

## SOUHRN

**CÍLE:** Cílem studie byla deskriptivní analýza klinického obrazu schizofrenních onemocnění s časným začátkem (EO-SSD), porovnání nástupu účinku a účinnosti vybraných atypických (AAP) a typických (TAP) antipsychotik, stejně jako analýza dvou hlavních nežádoucích účinků – nárůstu hmotnosti a lékově indukovaných extrapyramidových symptomů (EPS) během léčby pacientů s EO-SSD.

**METODY:** Byla provedena retrospektivní studie pacientů léčených na našem oddělení pro schizofrenní onemocnění vybranými AAP (risperidon, olanzapin, ziprasidon, quetiapin a clozapin) a TAP (haloperidol, perfenazin a sulpirid) v letech 1997-2007. V tomto období bylo identifikováno 173 pacientů (85 chlapců, 88 dívek; průměrný věk  $15,8 \pm 1,6$  let); jejich léčba zahrnovala 297 léčebných událostí. Na základě lékařské dokumentace bylo vyhodnoceno premorbidní přizpůsobení, prodromální symptomy a psychopatologický obraz při přijetí, stejně jako komorbidní onemocnění. První zlepšení bylo možno vyhodnotit u 258 léčebných událostí; z toho 195 (76%) bylo léčeno AAP a 63 (24%) TAP. První zlepšení bylo ve shodě s metodologií etablovanou pro retrospektivní studie vyhodnocováno jako počet dnů léčby předcházející prvnímu záznamu o pacientově zlepšení v dokumentaci. Účinnost léčby bylo možné vyhodnotit u 125 pacientů (60 chlapců, 65 dívek; průměrný věk  $15,8 \pm 1,8$  let), z toho 97 (77,6%) bylo léčeno AAP a 28 (22,4%) TAP. Účinnost byla vyhodnocena s využitím škály CGI (škála Globálního klinického dojmu). CGI-1 (závažnost stavu) byla hodnocena při zahájení léčby a po 1, 3 a 6 týdnech. CGI-2 (zlepšení) byla hodnocena jako změna klinického stavu od zahájení léčby do stavu po 3 nebo 6 týdnech dle dostupnosti měření. Response byla definována jako  $CGI-2 \leq 2$  a hodnocena na konci léčebného pokusu trvajícího nejméně 3 týdny. Změny hmotnosti bylo možno hodnotit u 109 pacientů (52 chlapců a 57 dívek; průměrný věk  $15,8 \pm 1,6$  let). Hmotnost byla vyhodnocována před zahájením léčby a po 1, 3 a 6 týdnech. Extrapyramidové nežádoucí účinky bylo možné vyhodnotit u 288 léčebných událostí, z toho 213 (74%) sestávalo z AAP a 75 (26%) z TAP. Byl hodnocen typ EPS, léčba a ukončení léčby z důvodu EPS.

**VÝSLEDKY:** Analýza klinického obrazu ukázala, že nejčastějšími symptomy při přijetí byly bludy (73,6%, převážně nesystematizované – 79,7%), následovaly halucinace (53,5%, nejčastěji sluchové – 42,1%, intrapsychické – 17,8% a vizuální – 15,5%) a negativní symptomatologie (44,8%). Špatné premorbidní přizpůsobení bylo sledováno u 61,0% a plíživý rozvoj onemocnění u 61,4% pacientů. Časté byly nespecifické prodromální symptomy (88,6%). Psychiatrická komorbidní onemocnění byla přítomna u 86 (49,7%) pacientů, nejčastější byl abusus psychoaktivních látek (12,1%), specifické poruchy školních dovedností (11,0%) a hyperkinetické poruchy (11,6%). Průměrná doba do prvního zlepšení byla  $6,9 \pm 4,2$  dny ve skupině léčené AAP a  $5,8 \pm 3,5$  dní ve skupině TAP; rozdíl byl signifikantní na úrovni trendu ( $p=0,063$ ). Rozdíly mezi jednotlivými léky nebyly signifikantní ( $p=0,680$ ). Účinnost: celkem 69% pacientů bylo vyhodnoceno jako respondéři – 68% na AAP ( $n=85$ ; risperidon, olanzapin, ziprasidon) a 71% na TAP ( $n=14$ ; perfenazin, haloperidol), tento rozdíl byl

statisticky signifikantní ( $p=0,03$ ). Iniciální průměrné CGI-1 skóre bylo  $5,6\pm 0,6$ ; vykazovalo statisticky signifikantní pokles v průběhu celého měření v čase ( $p<0,001$ ) k hodnotě  $3,4\pm 0,9$  po 6 týdnech léčby. Rozdíl mezi AAP a TAP v poklesu CGI-1 nebyl signifikantní ( $p=0,698$ ) stejně jako rozdíly mezi jednotlivými léky ( $p=0,220$ ). Průměrné skóre CGI-2 bylo  $2,3\pm 0,8$ ; rozdíl mezi AAP a TAP signifikantní nebyl ( $p=0,906$ ), stejně jako mezi jednotlivými léky ( $p=0,920$ ). Pacienti s negativní symptomatologií dosáhli signifikantně menšího zlepšení na škále CGI-2 ( $p=0,016$ ) a v dosažení response byly jejich výsledky signifikantně horší na úrovni trendu ( $p=0,065$ ) ve srovnání s pacienty bez negativních symptomů. Změny hmotnosti: během prvního týdne se ve skupině léčené AAP ( $n=85$ , risperidon, olanzapin, ziprasidon a clozapin) zvýšila hmotnost o 1,5% oproti výchozí, zatímco na TAP ( $n=24$ , haloperidol, perfenazin a sulpirid) pouze o 0,2% ( $p=0,049$ ). Rozdíly v relativních změnách mezi těmito dvěma skupinami nebyly po 3 ani 6 týdnech signifikantní. Vyjádřeno v absolutních hodnotách, pacienti na AAP přibrali  $3,4\pm 3,2$  kg a na TAP  $2,0\pm 3,9$  kg během 6 týdnů léčby ( $p=0,335$ ). Pouze soubor léčený risperidonom, olanzapinem a clozapinem měl dostatečnou velikost pro srovnání od počátku do konce studie (6 týdnů). V průměru přibrali pacienti na risperidonu  $3,6\pm 2,6$  kg, na olanzapinu  $4,4\pm 2,5$  kg a na clozapinu  $2,1\pm 4,0$  kg ( $p=0,286$ ). Extrapyramidové nežádoucí účinky se objevily během 80 (28%) léčebných událostí a byly přítomny signifikantně častěji při léčbě TAP (49%) než AAP (20%;  $p<0,0001$ ). U jednotlivých léků byl výskyt EPS následující: 71% na haloperidolu, 59% na perfenazinu, 32% na risperidonu, 27% na ziprasidonu, 20% na sulpiridu a 6% na olanzapinu. Žádné EPS nebyly zaznamenány během léčby clozapinem a quetiapinem. Důvodem pro vysazení medikace byly EPS v 6,6% případů.

**ZÁVĚRY:** U pacientů v našem souboru byl zaznamenán vysoký výskyt negativních symptomů, špatného premorbidního přizpůsobení a plíživého rozvoje onemocnění. Analýza doby do prvního zlepšení prokázala s významností na úrovni trendu rychlejší nástup účinku při léčbě TAP oproti AAP. V účinnosti nebyly mezi skupinami AAP a TAP ani mezi jednotlivými léky prokázány rozdíly, kromě signifikantně většího podílu respondérů ve skupině léčené TAP. Rozdíly v nárůstu hmotnosti mezi souborem AAP a TAP nebyl v naší studii tak výrazný, jako je popisováno v literatuře, zatímco TAP byly oproti AAP signifikantně častěji spojeny s extrapyramidovými symptomy.

**Klíčová slova:** schizofrenie s časným začátkem, psychopatologie, antipsychotika, nástup účinku, účinnost, nárůst hmotnosti, extrapyramidové nežádoucí účinky.