

Masopust J. Komplikace léčby antipsychotiky v praxi. Kolégium schizofrenie. Mojmírovce (Slovensko) 1.6. 2007.

Masopust J. Jaká laboratorní vyšetření jsou potřebná při léčbě psychofarmaky ? Vědecká schůze Psychiatrické společnosti ČLS JEP, psychofarmakologická sekce. Praha 2.5. 2007.

Masopust J. Sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. Vzdělávací kurz ČNPS „Farmakoterapie duševních poruch“. Černý důl 11.11. 2006.

Masopust J, Malý R, Konupčíková K. Návrh algoritmu trombopropylaxe u psychiatrických nemocných. Vědecká schůze Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Praha 1.11.2006

Masopust J, Malý R, Konupčíková K. Návrh algoritmu trombopropylaxe u psychiatrických nemocných. VI. Sjezd Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Špindlerův Mlýn 8.-11.6. 2006.

Masopust J. Spokojenost nemocných s léčbou antipsychotiky. Symposium severočeských psychiatrů. Staré Splavy 2.6. 2006.

Masopust J. Psychopatologie u mozkových nádorů. Symposium Společnosti pro biologickou psychiatrii „Funkční neuroanatomie v psychiatrii“. Jihlava 22.4. 2006.

Masopust J, Malý R, Konupčíková K. Návrh algoritmu trombopropylaxe u psychiatrických nemocných. Regionální psychiatrický seminář. Černý Důl 7.4. 2006.

Masopust J, Urban A, Říhová Z, Urbanová E, Zumrová A, Křepelová A, Vališ M. Kognitivní změny u spinocerebelární ataxie. Neuro-ski. Harrachov 18.3. 2006.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Léčba psychózy u Parkinsonovy nemoci klozapinem – kazuistika. 33. Šerclovy dny. Harrachov, říjen 2005.

Masopust J, Urban A, Zumrová A, Říhová Z. Poruchy kognice a emotivity při cerebelárních lézích. Seminář Kliniky dětské neurologie UK 2. LF a FN Motol. Praha, 15.6. 2005.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Multisystémová atrofie s demencí ? Klub abnormálních pohybů. Seminář Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Praha, 19.1. 2005.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Psychopatologické příznaky jako první projev gliomu mozku. Společný seminář s Psychiatrickou klinikou FN a LF UK Bratislava. Bratislava 19.11. 2004.

Masopust J, Zumrová A, Urban A, Kremláček J, Říhová Z, Urbanová E. Asociace nálezů funkčních zobrazovacích metod a kognitivního postižení pacientů se spinocerebelární ataxií – pilotní studie. 51. Neurofyziologický kongres. Srní 5.11. 2004.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Psychopatologické příznaky jako první projev gliomu mozku. Vědecká schůze Psychiatrické společnosti. Praha 6.10. 2004.

Masopust J, Urban A, Lenderová Z. – Ovlivňuje mozeček kognitivní funkce a emotivitu ? Regionální psychiatrický seminář. Černý Důl 2.4. 2004.

Masopust J, Urban A, Hosák L, Slabá L, Urbanová E. Cerebello-olivární atrofie s demencí. 11. celostátní konference biologické psychiatrie. Luhačovice 11.-14.6. 2003.

Masopust J, Hosák L., Urban A., Urbanová E. Cerebello-olivární atrofie s demencí. Regionální psychiatrický seminář, Hrubá Skála 4.4. 2003.

Masopust J, Hosák L., Lenderová Z.: Rozvoj paranoidní psychózy po podání fluoxetinu. Regionální psychiatrický seminář, Hrubá Skála, 31.3. 2001.

