

## **OBSAH**

<b>SOUHRN</b> .....	<b>2</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>4</b>
<b>1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY</b> .....	<b>6</b>
1.1. Schizofrenní onemocnění s časným začátkem – základní charakteristiky .....	6
1.2. Léčba schizofrenních onemocnění s časným začátkem .....	7
1.2.1. Účinnost léčby antipsychotiky .....	7
1.2.2. Nástup účinku antipsychotik .....	7
1.2.3. Nežádoucí účinky – nárůst hmotnosti a extrapyramidové příznaky .....	7
<b>2. CÍLE A HYPOTÉZY</b> .....	<b>8</b>
<b>3. METODY VÝZKUMU</b> .....	<b>9</b>
<b>4. VÝSLEDKY</b> .....	<b>11</b>
4.1. Psychopatologický obraz a další charakteristiky souboru .....	11
4.2. První zlepšení .....	11
4.3. Účinnost léčby a prediktory výsledku léčby .....	15
4.4. Nežádoucí účinky .....	18
<b>5. DISKUSE</b> .....	<b>21</b>
5.1. Psychopatologický obraz a další charakteristiky souboru .....	21
5.2. První zlepšení .....	22
5.3. Účinnost léčby a prediktory výsledku léčby .....	23
5.4. Nežádoucí účinky .....	24
<b>6. ZÁVĚRY</b> .....	<b>26</b>
<b>ZKRÁCENÝ SEZNAM LITERATURY</b> .....	<b>28</b>
<b>SEZNAM PUBLIKACÍ</b> .....	<b>33</b>

## 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 trvajícím 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.

## SUMMARY

**OBJECTIVES:** The aim of our study was to assess clinical presentation of early-onset schizophrenia spectrum disorders (EO-SSD), the time to first improvement and efficacy associated with selected atypical (AAPs) and typical (TAPs) antipsychotics, as well as two main side effects – weight gain and treatment-emergent extrapyramidal symptoms (EPSs) during the treatment in patients with EO-SSD.

**METHODS:** This was a systematic chart review of all patients receiving routine clinical care in our department, with selected AAPs (risperidone, olanzapine, ziprasidone, quetiapine and clozapine) and TAPs (haloperidol, perphenazine and sulpiride), for schizophrenic psychoses, between 1997 and 2007. During this period, our review identified 173 patients (85 males, 88 females; mean age  $15.8 \pm 1.6$  years); their treatment included 297 treatment trials. Data on premorbid adjustment, prodromal symptoms and psychopathology at admission, as well as comorbidity were evaluated based on the patients' medical records. The time to first improvement could be estimated in 258 treatment trials; of these, 195 (76%) comprised AAPs and 63 (24%) TAPs. The time to first improvement was assessed in agreement with the methodology established for retrospective studies as the number of treatment days prior to the first record of improvement in the patient's documentation. Treatment efficacy could be evaluated in 125 patients (60 boys, 65 girls; mean age  $15.8 \pm 1.8$  years); of these, 97 (77.6%) patients had been treated with AAPs and 28 (22.4%) with TAPs. Treatment efficacy was evaluated using the CGI (Clinical Global Impression). The CGI-1 (Severity Scale) was assessed at baseline and after 1, 3 and 6 weeks of treatment. The CGI-2 (Improvement Scale) was assessed based on the change in the patients' clinical status from baseline to Week 3 or 6 depending on the data available. Response was defined as  $CGI-2 \leq 2$  and was evaluated at the end of the treatment trial lasting for at least 3 weeks. Weight changes could be estimated in 109 patients (52 boys, 57 girls; mean age  $15.8 \pm 1.6$  years). The patients were evaluated based on their medical records prior to starting therapy, and after 1, 3 and 6 weeks of treatment. Extrapyramidal side effects could be estimated in 288 treatment trials; of these, 213 (74%) comprised AAPs and 75 (26%) TAPs. Type of EPSs and their treatment as well as discontinuation due to EPSs were evaluated.

**RESULTS:** Assessment of the clinical presentation revealed that the most frequent psychotic symptoms at admission were delusions (73.6%; mainly non-systematized – 79.7%), followed by hallucinations (53.5%; mainly auditory – 42.1%, intrapsychic – 17.8% and visual – 15.5%) and negative symptoms (44.8%). Poor premorbid adjustment was found in 61.0% and insidious onset of illness in 61.4% of the patients. Non-specific prodromal symptoms were frequent (88.6%). Comorbidity was present in 86 (49.7%) subjects; most frequent were substance abuse – 12.1%, specific learning disorders – 11.0% and attention-deficit/hyperactivity disorder – 11.6%. The mean time to first improvement was  $6.9 \pm 4.2$  days in the AAP group and  $5.8 \pm 3.5$  days in the TAP group; the difference was significant at the trend level ( $p=0.063$ ). Differences between individual drugs were not significant ( $p=0.680$ ). Efficacy: A total of 69% of the patients were evaluated as responders - 68% on AAPs ( $n=85$ ; risperidone, olanzapine, ziprasidone) and 71% on TAPs ( $n=14$ ; perphenazine, haloperidol);

this difference was significant ( $p=0.03$ ). The initial mean inclusion CGI-1 score was  $5.6\pm 0.6$ ; this score showed a steady decrease in time during the treatment, being significant between all timepoint measures ( $p<0.001$ ) to the mean CGI-1  $3.4\pm 0.9$  at Week 6. The difference between AAP and TAP groups in CGI-1 decrease was not significant ( $p=0.698$ ) and neither were the differences between individual drugs ( $p=0.220$ ). The mean CGI-2 score was  $2.3\pm 0.8$ ; the difference between AAP and TAP groups was not significant ( $p=0.906$ ) and neither were the differences between individual drugs ( $p=0.920$ ). Patients presenting with negative symptoms achieved significantly less improvement in CGI-2 scores ( $p=0.016$ ) and were less likely to respond to the treatment with significance at the trend level (0.065), compared to patients not affected by negative symptoms. Weight changes: During the first week of treatment, the AAP group ( $n=85$ ; risperidone, olanzapine, ziprasidone and clozapine) gained 1.5% of baseline weight, whereas the TAP group ( $n=24$ ; haloperidol, perphenazine, and sulpiride) gained only 0.2% ( $p=0.049$ ). Differences in relative changes between the two groups were not significant at Weeks 3 and 6. Expressed as absolute values, patients on AAPs and TAPs gained an average of  $3.4\pm 3.2$  kg and  $2.0\pm 3.9$  kg, respectively, during 6 weeks of their treatment ( $p=0.335$ ). Only the risperidone, olanzapine, and clozapine groups had sufficient numbers of patients to allow a comparison at the endpoint of the study (Week 6). On average, the patients gained  $3.6\pm 2.6$  kg on risperidone,  $4.4\pm 2.5$  kg on olanzapine and  $2.1\pm 4.0$  kg on clozapine during 6 weeks of treatment ( $p=0.286$ ). Extrapyramidal side effects occurred during 80 (28%) treatment trials and were present in significantly more patients treated with TAPs (49%) than with AAPs (20%;  $p<0.0001$ ). With regard to individual drugs, the rates of EPSs were as follows: 71% with haloperidol, 59% with perphenazine, 32% with risperidone, 27% with ziprasidone, 20% with sulpiride and 6% with olanzapine. There were no EPSs in patients treated with clozapine and quetiapine. The treatment discontinuation rate due to EPSs was 6.6%.

**CONCLUSIONS:** Patients in our sample showed high rates of negative symptoms, poor premorbid adjustment and insidious onset of illness. Analysis of the time to first improvement revealed a significant group level trend indicating that typical antipsychotic drugs have faster onset of action than atypical antipsychotics. There were no differences in efficacy between AAPs and TAPs, as well as between individual drugs, except that significantly more patients treated with TAPs met response status. The weight gain difference between the AAP and TAP groups found in our study was not as large as described in the literature, whereas TAPs were associated with significantly more extrapyramidal side effects than AAPs.

**Key words:** early-onset schizophrenia, psychopathology, antipsychotics, onset of action, efficacy, weight gain, extrapyramidal side effects.

# 1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

## 1.1. Schizofrenní onemocnění s časným začátkem – základní charakteristiky

**Schizofrenie s časným začátkem** (early-onset schizophrenia, **EOS**), tedy se začátkem před 18. rokem věku, navazuje neurobiologicky a fenomenologicky na dospělou formu onemocnění, je však charakterizována výraznějšími premorbidními narušeními, abnormitami mozku a genetickými rizikovými faktory, a to zejména při velmi časném **začátku onemocnění v dětství** (very early-onset schizophrenia, **VEOS**; childhood onset schizophrenia, **COS**), tedy začátkem před 13. rokem věku (Rapoport & Gogtay, 2011; Nicolson et al., 1999). Onemocnění zasahuje vyvíjející se organismus, což je důvodem odlišností v klinickém obraze, průběhu onemocnění i v reaktivitě na léčbu.

Děti a adolescenti rozvíjejí svoji vlastní, jedinečnou kombinaci symptomů, přičemž jejich rozsah a kvalita jsou modifikovány konkrétními podmínkami a zkušenostmi jedince, vývojovým stupněm a jeho odchylkami zejména v oblasti řeči a v kognitivních schopnostech (McClellan & Stock, 2013). V premorbidním období jsou u dětí s COS popisovány až u 67% abnormity v oblasti sociální, motorické a jazykové (Driver et al., 2013). Premorbidní sociální narušení jsou spojena s pozdějším rozvojem negativních symptomů (Hollis, 2003, McClellan et al., 2003). Prodromální fáze je charakterizována řadou nespecifických symptomů (sociální stažení, změny v afektivitě, úzkostné stavy, porucha regulace impulzů), často se již rozvíjejí negativní symptomy a poruchy kognitivních funkcí s dopadem na školní výsledky, případně je stav komplikován přidruženým abusem psychoaktivních látek, což znesnadňuje diagnostický proces (McClellan & Stock, 2013; Malá, 2005; NICE, 2013). Plíživý rozvoj a nespecifický obraz přispívají k podstatně delšímu trvání neléčeného psychotického procesu (duration of untreated psychosis, DUP) ve srovnání s dospělými, což má významné dopady na prognózu (Schimmelmann et al., 2007; Ballageer et al., 2005; Joa et al., 2009). Psychopatologický obraz v akutní fázi odráží vývojovou úroveň a její narušení. V pozitivních symptomech je charakteristická převaha nesystematizovaných bludů, predominantně sluchové halucinace, které mohou být obtížně odlišitelné od vnitřní řeči (Remschmidt & Theisen, 2012; Werry et al., 1994; Garralda, 1984). Negativní symptomy jsou častější, jsou více vyjádřeny u schizofrenie ve srovnání s ostatními psychotickými poruchami a predikují horší prognózu (McClellan et al., 2002). Častější jsou i desorganizované příznaky (Häfner & Nowotny, 1995) a příznaky afektivní (Sanchez-Gistau et al., 2015), které často přispívají k iniciální diferencially diagnostické nejasnosti.

Diagnostika je prováděna s využitím nemodifikovaných kritérií ICD-10 a DSM-V, spolu s extenzivními doplňujícími informacemi o somatickém stavu a psychosociálních faktorech (Driver et al., 2013). Zejména při první epizodě je klinický obraz proměnlivý, specifické příznaky nemusejí být plně vyjádřeny, proto je nezbytné longitudinální sledování s opakovanou revizí diagnózy (Gochman et al., 2011, Castro-Fornieles et al., 2011).

Ačkoliv je EOS přisuzována horší prognóza oproti dospělým, studie u adolescentů z posledních let ukazují, že může být podobná (Schimmelmann et al., 2007) nebo dokonce

lepší (Amminger et al., 2011). Tyto výsledky však nelze generalizovat na COS (Röpke & Eggers, 2005; Remschmidt et al., 2007).

## **1.2. Léčba schizofrenních onemocnění s časným začátkem**

Na základě všeobecného konsensu jsou v léčbě EO-SSD (early-onset schizophrenia spectrum disorders) využívány léčebné strategie s účinností prokázanou u dospělých. K dispozici jsou pouze limitované důkazy nízké kvality, které nasvědčují, že poměr rizik a benefitů je u dětí a adolescentů méně příznivý ve srovnání s dospělými, v oblasti nefarmakologických intervencí poukazují studie na specifické potřeby této populace, přičemž důkazy o účinnosti nefarmakologických intervencí u populace mladší 18 let zcela chybí (Stafford et al., 2015; Schimmelmann et al., 2013).

### **1.2.1. Účinnost léčby antipsychotiky**

Účinnost oproti placebo byla u EOS prokázána v šestitýdenních dvojitě zaslepených randomizovaných kontrolovaných studiích (DB RCT) pro aripiprazol, risperidon, olanzapin, paliperidon a quetiapin, zatímco pro ziprasidon účinnost převyšující placebo prokázána nebyla (Schimmelmann et al., 2013; Hrdlička & Dudová, 2015). Studie srovnávající jednotlivé preparáty ve dvojitě zaslepených RCT prokázaly srovnatelnou účinnost AAP (reprezentované risperidonom a olanzapinem) a TAP (reprezentované haloperidolem a molindonem), (Sikich et al., 2004 & 2008), srovnatelná byla i účinnost paliperidonu s aripiprazolem (Savitz et al., 2015), zatímco studie zahrnující farmakorezistentní pacienty prokázaly vyšší účinnost clozapinu oproti haloperidolu (Kumra et al., 1996) a olanzapinu (Shaw et al., 2006; Kumra et al., 2008). Z důvodu potenciálního rozvoje závažných NÚ je clozapin rezervován pro léčbu farmakorezistentních pacientů. Efekt na negativní symptomy byl prokázán pro clozapin a aripiprazol v dávce 10 mg (Masi & Liboni, 2011). Augmentační strategie, ač jsou poměrně často užívány, nejsou u dětí a adolescentů podloženy důkazy a doporučení vycházejí z poznatků u dospělých pacientů.

### **1.2.2. Nástup účinku antipsychotik**

V současné době je široce přijímána hypotéza časného nástupu účinku antipsychotik (Agid et al., 2006). Otázka, kdy lze očekávat nástup účinku antipsychotik (AP) a prediktivní hodnota časného zlepšení jsou vysoce klinicky relevantní, nicméně i přes intenzivní výzkum v této oblasti doposud nejsou k dispozici doporučení, která by byla podpořena spolehlivými důkazy (Samara et al., 2015). U dětí a adolescentů byl nástup účinku doposud zkoumán málo (Hrdlička & Dudová, 2015). Zatímco u dospělých byla spolehlivým prediktorem pozdější odpovědi na léčbu časná odpověď po 2 týdnech, u dětí a adolescentů vykazovalo lepší parametry měření po 3 týdnech (Correll et al., 2013; Stentebjerg-Olesen et al., 2015). Jako dostatečně citlivý nástroj měření se prokázala škála CGI (Stentebjerg-Olesen et al., 2013).

### **1.2.3. Nežádoucí účinky – nárůst hmotnosti a extrapyramidové příznaky**

Děti a adolescenti jsou k nežádoucím účinkům (NÚ) AP obecně senzitivnější (NICE, 2013, Masi & Liboni, 2011). Nárůst hmotnosti patří v současné době mezi hlavní NÚ při léčbě atypickými AP (AAP), zvýšení hmotnosti je úzce spojeno s rizikem rozvoje diabetu mellitu 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění a metabolického syndromu (Correll et al., 2009). Ve

srovnání s typickými AP (TAP) byl u AAP v krátkodobých studiích prokázán výraznější nárůst hmotnosti (Armenteros & Davies, 2006; Sikich et al., 2004 & 2008; Ratzoni et al., 2002). Z AAP byl nejvýraznější nárůst hmotnosti opakovaně potvrzen pro olanzapin, který není již z těchto důvodů doporučován jako lék první volby (McClellan & Stock, 2013).

Zvýšená citlivost pediatrické populace k metabolickým NÚ se zdá být dále vystupňována v rámci první expozice, což může být významnější faktor než věk (Correll et al., 2009). K nejvýraznějšímu nárůstu hmotnosti dochází během prvních 3 měsíců, následuje plateau nebo významné zpomalení (Hrdlička & Dudová, 2015). Zvýšená hmotnost a s ní spojená rizika často přetrvávají do dospělosti, dlouhodobých studií je však nedostatek (Martínez-Ortega et al., 2013), což neodpovídá současnému narůstajícímu trendu v pre-skripci AAP (Almandil & Wong, 2011).

U dětí a adolescentů je popisována větší senzitivita také k rozvoji extrapyramidových symptomů (EPS), což je ještě vystupňováno v případě mentální retardace nebo poškození CNS a v případě první expozice AP (Masi & Liboni, 2011), v závislosti na použitém AP, designu studií, populaci a metodologii však referovaný výskyt u dětí a adolescentů značně kolísá (Fraguas et al., 2011). Ve srovnání s TAP mají AAP u dospělých i u dětí a adolescentů poměrně málo neuromotorických NÚ (Fraguas et al., 2011; Masi & Liboni, 2011), ačkoliv se objevují i práce s ekvivalentními výsledky (Peluso et al., 2012; Armenteros & Davies, 2006). Cochrane review (Kumar et al., 2013) uvádí u adolescentů s EOP medikovaných AAP výskyt EPS 22%.

V rámci obou skupin (AAP versus TAP) se však jednotlivé preparáty nechovají homogenně. V metaanalýze Pringsheim a kolegů (2011) bylo nejvyšší riziko u RIS (OR 3,55; 95%CI 2,04-5,48) a ARI (OR 3,70; 95%CI 2,37-5,77), jako bezpečné se prokázaly QUE a CLO. Risperidon je výskytem EPS přirovnáván k TAP a byla prokázána závislost rozvoje EPS na dávce (Kumar et al., 2013). Byla prokázána také souvislost časného rozvoje EPS s odpovědí na léčbu (Stentebjerg-Olesen et al., 2013), v tomto směru jsou EPS jedním z dobře měřitelných parametrů.

## 2. CÍLE A HYPOTÉZY

Poznatky o klinických charakteristikách, léčbě a jejích nežádoucích účincích u EO-SSD zůstávají i přes nárůst studií v posledních letech limitované. U prospektivních studií jsou problémem zejména malé velikosti souborů, smíšené populace pacientů, u DB RCT pak bias výběru – vyloučení polymorbidních a často, zejména v případě kontroly placebem, i závažně nemocných pacientů.

Retrospektivní studie považují někteří autoři za stejně důležité jako prospektivní, kontrolované studie (Akkaya et al., 2007). Jsou vhodným nástrojem pro výzkum jevů s nízkým zastoupením v populaci, neboť umožňují získání většího souboru, a ačkoliv se potýkají s řadou nevýhod omezujících jejich výpovědní hodnotu a v hierarchii důkazů zauímají až 3. úroveň, jejich nespornou výhodou je, že odrážejí reálnou klinickou praxi a mohou tak přinést novou perspektivu či být zdrojem významných doplňujících informací.



V návaznosti na retrospektivní studii, která zkoumala účinnost a snášenlivost risperidonu v léčbě EO-SSD u kohorty 47 pacientů léčených během 5 let na Dětské psychiatrické klinice (DPK) FN Motol (Hrdlička & Dudová, 2007) jsme se rozhodli přispět ke stávajícím poznatkům další studií v retrospektivním designu, ovšem mapující podstatně delší časový úsek 11 let a širší škálu AP. Pro studii byly definovány následující výzkumné cíle:

- 1) Deskriptivní analýza symptomů EO-SSD, včetně premorbidních charakteristik a prodromálních příznaků.
- 2) Porovnání nástupu účinku vybraných antipsychotik.
- 3) Porovnání účinnosti léčby vybraných antipsychotik.
- 4) Analýza dvou hlavních nežádoucích účinků – nárůstu hmotnosti a extrapyramidových symptomů při léčbě vybranými antipsychotiky.

Byly definovány a testovány následující nulové hypotézy:

**H01:** Jednotlivá antipsychotika a skupiny (AAP versus TAP) se neliší rychlostí nástupu účinku.

**H02:** Jednotlivá antipsychotika a skupiny (AAP versus TAP) se neliší efektivitou v terapii EO-SSD.

**H03:** Jednotlivá antipsychotika a skupiny (AAP versus TAP) se neliší ve sledovaných nežádoucích účincích – nárůstu hmotnosti a EPS.

### 3. METODY VÝZKUMU

Byla provedena retrospektivní studie pacientů hospitalizovaných v letech 1997-2007 na DPK FN Motol pro EO-SSD a léčených vybranými AAP (risperidon, olanzapin, ziprasidon, clozapin) a TAP (haloperidol, perfenazin, sulpirid). Do studie byla zahrnuta pouze AP, která byla použita minimálně v pěti případech. Ve shodě s převažujícím názorem v odborné literatuře byl sulpirid klasifikován jako TAP (např. Sadock & Sadock, 2005), ačkoliv někteří autoři vyjadřují opačný názor (např. Gerlach & Peacock, 1995).

Sběr dat byl strukturován dle předem připravených výzkumných protokolů s definicemi jednotlivých položek a operacionalizací položek v případě využití hodnotících škál (hodnocení efektivity léčby). Pro nesespecifické prodromální symptomy byly a priori definovány kategorie, typ začátku onemocnění byl hodnocen při první epizodě jako začátek nejdéle 1 měsíc před přijetím, psychopatologický obraz byl vyhodnocen na základě záznamu při přijetí k hospitalizaci. První zlepšení bylo ve shodě s metodologií etablovanou pro retrospektivní studie vyhodnocováno jako počet dnů léčby předcházejících prvnímu záznamu o pacientově zlepšení v dokumentaci. Pro vyhodnocení účinnosti léčby byla na základě lékařských záznamů v dokumentaci použita škála globálního klinického dojmu (Clinical Global Impression, CGI; Guy, 1976). Závažnost stavu (CGI-1) byla vyhodnocena při zahájení terapie a po 1, 3 a 6 týdnech léčby, globální zlepšení (CGI-2) bylo hodnoceno jako změna stavu dle dostupnosti měření po 3 nebo 6 týdnech léčby. Odpověď na léčbu byla hodnocena nejdříve po 3 týdnech léčby vždy na konci daného léčebného pokusu (změna medikace nebo propuštění), a to ve dvou kategoriích (response: CGI-2≤2, nonresponse: CGI-2≥3).

Vyhodnocení prováděl jeden nezávislý posuzovatel, který nebyl ošetřujícím lékařem u žádného z pacientů, z technických důvodů nebyl zaslepen vůči medikaci. Hmotnost je u pacientů hospitalizovaných na DPK FN Motol monitorována rutinně v týdenních intervalech za standardizovaných podmínek. Byla vyhodnocována před zahájením léčby a po 1, 3 a 6 týdnech léčby. EPS byly vyhodnoceny pro každou léčebnou událost, byl hodnocen typ EPS (parkinsonismus, akatizie, akutní dystonie) a jejich léčba.

Pro zařazení do studie byla definována následující vstupní kritéria: 1/ diagnóza schizofrenního onemocnění F20-F29; 2/ dostatečná kvalita dokumentace; 3/ zahájení léčebného pokusu daným AP po přijetí k hospitalizaci na DPK; 4/ v analýze účinnosti AP a nárůstu hmotnosti byla zahrnuta pouze první léčebná událost. Třetí a čtvrté kritérium bylo stanoveno vzhledem k riziku zkreslení výsledků předchozími léčebnými pokusy během hospitalizace nebo před ní. Jelikož clozapin je možné užít pouze v případě farmakorezistence, nebyl v souboru nikdy nasazen jako první léčba, proto byl v případě měření nárůstu hmotnosti ze čtvrtého kritéria vyjmut.

### **Statistické metody a analýza dat**

Statistická analýza byla ve studii prvního zlepšení a nárůstu hmotnosti provedena s využitím Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, verze 15.0), ostatní analýzy s využitím statistického balíku R, verze 3.2.3, R Core Team (2015). Pro popis souboru byly provedeny deskriptivní statistické výpočty.

Pro analýzu rozdílů v prvním zlepšení mezi skupinami léčenými AAP a TAP a mezi jednotlivými léky byl použit T-test a univariální ANOVA. Účinnost léčby byla analyzována pomocí lineárních modelů se smíšenými efekty, kde jako náhodný efekt byl uvažován pacient a jeho hospitalizace, response chí-kvadrát testem. Analýza vlivu premorbidního přizpůsobení, nespecifických symptomů, typu začátku onemocnění a negativních symptomů na výstup léčby CGI-2 byla provedena Wilcoxonovým testem, analýza vlivu premorbidního přizpůsobení, typu začátku onemocnění a negativních symptomů na výstup léčby response byla provedena chí-kvadrát testem a nespecifických symptomů na response Fisherovým přesným testem. Pro analýzu rozdílů hmotnosti při zahájení léčby mezi AAP a TAP byl použit nepárový T-test. Rozdíly při zahájení léčby mezi soubory s různou léčbou (tj. mezi jednotlivými léky) byly analyzovány jednosměrnou analýzou rozptylu (ANOVA). Byly vypočteny absolutní změny hmotnosti v kg mezi začátkem léčby a po 1, 3 a 6 týdnech. Dále byly stanoveny relativní změny hmotnosti po 1. týdnu, a to následovně:  $hmotnost_{0_1} = 100 \times (hmotnost_1 - hmotnost_0 / hmotnost_0)$ . Stejný vzorec byl použit pro výpočet relativní změny hmotnosti po 3. a 6. týdnu. Pro analýzu hmotnosti v týdnu 1, 3 a 6 mezi AAP a TAP byl použit nepárový T-test. Pro analýzu změn hmotnosti mezi jednotlivými léky (léčebnými soubory) v týdnech 1, 3 a 6 byl použit Kruskal-Wallisův test. Analýza EPS byla provedena pomocí Fisherova přesného testu v kontingenčních tabulkách s p-hodnotami spočtenými Monte Carlo simulací. Post-hoc párová srovnání mezi jednotlivými léky byla provedena Wilcoxonovým testem s p-hodnotami upravenými na mnohonásobná porovnání Holmovou metodou.

## 4. VÝSLEDKY

### 4.1. Psychopatologický obraz a další charakteristiky souboru

Přehled klinických a léčebných charakteristik souboru je uveden v tabulce č. 1, přehled účastníků jednotlivých studií znázorňuje graf č. 1.

Psychopatologický obraz bylo možné na základě vstupního vyšetření vyhodnotit v 202 případech. Bludy byly přítomny v 73,63% s výraznou převahou nesystematizovaných (79,73%), halucinace v 53,47% (rozložení dle typů: 42,08% sluchové, 17,82% intrapsychické, 15,48% zrakové, 10,40% tělové, 1,49% čichové a 0,50% chuťové). Negativní symptomatologie byla popisována téměř v polovině případů (44,78%), vysoké bylo i zastoupení depresivních symptomů (29,21), manické či hypomanické příznaky byly u 10,89%. Hebefrenní a dezorganizované příznaky byly téměř u třetiny souboru (30,20%), katatonní u 7,92% a obsedantně-kompulzivní u 12,87%.

### 4.2. První zlepšení

První zlepšení bylo možné vyhodnotit v 258 případech, z toho 195 léčebných událostí (76%) tvořila léčba AAP a 63 (24%) léčba TAP. Počty jednotlivých AP byly následující: risperidon 96, olanzapin 64, ziprasidon 16, quetiapin 12, clozapin 7, haloperidol 15, perfenazin 28 a sulpirid 20 léčebných událostí.

Průměrné dávky na konci 1. týdne byly v souboru pacientů s hodnocením prvního zlepšení následující:  $2,9 \pm 1,4$  mg u risperidonu,  $13,4 \pm 5,0$  mg u olanzapinu,  $81,9 \pm 18,7$  mg u ziprasidonu,  $570,8 \pm 293,4$  mg u quetiapinu,  $119,6 \pm 62,8$  mg u clozapinu,  $8,0 \pm 3,9$  mg u haloperidolu,  $21,2 \pm 13,7$  mg u perfenazinu a  $287 \pm 147,7$  mg u sulpiridu.

Průměrný čas do prvního zlepšení byl  $6,9 (\pm 4,2)$  dnů pro soubor léčený AAP a  $5,8 (\pm 3,5)$  dnů pro soubor léčený TAP, rozdíl byl signifikantní na úrovni trendu ( $p=0,063$ ; viz graf č. 2). Průměrný čas do prvního zlepšení pro jednotlivé léky byl  $7,1 (\pm 4,1)$  dnů pro risperidon,  $6,7 (\pm 4,2)$  dnů pro olanzapin,  $6,5 (\pm 5,2)$  dnů pro ziprasidon,  $6,1 (\pm 4,4)$  dnů pro quetiapin,  $7,4 (\pm 3,0)$  dnů pro clozapin,  $5,2 (\pm 2,4)$  dnů pro haloperidol,  $5,9 (\pm 3,8)$  dnů pro perfenazin a  $6,0 (\pm 3,9)$  dnů pro sulpirid. Rozdíly mezi jednotlivými léky nebyly signifikantní ( $p=0,0680$ ).

**Tabulka č. 1:** Charakteristiky souboru

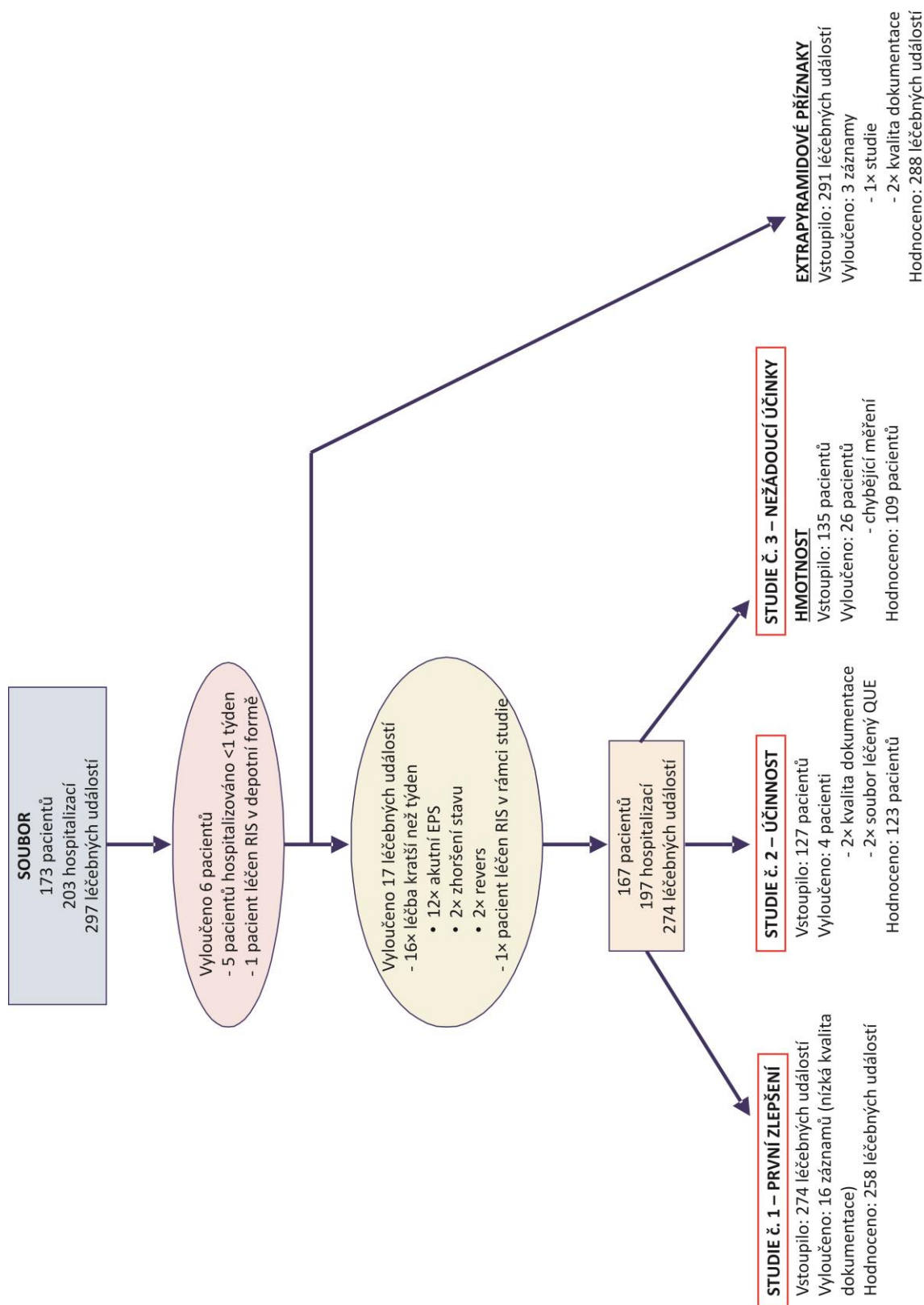
<b>DESKRIPTIVNÍ CHARAKTERISTIKY</b>	<b>N (%), není-li uvedeno jinak</b>
Počet pacientů	173
- chlapců	85 (49%)
- dívek	88 (51%)
Průměrný věk	15,8±1,61 let
Počet hospitalizací	203
- první epizoda	135 (66,5%)
- relaps	68 (33,5%)
Diagnózy:	
- schizofrenie	97 (47,8%)
- schizotypní porucha	6 (3,0%)
- akutní/přechodní psychotické poruchy	65 (32,0%)
- schizoafektivní poruchy	34 (16,7%)
- jiná neorganická psychotická porucha	1 (0,5%)
Psychiatrická komorbidní onemocnění:	
- celkem	86 (49,7%)
- závislosti / cannabis	21 (12,1%) / 10 (5,8%)
- poruchy nálady	2 (1,2%)
- neurotické poruchy / OCD	7 (4,0%) / 4 (2,3%)
- poruchy příjmu potravy	6 (3,5%)
- dysharmonický vývoj osobnosti	15 (8,7%)
- specifické vývojové poruchy řeči a jazyka	12 (6,9%)
- specifické poruchy školních dovedností	19 (11,0%)
- hyperkinetické poruchy	20 (11,6%)
- tikové poruchy	3 (1,7%)
- neorganická enuresa	5 (2,9%)
- balbuties	5 (2,9%)
- stav po tentamen suicidii	15 (8,7%)
Somatická onemocnění	
- celkem	99 (57,2%)
- alergie	34 (19,7%)
- asthma bronchiale	8 (4,6%)
- dermatitis atopica	8 (4,6%)
- hypotyreóza	8 (4,6%)
- stav po commotio cerebri	14 (8,1%)
- záchvatovitá onemocnění	5 (2,9%)
- febrilní křeče	5 (2,9%)
Rodinná anamnéza u příbuzenstva 1. stupně (uvedeno nad 5 případů)	
- celkem / vícečetná	62 (35,8%) / 13 (7,5%)
- schizofrenní onemocnění	19 (11,0%)
- závislosti	14 (8,0%)
- poruchy nálady	17 (9,8%)
- neurotické poruchy	8 (4,7%)
- diagnóza neuvedena	7

Premorbidní přizpůsobení – hodnotitelné záznamy	154 (89%)
- dobré	60 (38,96%)
- špatné	94 (61,04%)
<hr/>	
Typ začátku onemocnění – hodnotitelné záznamy	153 (88%)
- akutní	59 (38,56%)
- plíživý	94 (61,44%)
<hr/>	
Nespecifické symptomy – hodnotitelné záznamy	149 (86%)
- délka trvání	11,55±12,66 měsíců
- přítomny	132 (88,59%)
o změny chování	25,86%
o sociální stažení	15,52%
o změny nálady	15,52%
o zhoršení školních výsledků	11,64%
o úzkosti	11,21%
o změny cyklu spánku-bdění	10,78%
o OC symptomy	1,29%
o sebepoškozování	1,72%
o jiné	6,47%
	(změny příjmu potravy, somatizační stesky, depersonalizační prožitky)

#### **LÉČEBNÉ CHARAKTERISTIKY**

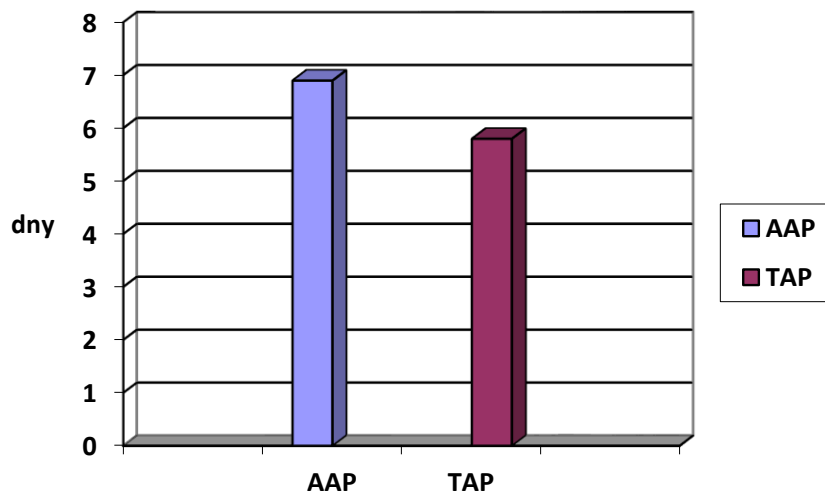
Bez předchozí expozice antipsychotikům	108 (62,43%)
Léčba antipsychotiky před přijetím	65 (37,57%)
Délka předchozí léčby	7,82±9,63 měsíců
<hr/>	
Jiná psychiatrická medikace 2 měsíce před přijetím	69 (39,88%)
- antidepresiva	31
- anxiolytika	31
- stabilizátory nálady	6
- nootropika	7
- stimulancia	1
- antiparkinsonika	2
- hypnotika	1
<hr/>	
Zahájených léčebných událostí	297
- 21 událostí kratších než 1 týden (5x překlad, 12x akutní EPS, 2x revers)	
- 1x RIS v depotní formě, 1x RIS v rámci studie	
<hr/>	
Měřitelných léčebných událostí	274
- AAP / TAP	205 (75%) / 69 (25%)
o RIS 98 (35,7%); OLA 66 (24,1%); ZIP 20 (7,3%); QUE 13 (4,7%); CLO 8 (2,9%)	
o PER 27 (9,9%); SUL 24 (8,8%); HAL 18 (6,6%)	
<hr/>	
Kombinace s jiným AP	22 (8%)
Zkřížená výměna	28 (10%)
Farmakorezistentní pacienti	23 (13,2%)
- léčebných událostí	33 (12%)
<hr/>	
Délka hospitalizace	
- celý soubor	68,89±37,64 dní (modus 64 dní)
- farmakorezistentní pacienti	75,33±35,23 dní
- schizofrenie	78,55±41,82 dní
- schizoafektivní porucha	78,39±32,77 dní
- akutní / přechodná psychotická porucha	50,61±25,55 dní

**Graf č. 1:** Přehled účastníků jednotlivých studií



**Vysvětlivky:** RIS - risperidon, QUE - quetiapin, EPS - extrapyramidové příznaky

**Graf č. 2:** Průměrný čas do prvního zlepšení – atypická versus typická antipsychotika



**Vysvětlivky:** AAP – atypická antipsychotika, TAP – typická antipsychotika

T-test:  $t=3,476$ ;  $df=1$ ;  $p=0,063$

#### 4.3. Účinnost léčby a prediktory výsledku léčby

Vstupní kritéria naplnilo 125 pacientů (60 chlapců a 65 dívek, průměrný věk  $15,8 \pm 1,8$ ). Jednotlivé diagnózy byly zastoupeny v souboru následovně: schizofrenie 56 pacientů (44,8%), akutní a přechodné psychotické poruchy 48 pacientů (38,4%), schizoafektivní poruchy 17 pacientů (13,6%), jiné schizofrenní poruchy 4 pacienti (3,2%). U 101 pacientů (80,8%) se jednalo o první epizodu a z toho 90 pacientů (72,0%) nebylo před přijetím k indexové hospitalizaci vystaveno léčbě AP.

AAP bylo léčeno 97 pacientů (77,6%), TAP 28 pacientů (22,4%), jednotlivé léky byly zastoupeny s následující frekvencí: risperidon 62, olanzapin 27, haloperidol 10, perfenazin 9, sulpirid 9, ziprasidon 6 a quetiapin 2 (vyřazen z důvodu velikosti souboru), clozapin 0. Průměrné dávky po 1, 3 a 6 týdnech jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Účinnost tedy bylo možné vyhodnotit u 123 pacientů, z toho 69 (56%) nedokončilo 6 týdenní sledování z důvodu výborné terapeutické odpovědi, změny medikace pro nedostatečný efekt či nežádoucí účinky, reversu či překlady. CGI-2 a response bylo vzhledem k hodnocení po nejméně 3 týdnech léčby možno vyhodnotit u 104 pacientů, 87 léčených AAP (83,65%) a 17 TAP (16,35%), a to s následujícím zastoupením jednotlivých léků: risperidon 55, olanzapin 24, ziprasidon 6, perfenazin 8, haloperidol 6, sulpirid 3, quetiapin 2 pacienti. Sulpirid (3 pacienti) a quetiapin (2 pacienti) byly pro malou velikost souboru ze statistických výpočtů výsledku léčby pomocí CGI-2 a response vyloučeny.

**Tabulka č. 2:** Průměrné dávky AP při prvních léčebných událostech

Lék	dávka po 1. týdnu průměr±SD	dávka po 3. týdnu průměr±SD	dávka po 6. týdnu průměr±SD
Clozapin	NaN ± NA	NaN ± NA	NaN ± NA
Haloperidol	7.57 ± 2.90	4.65 ± 3.45	6.75 ± 1.06
Olanzapin	12.18 ± 4.81	15.57 ± 5.91	16.67 ± 5.88
Perfenazin	16.22 ± 5.14	20.50 ± 9.90	12.00 ± 6.93
Quetiapin	475.00 ± 459.62	475.00 ± 459.62	750.00 ± 636.40
Risperidon	2.76 ± 1.35	3.22 ± 1.40	2.89 ± 1.15
Sulpirid	372.22 ± 215.22	400.00 ± 100.00	583.33 ± 202.07
Ziprasidon	68.57 ± 10.69	94.29 ± 19.02	80.00 ± 0.00

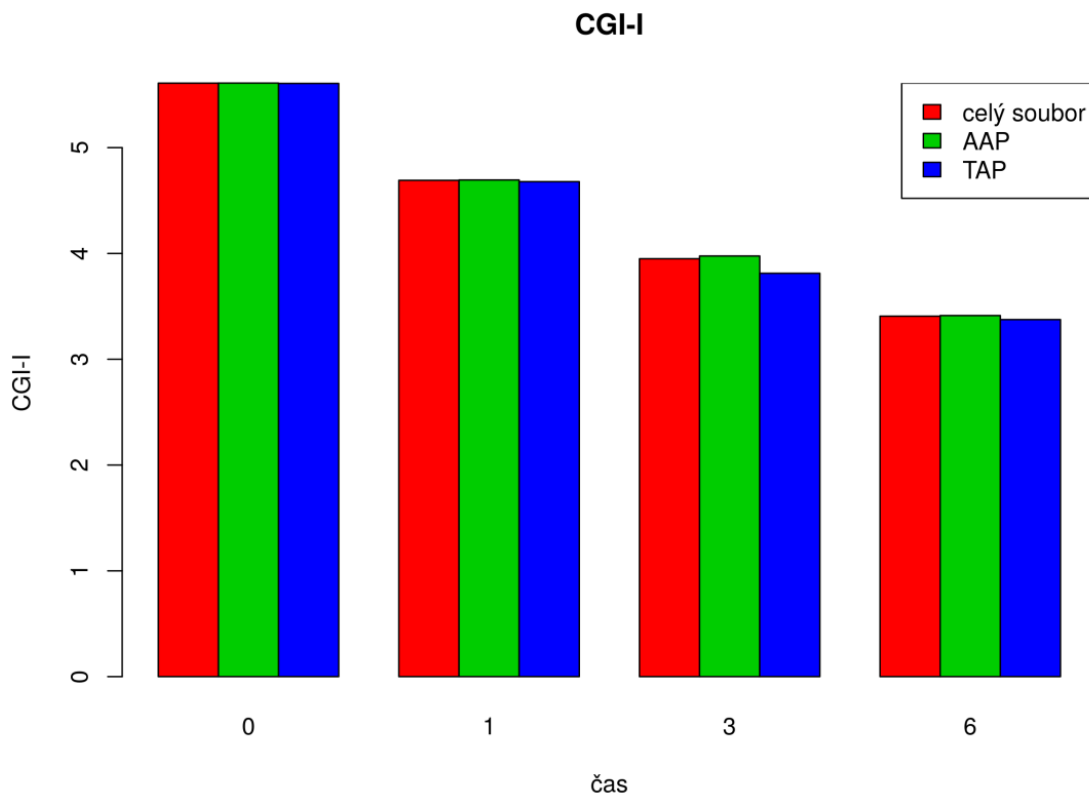
**Účinnost léčby:** skóre CGI-1 při zahájení terapie bylo v celém souboru 5,61±0,64, během 6 týdenní léčby došlo k poklesu na 3,41±0,92, přičemž pokles CGI-1 byl statisticky signifikantní v průběhu celého měření v čase (F=403,12, df1=1,00, df2=301,45, p<0,001). Rozdíl v poklesu CGI-1 mezi skupinami AAP versus TAP nedosáhl statistické významnosti (F=0,15, df1=1,00, df2=124,15, p=0,698; viz graf č. 3), stejně tak rozdíly mezi jednotlivými léky nebyly statisticky signifikantní (F=1,43, df1=5,00, df2=108,53, p=0,220).

CGI-2 pro celý soubor činilo 2,29±0,75, u pacientů léčených AAP 2,49±0,75 a TAP 2,5±0,76, rozdíl mezi skupinami nedosáhl statistické významnosti (F=0,01, df=6, p=0,906). Hodnoty CGI-2 pro jednotlivé léky byly následující: OLA 2,38±0,71, RIS 2,53±0,72, ZIP 2,67±1,21, HAL 2,5±0,84, PER 2,5±0,76, ani zde nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl (F=0,33, df=6, p=0,920). Podíl respondérů v celém souboru činil 68,69%. Mezi skupinou léčenou AAP (68,24% respondérů) a TAP (71,43% respondérů) byl statisticky signifikantní rozdíl (chi<sup>2</sup>=7,69, df=2, p=0,0302; viz graf č. 4). Odpověď na léčbu byla nejvyšší ve skupině léčené OLA (79,17%), následoval PER (75%), HAL (66,67%) a RIS (65,45%), nejnižší podíl respondérů byl na ZIP (50%), mezi sledovanými léky nebyl statisticky signifikantní rozdíl (chi<sup>2</sup>=7,00, df=2, p=0,360).

**Prediktory výsledku léčby:** pacienti s dobrým premorbidním přizpůsobením dosáhli signifikantně většího zlepšení CGI-2 ve srovnání s pacienty se špatným premorbidním přizpůsobením (2,30±0,74 vs. 2,53±0,74; W=1281, p=0,046), rozdíl mezi oběma skupinami v sekundárním výsledku léčby – status respondér/nonrespondér – však signifikantní nebyl (chi<sup>2</sup>=0,946, df=1, p=0,331). Pacienti s negativní symptomatologií dosáhli v měření CGI-2 signifikantně menšího zlepšení oproti pacientům bez negativní symptomatologie (2,75±0,77 vs. 2,46±0,77; W=3516, p=0,016), v dosažení response byly výsledky léčby u pacientů s negativní symptomatologií signifikantně horší na úrovni trendu (chi<sup>2</sup>=3,407, df=1, p=0,065). Typ začátku onemocnění ani výskyt nespecifické symptomatologie neprokázali signifikantní vliv na CGI-2 ani na status respondér/nonrespondér.



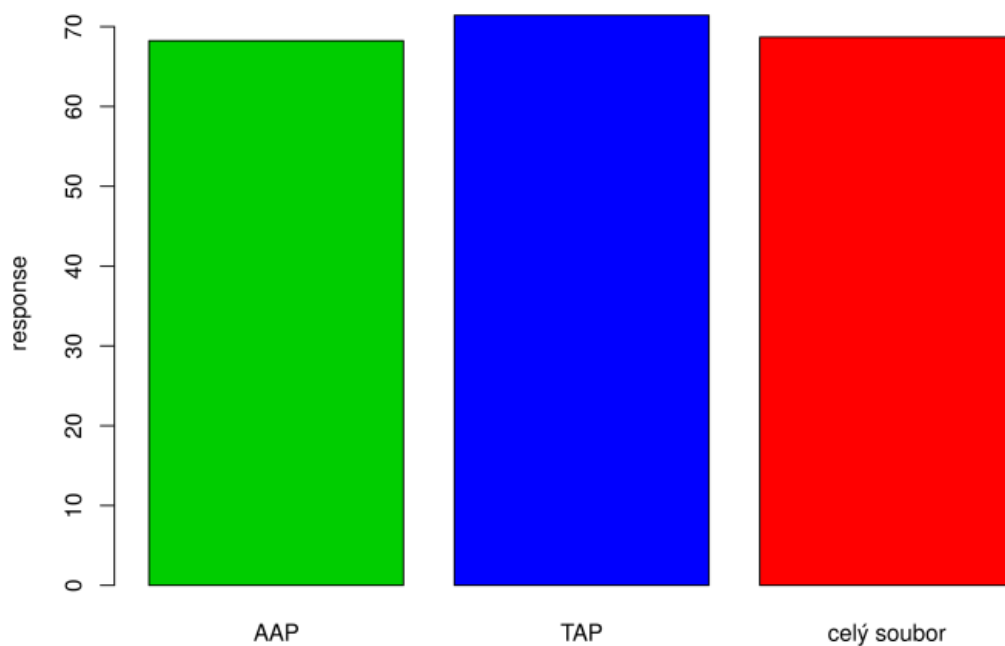
**Graf č. 3:** Pokles CGI-1 během 6 týdenní léčby



**Vysvětlivky:** CGI-1 – škála globálního klinického dojmu – závažnost stavu, AAP – atypická antipsychotika, TAP – typická antipsychotika

Lineární model se smíšenými efekty:  $F=403,12$ ,  $df_1=1,00$ ,  $df_2=301,45$ ,  $p<0,001$

**Graf č. 4:** Response (%) při léčbě AAP versus TAP



**Vysvětlivky:** AAP – atypická antipsychotika, TAP – typická antipsychotika

Chí-kvadrát test:  $\chi^2=7,69$ ,  $df=2$ ,  $p = 0,0302$

#### 4.4. Nežádoucí účinky

##### Nárůst hmotnosti

Vstupní kritéria pro měření nárůstu hmotnosti naplnilo ve sledovaném období 109 pacientů (52 chlapců a 57 dívek, průměrný věk  $15,8 \pm 1,6$  let). Padesát šest pacientů (51%) mělo schizofrenii, 15 pacientů (14%) schizoafektivní poruchu a 38 pacientů (35%) mělo jinou schizofrenní poruchu. U 89 pacientů (82%) se jednalo o první epizodu, 19 pacientů (17%) bylo před přijetím k indexové hospitalizaci léčeno AP. Padesát sedm pacientů nedokončilo šestitýdenní sledování, a to z důvodu dřívějšího propuštění při rychlé kompenzaci stavu nebo z důvodu změny medikace při nedostatečné odpovědi nebo z důvodu nežádoucích účinků.

Většina pacientů užívala risperidon (52 pacientů), následoval olanzapin (20 pacientů), clozapin (7 pacientů), ziprasidon (6 pacientů), haloperidol (9 pacientů), perfenazin (9 pacientů) a sulpirid (6 pacientů); soubor léčený AAP tedy čítal 85 a soubor TAP 24 pacientů. Výchozí hmotnost se mezi jednotlivými lékovými soubory signifikantně nelišila (jednosměrná ANOVA:  $F=0,905$ ;  $df=6$ ;  $p=0,494$ ).

Absolutní změny hmotnosti mezi soubory AAP a TAP nebyly signifikantní mezi výchozí hodnotou a měřením po 1 týdnu ( $p=0,108$ ), po 3 týdnech ( $p=0,401$ ) a po 6 týdnech ( $p=0,335$ ). Signifikantní rozdíl byl však zaznamenán mezi oběma skupinami v relativních změnách po 1 týdnu. Ve skupině pacientů léčených AAP vzrostla hmotnost o 1,5% výchozí hmotnosti, zatímco u pacientů léčených TAP to bylo pouze 0,2% ( $p=0,049$ ). Opačný trend byl zaznamenán v relativních změnách hmotnosti mezi měřeními po 1 a po 3 týdnech léčby, kdy u pacientů léčených TAP byl přírůstek hmotnosti 3,7%, zatímco na AAP jen 2,8%. Tento rozdíl však nebyl signifikantní ( $p = 0,494$ ). Rozdíly po 6 týdnech léčby se také ukázaly jako nesignifikantní ( $p=0,282$ ). Detaily jsou uvedeny v tabulce č. 3.

Vzhledem ke klesajícímu počtu pacientů v souboru v čase (časná propuštění, změna medikace), musely být některé léky ze statistické analýzy v pozdějších týdnech vyřazeny, pouze skupiny léčené risperidonom, olanzapinem a clozapinem zahrnovaly dostatečný počet pacientů, umožňující srovnání v závěru studie (po 6 týdnech). Během šestitýdenní léčby došlo k nárůstu hmotnosti v průměru o  $3,6 \pm 2,6$  kg na risperidonu,  $4,4 \pm 2,5$  kg na olanzapinu a  $2,1 \pm 4,0$  kg na clozapinu. V žádném bodě měření nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly mezi jednotlivými lékovými skupinami. Podobně nebyly signifikantní rozdíly v relativních změnách mezi lékovými skupinami, tedy mezi výchozím měřením a měřením po 1 týdnu ( $\chi^2 = 0,752$ ;  $df = 6$ ;  $p = 0,265$ ), po 3 týdnech ( $\chi^2 = 4,122$ ;  $df = 4$ ;  $p = 0,390$ ) a po 6 týdnech ( $\chi^2 = 2,472$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,291$ ).

**Tabulka č. 3:** Změny hmotnosti AAP vs. TAP v průběhu léčby

	AAP průměr ±SD	TAP průměr ±SD	Statistická významnost
<b>Absolutní změny (v kg)</b>			
hmotnost 0_1	0,8 ±1,6	0,2 ±1,3	t = 1,623; df = 107; p = 0,108
hmotnost 0_3	1,4 ±2,2	2,0 ±2,5	t = -0,844; df = 84; p = 0,401
hmotnost 0_6	3,4 ±3,2	2,0 ±3,9	t = 0,975; df = 42; p = 0,335
<b>Relativní změny (v %)</b>			
hmotnost 0_1	1,5 ±2,9	0,2 ±2,0	t = 1,993; df = 107; p = 0,049
hmotnost 0_3	2,8 ± 4,1	3,7 ±4,7	t = -0,687; df = 84; p = 0,494
hmotnost 0_6	6,5 ±6,1	3,6 ± 6,1	t = 1,089; df = 42; p = 0,282

**Vysvětlivky:** AAP – atypická antipsychotika; TAP – typická antipsychotika; SD – směrodatná odchylka; hmotnost 0\_1 – změna hmotnosti mezi koncem 1. týdne a iniciální hmotností; hmotnost 0\_3 – změna hmotnosti mezi koncem 3. týdne a iniciální hmotností; hmotnost 0\_6 – změna hmotnosti mezi koncem 6. týdne a iniciální hmotností

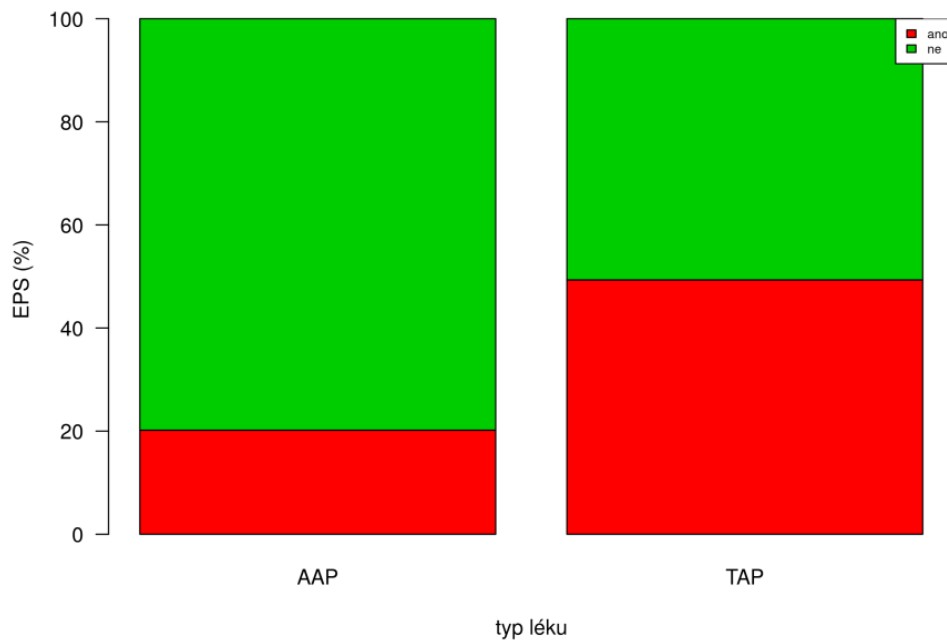
### Extrapyramidové příznaky

EPS byly hodnotitelné u 288 léčebných událostí, z toho 213 (74%) představovala léčba AAP a 75 (26%) léčba TAP. EPS se vyskytly celkem v 80 léčebných událostech (27,8%). Ve skupině pacientů léčených TAP bylo signifikantně více EPS oproti skupině léčené AAP (49,33% vs. 20,19%,  $p < 0,0001$ , viz graf č. 5). U HAL a PER byl zaznamenán nejvyšší výskyt EPS (71,43% a 58,62%), následoval RIS (31,73%), ZIP (27,27%) a SUL (20,00%), nejnižší výskyt byl na OLA (6,06%) a při léčbě CLO a QUE nebyly zaznamenány žádné EPS (viz graf č. 6). V rámci skupin AAP a TAP byly zaznamenány signifikantní rozdíly mezi RIS a OLA ( $p = 0,002$ ) a mezi SUL a HAL ( $p = 0,012$ ). Napříč skupinami AAP a TAP byly EPS na RIS signifikantně nižší oproti HAL, ale nikoliv oproti PER a SUL, a EPS na QUE a OLA byly signifikantně nižší oproti HAL a PER, ale nikoliv SUL.

Nejčastějším EPS byl parkinsonismus ( $n = 34$ , 11,8%), dále akutní dystonie ( $n = 25$ , 8,7%), akatizie ( $n = 13$ , 4,5%), ve třech případech byla zaznamenána kombinace dystonie a parkinsonismu a u jednoho pacienta byly popsány dystonické potíže spolu s akatizí. Ve 4 případech nebyl typ EPS v dokumentaci uveden. Zastoupení typů EPS se nelišily signifikantně mezi AAP a TAP ( $p = 0,966$ ), ani mezi jednotlivými preparáty ( $p = 0,295$ ). Během prvních 2 týdnů léčby se rozvinulo 59,5% všech EPS.

V léčbě byl nejčastěji použit biperiden (58 případů), ke snížení dávky bylo přistoupeno v 8 případech (3 při současné léčbě biperidenem) a k vysazení v 19 případech (6,6%; 10 pouze vysazení, 9 v kombinaci s léčbou biperidenem).

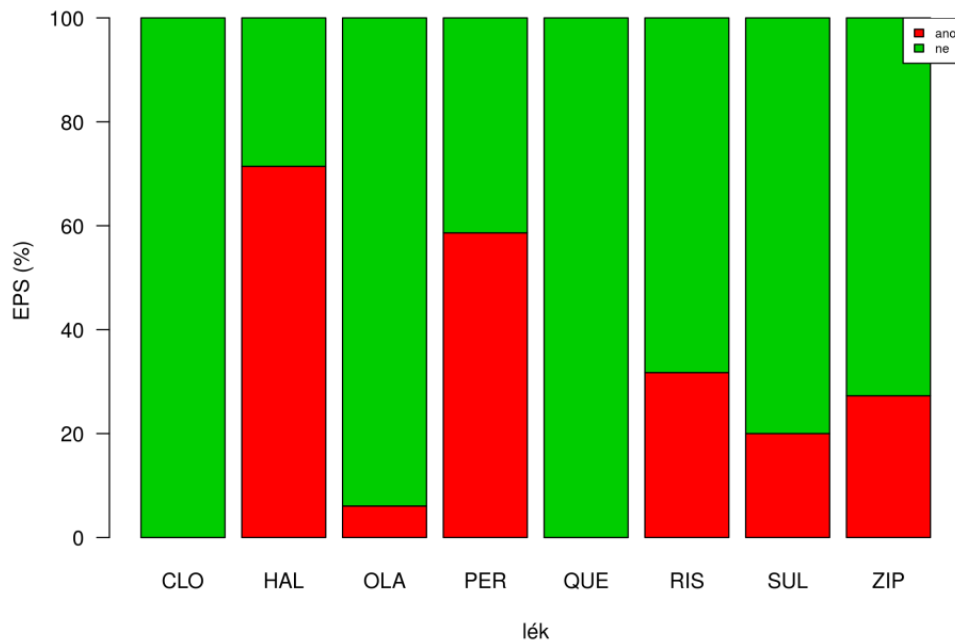
**Graf č. 5:** Výskyt EPS při léčbě AAP versus TAP



**Vysvětlivky:** EPS – extrapyramidové symptomy, AAP – atypická antipsychotika, TAP – typická antipsychotika

Fisherův přesný test:  $p < 0,0001$

**Graf č. 6:** Výskyt EPS při léčbě jednotlivými AP



**Vysvětlivky:** EPS – extrapyramidové symptomy, AP – antipsychotika, CLO – clozapin, HAL – haloperidol, OLA – olanzapin, PER – perfenazin, QUE – quetiapin, RIS - risperidon, SUL - sulpirid, ZIP – ziprasidon

## 5. DISKUSE

Předložená studie nabízí díky retrospektivnímu designu klinicky relevantní data a naturalistický pohled na problematiku EO-SSD. Mezi její přednosti patří velikost celkového souboru (173 pacientů), přičemž u více než dvou třetin souboru se jednalo o první epizodu (66,5%) a podobný podíl tvořili pacienti bez předchozí expozice AP (62,4%). Retrospektivní studie umožňují výzkum řady aspektů klinické léčby, které nejsou běžně v dvojité zaslepeném, prospektivním designu adresovány a které jsou vhodné pro metaanalýzy, jako např. srovnání více léků ze skupin TAP a AAP (Akkaya et al., 2007; Bareš et al., 2009). V naší studii jsme měli možnost porovnat účinnost tří AAP (RIS, OLA a ZIP) a tří TAP (PER, HAL, SUL), nárůst hmotnosti u obou lékových skupin a mezi třemi AAP vzájemně (RIS, OLA a CLO), EPS a první zlepšení u všech 8 sledovaných AP.

Na druhé straně je vyvozování závěrů z naší studie omezeno s ohledem na řadu limitů, kterým se v retrospektivním designu nelze vyhnout, jako je absence kontrolní skupiny a randomizace, menší přesnost designu a měřících nástrojů nebo nerovnoměrnosti ve velikostech jednotlivých souborů. Dalším limitem je zejména v některých částech studie velikost souborů pro jednotlivé léky, která snižuje pravděpodobnost zachycení signifikantních rozdílů mezi těmito skupinami. Soubor zahrnuje pouze 4 pacienty mladší 13 let, výsledky tedy nevyovídají o schizofrenii s velmi časným začátkem. Limitem je také nehomogenost souboru, který byl na jedné straně tvořen z třetiny pacienty s akutní či přechodnou psychotickou poruchou, na straně druhé zahrnoval 13,2% farmakorezistentních pacientů.

### 5.1. Psychopatologický obraz a další charakteristiky souboru

V psychopatologickém obraze dominovaly bludy (73,6%) s převahou nesystematizovaných (79,7%) a halucinace (53,5%), které byly predominantně sluchové (42,1%). Vysoký byl podíl negativní symptomatologie (44,8%), ale také afektivních příznaků (40,1%), zatímco dezorganizované příznaky byly přítomny při přijetí zhruba u třetiny pacientů. Profil psychopatologického obrazu v našem souboru je v některých ohledech blízký hodnotám popisovaným v nejnovějším systematickém review, kde se vyskytovaly bludy v 77,5% a výskyt negativní symptomatologie byl 50,4%, avšak podstatně vyšší byla míra halucinací (70% vs. 53,5%) a bizarního či dezorganizovaného chování (52,8% vs. 30,2% v našem souboru), (Stentebjerg-Olesen et al., 2016). Tento rozdíl může být dán skutečností, že psychopatologický obraz je u EOS v počátku onemocnění značně proměnlivý (Fraguas et al., 2008; Castro-Fornielles et al., 2011), základní rysy psychopatologického profilu v našem souboru se však shodují i s dalšími předchozími pracemi (Joa et al., 2009; McClellan et al., 2003; Russell, 1994), včetně vysokého zastoupení afektivních symptomů, které jsou často důvodem diferenciatně diagnostických obtíží (Werry et al., 1991; Castro-Fornielles et al., 2011, Driver et al., 2013).

Prodromální období bylo charakterizováno častým (88,6% pacientů) a dlouhotrvajícím ( $11,55 \pm 12,66$  měsíců) výskytem nespecifických symptomů, zatímco nástup specifických symptomů byl popsán v dokumentaci pouze v případech akutního a nápadného začátku, což znemožnilo reliabilní stanovení DUP jako jednoho z podstatných prognostických faktorů.

Kombinace plíživého vývoje (2/3 souboru), nespecifických příznaků a predominance negativních symptomů je pro EOS typická a přispívá k pozdní diagnostice (Stentebjerg-Olesen et al., 2016; Joa et al., 2009; Schimmelmann et al., 2007; Ballageer et al., 2005).

Zastoupení komorbidních psychiatrických onemocnění v našem souboru je podstatně nižší ve srovnání s počty referovanými u prospektivních studií. Výskyt závislostí je udáván kolem 30% (Baeza et al., 2009; Stentebjerg-Olesen et al., 2016) oproti 12,1% v našem souboru, podobně komorbidní výskyt hyperkinetických poruch byl 33,5% ve studii Stentebjerg-Olesen a kolegů (2016) vs. 11,6% v našem souboru. Oproti údajům v literatuře nebyla v našem souboru zaznamenána komorbidita s PDD (Rapoport et al., 2009; Sporn et al., 2004), ani s PTSD (Stentebjerg-Olesen et al., 2016). Vzhledem k tomu, že při vyšetření nebyly použity žádné strukturované metody a dominujícím byl floridní psychotický proces, při němž mohou být komorbidní onemocnění přehlédnuta (Driver et al., 2013), lze se domnívat, že se jedná o bias retrospektivního designu. U ADHD a PDD může být také vysvětlením nárůst těchto diagnóz sledovaný v posledních letech (Stárková, 2013). Vysoký podíl suicidálních pokusů (8,7%) je naopak blízky zjištění v prospektivním sledování u pacientů s FE-EOP 10,9% (Sanchez-Gistau et al., 2013).

## **5.2. První zlepšení**

Zatímco analýza prvního zlepšení prokázala s významností na úrovni trendu rychlejší zlepšení při léčbě TAP oproti AAP, rozdíly mezi jednotlivými léky nebyly signifikantní. Tento výsledek se shoduje s výsledky některých studií u dospělých pacientů se schizofrenií, které se věnovaly rychlosti nástupu účinku (Potkin et al., 2007; Sacchetti et al., 2008). Naproti tomu jiné studie u dospělých pacientů zjistily rychlejší nástup účinku RIS oproti CLO (Bondolfi et al., 1998), OLA (Kasper et al., 2001) a QUE (Potkin et al., 2006) a rychlejší nástup účinku ZIP oproti ARI (Zimbrotff et al., 2007) a CLO (Sacchetti et al., 2009). Rozdíly v nástupu účinku byly popsány i v léčbě dětí a adolescentů, kdy OLA prokázal rychlejší nástup účinku (1,6 týdnů) ve srovnání s RIS (2,3 týdny), (Sikich et al., 2004).

Ačkoliv retrospektivní design umožnil porovnat první zlepšení u pěti AAP a tří TAP v jedné studii, některé léčebné skupiny (ZIP, QUE, CLO a HAL) zahrnovaly méně než 20 pacientů, což snižuje pravděpodobnost zachycení statisticky významného rozdílu mezi těmito skupinami. Dalším limitem je, že symptomy, které indikovaly v dokumentaci zlepšení stavu, byly značně heterogenní a ne všechny musely být stejně významné z hlediska nástupu účinku. Je také pravděpodobné, že u části pacientů se jednalo o nepřetrvávající časné zlepšení (Glick et al., 2009).

Ačkoliv CLO vykazoval, ač nesignifikantně, nejpomalejší nástup účinku (7,4 dny), lze usuzovat, že vzhledem k jeho výhradnímu užití v případech farmakorezistence představovali tito pacienti podskupinu s nevýhodnější trajektorií odpovědi na léčbu. Jiným možným vysvětlením je pomalá titrace CLO oproti ostatním AP (viz dosažené průměrné dávky na konci prvního týdne).

### 5.3. Účinnost léčby a prediktory výsledku léčby

V souboru 123 pacientů došlo během 6 týdenní léčby ke statisticky signifikantnímu poklesu psychopatologie a k významnému zlepšení. Výchozí úroveň psychopatologie měřená CGI-1 byla  $5,61 \pm 0,64$ , pacienti tedy byli závažně nemocní a po 6 týdnech klesla na  $3,41 \pm 0,92$ , tedy mírné až střední příznaky nemoci, hodnota CGI-2 byla  $2,51 \pm 0,75$ , tedy mezi minimálním a značným zlepšením, což je klinicky relevantním výsledkem (Leucht et al., 2006).

Podíl respondérů činil 68,27%, z celkového počtu 228 hodnotitelných léčebných pokusů to bylo 62,72%. Tyto výsledky jsou nižší než např. ve studii Sikich et al. (2004), srovnávající HAL, OLA a RIS, kde byl podíl respondérů 53% na HAL, 74% na RIS a 88% na OLA a podstatně nižší ve srovnání s retrospektivní studií u dospělých pacientů RODOS, kde byl podíl respondérů 84% pro RIS a 79% pro OLA (Kasper et al., 2001). Děti a adolescenti profitují z AP medikace méně, než dospělí pacienti (Stafford et al., 2015). Naproti tomu podstatně nižší počty respondérů byly zaznamenány v DB RCT srovnání RIS (46%), OLA (34%) a MOL (50%), (Sikich et al., 2008), je ovšem známo, že oproti prospektivním randomizovaným kontrolovaným studiím jsou v retrospektivních studiích počty respondérů vyšší.

Mezi jednotlivými preparáty, ani mezi skupinou AAP a TAP nebyly v primárních výsledcích (měření CGI) prokázány signifikantní rozdíly v účinnosti. Srovnatelnost účinku jednotlivých preparátů, s výjimkou clozapinu (Kumra et al., 1996 & 2008; Shaw et al., 2006), byla u dětí a adolescentů opakovaně potvrzena (Stafford et al., 2015; Kumar et al., 2013; Sikich et al., 2004 & 2008). Lze však také spekulovat, že retrospektivní hodnocení pomocí CGI pravděpodobně zachycuje více pozitivní než negativní příznaky schizofrenie a s touto limitací je také nutné na výsledek o ekvivalenci jednotlivých preparátů nahlížet.

Zatímco v DB RCT nebyla neprokázána účinnost ziprasidonu v léčbě EO-SSD oproti PLA (Findling et al., 2013), nebyl v naší studii ve srovnání s ostatními preparáty nalezen signifikantní rozdíl. Vzhledem k tomu, že soubor léčený ZIP čítal pouze 6 pacientů, nemusel být v důsledku malé síly testu signifikantní rozdíl zachycen. Na druhé straně ve studii Findlinga a kolegů bylo využito dávkování na základě tělesné hmotnosti, což zřejmě u dětí a adolescentů není vhodná strategie (Schimmelmann et al., 2013), zatímco v naturalistických podmínkách naší studie lze očekávat dávkování dle klinického stavu. Počet respondérů byl ve skupině léčené ziprasidonem nejvyšší (50%).

Ve skupině léčené TAP byl oproti AAP signifikantně vyšší podíl respondérů (71,4% vs. 68,2%). Vzhledem k tomu, že mezi oběma skupinami nebyly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly ve výsledcích léčby v primárních výstupech (CGI), nelze vyvozovat, že by TAP byla účinnější oproti AAP. Důvodem těchto rozdílů mohou být odlišnosti v čase měření CGI-2 a response. Část pacientů reagující pozvolněji mohla na konci léčebného pokusu (dimise či změna medikace) dosáhnout response, která v měření CGI-2 (po 3 nebo 6 týdnech) ještě zachycena nebyla. Jiným vysvětlením může být skutečnost, že na rozdíl od CGI-2 představuje dichotomické rozdělení na respondéry a nonrespondéry značné zjednodušení. Signifikantně vyšší podíl respondérů v léčbě TAP však popisují v metaanalýze 13 studií i Armenteros & Davies (2006), kde byl rozdíl výraznější: 55,7% na AAP (8 studií) vs. 72,3% na TAP,

statisticky signifikantní rozdíly v efektivitě AAP a TAP nebyly nalezeny v nejnovějším Cochrane review (Kumar et al., 2013).

Ačkoliv nebylo vzhledem k retrospektivnímu designu možné použít diferencovanější škály, lze se domnívat, že CGI má pro zachycení účinnosti terapie dostatečnou senzitivitu (Leucht & Engel, 2006; Stentebjerg-Olesen et al., 2013). Metodologicky exaktnější by však bylo posouzení dvěma nezávislými posuzovateli se stanovením vzájemné shody (interrater-reliability) a zaslepení vůči medikaci.

Analýza vybraných prediktivních faktorů prokázala signifikantní vliv premorbidního přizpůsobení na výsledek léčby měřený CGI-2, nikoliv však na sekundární parametr response. I zde lze spekulovat o potenciálním vlivu rozdílu v čase měření, tedy že pacienti se špatným premorbidním přizpůsobením reagovali na léčbu pomaleji, stejně tak může být výsledek zatížen dichotomizujícím zjednodušením v hodnocení response. Nejkonzistentnější vliv na výsledek léčby byl prokázán v případě negativních příznaků. Pacienti bez negativních příznaků dosáhli signifikantně většího zlepšení během léčby měřeného pomocí CGI-2 a response s významností na úrovni trendu ( $p=0,065$ ). Spojení negativní symptomatologie s horší odpovědí na léčbu je ve shodě s výsledky předchozích studií (Levine & Leucht, 2012; Crespo-Facorro et al., 2013; Schennach-Wolff et al., 2011).

Ačkoliv plíživý rozvoj onemocnění je opakovaně dobře potvrzený prediktor, v naší studii signifikantní vliv na výsledek léčby prokázán nebyl. V systematickém review 75 studií s využitím multivariantní a bivariantní analýzy však tento faktor potvrzen nebyl a autoři poukazují na možnost, že spojení mezi plíživým rozvojem onemocnění a horší prognózou může být falešně pozitivní v důsledku častějšího plíživého rozvoje u pacientů s premorbidním narušením (Díaz-Caneja, 2015). Vzhledem k tomu, že u EOS může dlouhodobý plíživý rozvoj, který zůstává okolím nezaznamenan, vyskalovat v podobě akutního klinického obrazu, lze výsledek v naší studii přičíst také limitaci retrospektivního designu.

#### **5.4. Nežádoucí účinky**

##### **Nárůst hmotnosti**

U pacientů léčených AAP byl nárůst hmotnosti během 6 týdenní léčby 3,4 kg oproti 2,0 kg ve skupině léčené TAP, tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní ( $p = 0,335$ ). Průběh nárůstu hmotnosti byl nejlépe zachycen pomocí relativních změn hmotnosti (viz tab. 3). U pacientů léčených AAP byl v prvním týdnu nárůst hmotnosti signifikantně větší než u pacientů léčených TAP, zatímco v následujících dvou týdnech byla situace opačná – pacienti na TAP přibrali více než pacienti na AAP, ačkoliv tento rozdíl nebyl signifikantní. V posledních 3 týdnech tohoto 6 týdenního sledování se nárůst hmotnosti u pacientů na TAP stabilizoval na hmotnosti dosažené po 3 týdnech léčby, zatímco pacienti na AAP nadále přibývali na hmotnosti (viz tab. 3).

S ohledem na jednotlivá farmaka přinesla naše studie nejkonzistentnější výsledky pro 3 AAP: během 6 týdnů došlo u pacientů na risperidonu k nárůstu hmotnosti o  $3,6 \pm 2,6$  kg, na olanzapinu o  $4,4 \pm 2,5$  kg a na clozapinu o  $2,1 \pm 4,0$  kg. Rozdíly mezi skupinami na jednotlivých lécích nebyly signifikantní. Naše výsledky jsou podobné závěrům 6 týdenní studie



Fleischhacker et al. (2007), kde je referován nárůst hmotnosti o  $2,8 \pm 1,3$  kg po risperidonu,  $4,6 \pm 1,9$  kg po olanzapinu a  $2,5 \pm 2,9$  kg po clozapinu, ačkoliv rozdíly v tomto případě dosáhly statistické významnosti. Ačkoliv průměrné dávky jednotlivých léků byly v obou studiích podobné, jsou mezi oběma studii významné rozdíly: retrospektivní versus prospektivní otevřený design, schizofrenní onemocnění versus diagnosticky smíšená populace (67% SSD), rozdílné velikosti jednotlivých skupin versus ekvivalentně velké léčebné skupiny (15 pacientů v každé skupině ve Fleischhackerově studii).

Srovnání s dalšími studii u dětí a adolescentů je obtížné vzhledem k jejich delšímu trvání (8 nebo dokonce 12 týdnů). Studie shodně popisují výraznější nárůst hmotnosti po OLA ve srovnání s RIS (Ratzoni et al., 2002; Sikich et al., 2004 & 2008; Fraguas et al., 2011). Ve dvojité zaslepené studii (Shaw et al., 2006) je popisován podobný nárůst hmotnosti po OLA jako po CLO (3,6 a 3,8 kg), což je v rozporu s našimi výsledky i s výsledky ve studii Fleischhacker et al. (2007).

Nárůst hmotnosti, zaznamenaný v našem souboru, je vyšší v porovnání s referencemi pro dospělé pacienty (Allison et al., 1999). Tyto rozdíly mohou být spojeny s menší pravděpodobností předchozí expozice AP u dětí a adolescentů, přičemž mechanismus není znám. Někteří autoři zejména v případě risperidonu jej přikládají vlivu medikace na hladiny prolaktinu, přičemž adolescenti mohou být k tomuto hormonu citlivější (Wirshing, 2004).

Mezi limity této části studie lze jmenovat měření hmotnosti v kg bez vztažení k věku a pohlaví, což však lze z hlediska délky měření 6 týdnů považovat za zanedbatelné. Vzhledem k tomu, že první expozice bývá spojena s výraznějším nárůstem hmotnosti a může být významnějším faktorem než věk (Correll et al., 2009), je podstatnějším limitem, že 17% pacientů již bylo v minulosti vystaveno léčbě AP.

### **Extrapiramidové příznaky**

Celkový výskyt EPS v naší studii byl 27,8%, léčba TAP byla spojena se signifikantně vyšším výskytem EPS než léčba AAP (49,3% vs. 20,2%). Výskyt EPS u zhruba poloviny pacientů léčených TAP je srovnatelný s výsledky metaanalýzy Armenterose & Daviese (2006), kde byl u 57,4% pacientů, autoři však zaznamenali podobné hodnoty i pro AAP (56,5%), což mohlo být způsobeno vyššími dávkami, zejména v případě risperidonu, které byly v době provedení metaanalýzou zpracovaných studií obvyklé.

Výskyt EPS při léčbě AAP byl 20,2%, což je blízko 22%, popisovaným v systematickém Cochrane review léčby EOP (Kumar et al., 2013). Signifikantní rozdíly mezi jednotlivými léky v rámci obou skupin potvrzují, že se medikamenty nechovají jako homogenní skupina. Z AAP se jako nejrizikovější ukázal risperidon, který je z hlediska výskytu EPS přirovnáván některými autory k TAP (Kumar et al., 2013). Naopak při léčbě CLO a QUE nebyly EPS zaznamenány, což je ve shodě s nízkým rizikem pro tyto preparáty zaznamenaným např. v metaanalýze Pringsheim et al. (2011). Hodnoty referované pro jednotlivé preparáty se však značně liší v závislosti na designu a metodologii jednotlivých studií, včetně sledované populace (dávky, titrační strategie, užívání anticholinergik, použité měřicí nástroje), (Carbon et al., 2015, Gebhardt et al., 2006), což činí srovnávání obtížné. To platí zejména pro srovnávání

jednotlivých typů EPS. V naší studii se vyskytoval parkinsonismus v 12,8%, dystonie v 10,1% a akatizie u 4,9%. Srovnatelné studie u pacientů s EO-SSD nejsou k dispozici. V longitudinálním sledování 93 adolescentů s EOS léčených AAP (81,7%) a TAP (10,8%, kombinace AAP s TAP 7,5%) byl celkový výskyt v souboru 39,8%, mírné známky parkinsonismu u 25,8% a akatizie u 11,8%, dystonie nebyly sledovány (Gebhardt et al., 2006). Striktní hodnoty dle měřících škál však ukázaly podstatně nižší zastoupení (2,2% parkinsonismus a 1,1% akatizie). Carbon a kolegové (2015) u smíšeného souboru 342 pedopsychiatrických pacientů ve 12 týdenním prospektivním naturalistickém sledování referují lékově indukovaný parkinsonismus u 15,2%, dyskinese 8,28% (z toho dystonie 0%) a akatizie 4,83%, studie ovšem zahrnovala pouze AAP (RIS, OLA, QUE, ZIP a ARI).

V typech sledovaných akutních EPS nebyly mezi jednotlivými léky ani skupinami AAP vs. TAP zjištěny signifikantní rozdíly. Důvodem k vysazení medikace byly EPS v 6,6% případů, tyto případy závažných EPS byly nejčastěji spojeny s léčbou risperidonem (8 případů), následovaným haloperidolem a perfenazinem (každý 4 případy).

## 6. ZÁVĚRY

Předložená retrospektivní studie nabízí komplexní pohled na kohortu pacientů léčených pro schizofrenní onemocnění s časným začátkem za období 11 let. Použitý design i nástroje měření vycházely z osvědčených a standardních postupů pro retrospektivní studie a jsou v souladu s aktuálními trendy ve výzkumu EOS, které se snaží zkoumat reálné klinické podmínky nástroji, které jsou dobře použitelné v praxi (CGI pro měření účinnosti léčby).

Deskriptivní data o premorbidním a prodromálním průběhu a psychopatologickém obraze EO-SSD potvrzují nepříznivé charakteristiky těchto pacientů, představované vysokou mírou premorbidních narušení, dlouhotrvajícím nespecifickým obrazem se špatně čitelným začátkem onemocnění a častým výskytem negativních symptomů.

Skupiny léčené jednotlivými preparáty stejně jako AAP versus TAP se signifikantně nelišily ani v rychlosti nástupu účinku, ani v účinnosti, signifikantní rozdíly však byly zaznamenány mezi oběma skupinami (TAP vs. AAP) v nežádoucích účincích, v případě EPS byly rozdíly signifikantní i mezi jednotlivými preparáty. Lze tedy uzavřít, že zatímco první dvě výchozí nulové hypotézy nebyly vyvráceny, třetí nulová hypotéza byla zamítnuta.

Z předložené studie lze vyvozovat klinické implikace pouze s vědomím jejich limitů a to ve třech směrech.

Vzhledem ke srovnatelné účinnosti, avšak signifikantním rozdílům v profilu NÚ, podporuje i naše studie závěry, že volba AP by se měla řídit snášenlivostí s pečlivým zvážením individuálního rizika rozvoje NÚ. Nezbytností je monitorování NÚ v pravidelných intervalech s vědomím, že nárůst hmotnosti a metabolické abnormality se mohou zejména při první expozici objevit u pacientů s EO-SSD po všech AP. Studie neumožňuje vyjádřit se k účinnosti clozapinu, jehož superiorita byla opakovaně přímo i nepřímo potvrzena.

Druhým výstupem je přinejmenším srovnatelná účinnost TAP a AAP v léčbě EO-SSD. Ani v literatuře v současné době neexistují důkazy, že by AAP převyšovala účinností TAP, role TAP by měla být podrobena dalšímu zkoumání a v určitých případech by mělo být zvažováno jejich znovuzařazení do spektra léčebných možností (Kumar et al., 2013).

Třetí oblast, v níž studie z hlediska praxe a definování dalších výzkumů přispívá k současnému stavu poznání, je popis klinických charakteristik, které u schizofrenních onemocnění s časným začátkem komplikují včasný záchyt a diagnostiku, a na jejichž základě lze očekávat menší či pozdější účinek léčby.

Schizofrenie je mnohotvárný patologický proces, u něž doposud neznáme ani patogenezi ani etiologii a jehož jednotlivé podoby jsou spoluurčovány řadou faktorů. To vše činí terapii obtížnou a nadějí na kauzální léčbu nepravděpodobnou (Libiger, 1990). Časný záchyt a prevence rozvoje psychotického onemocnění jsou aktuálně největší výzvou, ale zároveň nejslibnější strategií, jak zlepšit výsledky léčby a dlouhodobou prognózu u pacientů s psychotickými onemocněními s časným začátkem. Nedílnou součástí tohoto procesu je právě podrobné zkoumání klinických charakteristik a diferenciací fenotypů s definováním cílených a individualizovaných léčebných strategií, zahrnujících jak farmakologické, tak nefarmakologické postupy.

## ZKRÁCENÝ SEZNAM LITERATURY

- AGID O, SEEMAN P, KAPUR S. The "delayed onset" of antipsychotic action--an idea whose time has come and gone. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*. 2006, 31(2), 93-100.
- AKKAYA C, SARANDOL A, CANGUR S, KIRLI S. Retrospective database analysis on the effectiveness of typical and atypical antipsychotic drugs in an outpatient clinic setting. *Human Psychopharmacology*. 2007, 22(8), 515-528.
- ALLISON DB, MENTORE JL, HEO M, ... INFANTE MC. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *American Journal of Psychiatry*. 1999, 156, 1688-1696.
- ALMANDIL NB, WONG IC. Review on the current use of antipsychotic drugs in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood. Education and Practice Edition*. 2011, 96(5), 192-196.
- AMMINGER GP, HENRY LP, HARRIGAN SM, HARRIS MG, ... MCGORRY PD. Outcome in early-onset schizophrenia revisited: findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophrenia Research*. 2011, 131(1-3), 112-119.
- ARMENTEROS JL, DAVIES M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2006, 15(3), 141-148.
- BAEZA I, GRAELL M, MORENO D, CASTRO-FORNIELES J, ... ARANGO C. Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophrenia Research*. 2009, 113(2-3), 129-137.
- BALLAGEER T, MALLA A, MANCHANDA R, TAKHAR J, HARICHARAN R. Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005, 44(8), 782-789.
- BARES M, NOVAK T, KOPECEK M, STOPKOVA P, SOS P. Is combined treatment more effective than switching to monotherapy in patients with resistant depression? A retrospective study. *Neuroendocrinology Letters*. 2009, 30(6), 723-728.
- BALLAGEER T, MALLA A, MANCHANDA R, TAKHAR J, HARICHARAN R. Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005, 44(8), 782-789.
- BONDOLFI G, DUFOUR H, PATRIS M, ... BAUMANN P. Risperidone versus clozapine in the treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *American Journal of Psychiatry*. 1998, 155: 499-504.
- CARBON M, KAPOOR S, SHERIDAN E, AL-JADIRI A, ... CORRELL CU. Neuromotor Adverse Effects in 342 Youth During 12 Weeks of Naturalistic Treatment With 5 Second-Generation Antipsychotics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2015, 54(9), 718-727.
- CORRELL CU, ZHAO J, CARSON W, MARCUS R, MCQUADE R, FORBES RA, MANKOSKI R. Early antipsychotic response to aripiprazole in adolescents with schizophrenia: predictive value for clinical outcomes. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013, 52(7), 689-698.
- CORRELL CU, MANU P, OLSHANSKIY V, NAPOLITANO B, KANE JM, MALHOTRA AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2009, 302(16), 1765-1773.
- CRESPO FACORRO B, DE LA FOZ VO, AYESA-ARRIOLA R, ... VÁZQUEZ-BARQUERO JL. Prediction of acute clinical response following a first episode of non affective psychosis: results of a cohort of 375 patients from the Spanish PAFIP study. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013, 44, 162-167.

- CASTRO FORNIELES J, BAEZA I, DE LA SERNA E, GONZALEZ-PINTO A, ... ARANGO C. Two-year diagnostic stability in early-onset first-episode psychosis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2011, 52(10), 1089-1098.
- DÍAZ-CANEJA CM, PINA-CAMACHO L, RODRÍGUEZ-QUIROGA A, FRAGUAS D, PARELLADA M, ARANGO C. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophrenia*. 2015, 1:14005.
- DRIVER DI, GOGTAY N, RAPOPORT JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2013, 22(4), 539-555.
- FINDLING RL, CAVUŞ I, PAPPADOPULOS E, VANDERBURG DG, SCHWARTZ JH, ... DELBELLO MP. Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2013, 23(8), 531-544.
- FLEISCHHAKER C, HEISER P, HENNIGHAUSEN K, HERPERTZ-DAHLMANN B, ... WARNKE A. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *Journal of Neural Transmission*. 2007, 114(2), 273-280.
- FRAGUAS D, CORRELL CU, MERCHÁN-NARANJO J, RAPADO-CASTRO M, ... ARANGO C. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *European Neuropsychopharmacology*. 2011, 21(8), 621-645.
- FRAGUAS D, DE CASTRO MJ, MEDINA O, PARELLADA M, MORENO D, ... ARANGO C. Does diagnostic classification of early-onset psychosis change over follow-up? *Child Psychiatry & Human Development*. 2008, 39(2), 137-145.
- GARRALDA ME. Psychotic children with hallucinations. *British Journal of Psychiatry*. 1984, 145, 74-77.
- GEBHARDT S, HÄRTLING F, HANKE M, MITTENDORF M, ... REMSCHMIDT H. Prevalence of movement disorders in adolescent patients with schizophrenia and in relationship to predominantly atypical antipsychotic treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2006, 15(7), 371-382.
- GERLACH J, PEACOCK L. New antipsychotics: the present status. *International Clinical Psychopharmacology*. 1995, 10 Suppl 3, 39-48.
- GLICK ID, BOSSIE CA, ALPHS L, CANUSO C. Onset and persistence of antipsychotic response in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009, 29(6), 542-547.
- GOCHMAN P, MILLER R, RAPOPORT JL. Childhood-onset schizophrenia: the challenge of diagnosis. *Current Psychiatry Reports*. 2011, 13(5), 321-322.
- GUY W. Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology —revised, Rockville, MD, U.S., NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976, pp 218–222.
- HÄFNER H, NOWOTNY B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1995, 245(2), 80-92.
- HOLLIS C. Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *British Journal of Psychiatry*. 2003, 182, 37-44.
- HRDLÍČKA M, DUDOVÁ I. Atypical antipsychotics in the treatment of early-onset schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease & Treatment*. 2015, 11, 907-913.
- HRDLÍČKA M, DUDOVÁ I. Risperidone in adolescent schizophrenic psychoses: A retrospective study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2007, 11(4), 273-278.

- JOA I, JOHANNESSEN JO, LANGEVELD J, FRIIS S, ... LARSEN TK. Baseline profiles of adolescent vs. adult-onset first-episode psychosis in an early detection program. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009, 119(6), 494-500.
- KASPER S, ROSILLON D, DUCHESNE I. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2001, 16(4), 179-187.
- KUMAR A, DATTA SS, WRIGHT SD, FURTADO VA, RUSSELL PS. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, (10):CD009582.
- KUMRA S, KRANZLER H, GERBINO-ROSEN G, KESTER HM, DE THOMAS C, KAFANTARIS V, CORRELL CU, KANE JM. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biological Psychiatry*. 2008, 63(5), 524-529.
- KUMRA S, JACOBSEN LK, LENANE M, SMITH A, LEE P, MALANGA CJ, KARP BI, HAMBURGER S, RAPOPORT JL. Case series: spectrum of neuroleptic-induced movement disorders and extrapyramidal side effects in childhood-onset schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1998, 37(2), 221-227.
- LEUCHT S, KANE JM, ETSCHER E, KISLING W, HAMANN J, ENGEL RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2006, 31(10), 2318-2325.
- LEUCHT S, ENGEL RR. The relative sensitivity of the Clinical Global Impressions Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale in antipsychotic drug trials. *Neuropsychopharmacology*. 2006, 31(2), 406-412.
- LEVINE S, LEUCHT S. Delayed- and early-onset hypotheses of antipsychotic drug action in the negative symptoms of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2012, 22(11), 812-817.
- LIBIGER J. Schizofrenie. Praha, Psychiatrické centrum, 1990, 134 s.
- MALÁ E. Schizofrenie v dětství a adolescenci. Praha: Grada Publishing, 2005, 194 stran.
- MARTÍNEZ-ORTEGA JM, FUNES-GODOY S, DÍAZ-ATIENZA F, ... GURPEGUI M. Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotics: a critical review. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2013, 22(8), 457-479.
- MASI G, LIBONI F. Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy. *Drugs*. 2011, 71(2), 179-208.
- MCCLELLAN J, STOCK S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013, 52(9), 976-990.
- MCCLELLAN J, BREIGER D, MCCURRY C, HLASTALA SA. Premorbid functioning in early-onset psychotic disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2003, 42(6), 666-672.
- MCCLELLAN J, MCCURRY C, SPELTZ ML, JONES K. Symptom factors in early-onset psychotic disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002, 41(7), 791-798.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) 2013: Psychosis and Schizophrenia in Children and Young People. Recognition and Management (NICE Clinical Guideline NR.155). London: NICE, 2013.
- NICOLSON R, GIEDD JN, LENANE M, HAMBURGER S, ... RAPOPORT JL. Clinical and neurobiological correlates of cytogenetic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1999, 156(10), 1575-1579.
- PELUSO MJ, LEWIS SW, BARNES TR, JONES PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *British Journal of Psychiatry*. 2012, 200(5), 387-392.
- POTKIN SG, COHEN M, PANAGIDES J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007, 68(10), 1492-1500.

POTKIN SG, GHARABAWI GM, GREENSPAN AJ, MAHMOUD R, ... TRIVEDI JK. A double-blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalization. *Schizophrenia Research*. 2006, 85(1-3), 254-265.

PRINGSHEIM T, LAM D, CHING H, PATTEN S. Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Safety*. 2011, 34(8), 651-668.

RAPOPORT JL, GOGTAY N. Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2011, 29(3), 251-258.

RAPOPORT J, CHAVEZ A, GREENSTEIN D, ADDINGTON A, GOGTAY N. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009, 48(1), 10-18.

RATZONI G, GOTHELF D, BRAND-GOTHELF A, REIDMAN J, ... WEIZMAN R. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002, 41(3), 337-343.

REMSCHMIDT H, THEISEN F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012, 66(1), 63-69.

REMSCHMIDT H, MARTIN M, FLEISCHHAKER C, THEISEN FM, ... SCHULZ E. Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*. 2007, 114(4), 505-512.

RÖPCKE B, EGGERS C. Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2005, 14(6), 341-350.

RUSSELL, AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1994, 20(4), 631-646.

SADOCK BJ, SADOCK VA (eds.). Kaplan Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

SACCHETTI E, GALLUZZO A, VALSECCHI P, ROMEO F, GORINI B, WARRINGTON L. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophrenia Research*. 2009, 110(1-3), 80-89.

SACCHETTI E, VALSECCHI P, PARRINELLO G; QUERISOLA GROUP. A randomized, flexible-dose, quasi-naturalistic comparison of quetiapine, risperidone, and olanzapine in the short-term treatment of schizophrenia: the QUERISOLA trial. *Schizophrenia Research*. 2008, 98(1-3), 55-65.

SAMARA MT, LEUCHT C, LEEFLANG MM, ... LEUCHT S. Early Improvement As a Predictor of Later Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Diagnostic Test Review. *American Journal of Psychiatry*. 2015, 172(7), 617-629.

SANCHEZ GISTAU V, BAEZA I, ARANGO C, GONZÁLEZ-PINTO A, ... CASTRO-FORNIELES J. The affective dimension of early-onset psychosis and its relationship with suicide. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*. 2015, 56(7), 747-755.

SANCHEZ GISTAU V, BAEZA I, ARANGO C, GONZÁLEZ-PINTO A, ... CASTRO-FORNIELES J. Predictors of suicide attempt in early-onset, first-episode psychoses: a longitudinal 24-month follow-up study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2013, 74(1), 59-66.

SAVITZ AJ, LANE R, NUAMAH I, GOPAL S, HOUGH D. Efficacy and safety of paliperidone extended release in adolescents with schizophrenia: a randomized, double-blind study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2015, 54(2), 126-137.

SHAW P, SPORN A, GOGTAY N, OVERMAN GP, ... RAPOPORT JL. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Archives of General Psychiatry*. 2006, 63(7), 721-730.

- SCHEENACH-WOLFF R, JÄGER M, MAYR A, MEYER S, ... RIEDEL M. Predictors of response and remission in the acute treatment of first-episode schizophrenia patients – is it all about early response? *European Neuropsychopharmacology*. 2011, 21(5), 370-378.
- SCHIMMELMANN BG, SCHMIDT SJ, CARBON M, CORRELL CU. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Current Opinion in Psychiatry*. 2013, 26(2), 219-230.
- SCHIMMELMANN BG, CONUS P, COTTON S, MCGORRY PD, LAMBERT M. Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients. *Schizophrenia Research*. 2007, 95(1-3), 1-8.
- SIKICH L, FRAZIER JA, MCCLELLAN J, FINDLING RL, ... LIEBERMAN JA. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *American Journal of Psychiatry*. 2008, 165(11), 1420-1431.
- SIKICH L, HAMER RM, BASHFORD RA, SHEITMAN BB, LIEBERMAN JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*. 2004, 29(1), 133-145.
- SPORN AL, ADDINGTON AM, GOGTAY N, ORDOÑEZ AE, ... RAPOPORT JL. Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biological Psychiatry*. 2004, 55(10), 989-994.
- STAFFORD MR, MAYO-WILSON E, LOUCAS CE, JAMES A, HOLLIS C, BIRCHWOOD M, KENDALL T. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015, 10(2):e0117166.
- STÁRKOVÁ L. Stigmatizace v pedopsychiatrii. *Psychiatrie pro praxi*. 2013, 14(1), 10-13.
- STENTEJBERG OLESEN M, PAGSBERG AK, FINK A, CORRELL CU, JEPPESEN P. Clinical Characteristics and Predictors of Outcome of Schizophrenia-Spectrum Psychosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2016, 26(5), 410-427.
- STENTEJBERG OLESEN M, GANOCY SJ, FINDLING RL, CHANG K, ... CORRELL CU. Early response or nonresponse at week 2 and week 3 predict ultimate response or nonresponse in adolescents with schizophrenia treated with olanzapine: results from a 6-week randomized, placebo-controlled trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2015, 24(12), 1485-1496.
- STENTEJBERG OLESEN M, JEPPESEN P, PAGSBERG AK, FINK-JENSEN A, ... CORRELL CU. Early nonresponse determined by the clinical global impressions scale predicts poorer outcomes in youth with schizophrenia spectrum disorders naturalistically treated with second-generation antipsychotics. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2013, 23(10), 665-675.
- WERRY JS, MCCLELLAN JM, ANDREWS LK, HAM M. Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1994, 20(4), 619-630.
- WERRY JS, MCCLELLAN JM, CHARD L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1991, 30(3), 457-465.
- WIRSHING DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medication. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004, 65, 13-26.
- ZIMBROFF D, WARRINGTON L, LOEBEL A, YANG R, SIU C. Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, 4-week study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2007, 22(6), 363-370.



## SEZNAM PUBLIKACÍ