



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE



3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Psychiatrické centrum Praha

Kateřina Pokorná

**Porodní a novorozenecké parametry u dětí matek
se schizofrenií v závislosti na medikaci v průběhu
gravidity**

(Pilotní studie prevence perinatálních komplikací)

*Perinatal and Neonatal Development Parameters in
Children of Schizophrenic Mothers – The Effect of
Treatment in Pregnancy
(Prevention of Perinatal Complications – Pilot Study)*

Diplomová práce

Praha, září 2010

Autor práce: Kateřina Pokorná

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D.

Pracoviště vedoucího práce: **Psychiatrické centrum Praha**

Datum a rok obhajoby:

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou diplomovou prací zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému (SIS 3.LF UK) jsou totožné.

V Praze dne 1.9.2010

Kateřina Pokorná

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala především panu profesoru Jiřímu Horáčkovi za laskavost a ochotu při vedení této práce. Můj dík patří i paní Bc. Janě Pichlové za pomoc při zpracování dat.

Poděkování patří také mé rodině za podporu a zázemí při psaní této práce i po celou dobu mého studia. Děkuji také MUDr. Anně Mírové za rady a konzultace.

Obsah

Úvod.....	6
1. Definice schizofrenie	7
2. Historie	7
3. Etiologie a etiopatogeneze	8
4. Diagnostika	9
4.1. Kritéria MKN-10.....	9
4.2. Formy schizofrenie a jejich příznaky.....	10
5. Diferenciální diagnostika	11
6. Průběh onemocnění	13
7. Léčba	13
7.1. Farmakoterapie.....	14
7.2. Farmakoterapie v těhotenství	16
7.3. Elektrokonvulzivní terapie.....	17
7.4. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).....	18
7.5. Psychoterapie a psychoedukace.....	18
8. Parametry hodnocené u novorozenců	18
8.1. Délka gestace a porodní hmotnost	18
8.2. Apgar skóre	19
9. Praktická část	20
9.1. Úvod.....	20
9.2. Cíl práce	20
9.3. Metodika a soubor.....	20
9.4. Hypotézy	21
9.5. Výsledky a hodnocení.....	21
9.6. Diskuze a závěr	25
Souhrn	26
Summary	27
Seznam použité literatury	28
Přílohy:	30

Úvod

Téma rizik farmakoterapie v psychiatrii během období těhotenství jsem si vybrala nejen proto, že ho považuji za velmi zajímavé, ale také proto, že je dle mého názoru přínosné pro své možné použití v klinické praxi. Tato diplomová práce je úvodní prací mého studia této oblasti.

V současné době je rozhodování o léčbě gravidních pacientek se schizofrenním onemocněním zcela v rukou ošetřujícího lékaře a jediné údaje, které jsou mu k dispozici, pocházejí nejčastěji z kasuistik, hlášení o nežádoucích účincích léků nebo z epidemiologických studií.

První část této diplomové práce se věnuje teoretickému úvodu do problematiky schizofrenie a popisuje vybrané porodní parametry hodnocené u všech novorozenců. Druhá (praktická) část práce je věnovaná analýze těchto porodních parametrů dětí matek se schizofrenií v porovnání s kontrolní skupinou referenčních hodnot populace v Praze a vzájemnému porovnání parametrů u dětí matek s odlišnou medikací. Sledování těchto dětí, hodnocení jejich psychomotorického vývoje i dalších parametrů bude pokračovat v rámci mého postgraduálního studia.

Užívání většiny léčiv v období těhotenství není obecně doporučováno zejména pro nedostatek informací o jejich teratogenitě a rizicích perinatálních nebo dlouhodobých behaviorálních a zdravotních následků u dětí. Trpí-li však žena chronickým onemocněním, je pro ni v mnohých případech užívání farmak nevyhnutelné. Ve všech případech je nutné dobře uvážit na jedné straně benefit a na druhé rizika dané farmakoterapie pro těhotnou a plod. Benefit léčby by měl jednoznačně převládat. Jedním z těchto onemocnění je i schizofrenie, pro kterou navíc období gravidity, porodu a kojení představuje významné riziko spuštění nemoci u predisponovaných, popř. objevení se relapsu.

1. Definice schizofrenie

Schizofrenie je závažné psychotické onemocnění, které se projevuje poruchami myšlení, jednání, chování, citění a kognitivních funkcí. Onemocnění snižuje kvalitu života, zvyšuje mortalitu a patří k jednomu z nečastějších důvodů pracovní neschopnosti a invalidizace populace v produktivním věku. Mnohotvárnost symptomatologie, průběhu a reakcí na léčbu je pro schizofrenii typická. Pravděpodobně i etiologie vedoucí ke vzniku této choroby je velmi různorodá.

Schizofrenie je celoživotním onemocněním, a proto je při léčbě důležité brát v potaz jak její účinnost, tak také bezpečnost a nákladnost.

Celoživotní prevalence onemocnění se pohybuje v rozmezí 1 až 1,5 %. Vyskytuje se stejně často u mužů i žen s rozdílem věku nástupu, který je u mužů časnější. Kromě vyšší mortality je také zvýšen o riziko suicidia.

2. Historie

Schizofrenie provází lidstvo odnepaměti, i když poprvé bylo tohoto pojmu užito až v roce 1911 v monografii švýcarského profesora Eugena Bleulera (1857-1939) „Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien“. Označení „předčasná demence“ mělo své kořeny ve francouzské a německé psychiatrii. Nutné je však podotknout, že termín demence měl v této době velmi odlišný význam než má nyní. Původ pojmu „předčasná demence“ je v Německu spjat zejména s heidelbergským profesorem Emilem Kraepelinem (1856-1926), který takto označoval choroby vedoucí k „duševní slabosti“ a současně stanovil její tři varianty: katatonní, hebefrenní a paranoidní. Eugen Bleuler použil termín „skupina schizofrenií“ pro onemocnění, které podle jeho názoru nejvíce charakterizovalo zřetelné rozštěpení psychických funkcí.

Jasnější deskriptivně psychopatologické vymezení schizofrenie pomocí seřazení symptomů a jejich rozdělení na symptomy prvního a druhého řádu se povedlo dalšímu heidelbergskému profesorovi Kurtu Schneiderovi (1887-1967).

Podle Schneidera měly příznaky prvního řádu velkou váhu v diagnostice onemocnění a uplatnily se také ve většině nových diagnostických systémů (7).

Za účelem celosvětové integrace v diagnostice schizofrenie byla Světovou zdravotnickou organizací v letech 1969-1976 uspořádána Mezinárodní pilotní studie schizofrenie (International Pilot Study of Schizophrenia, IPSS). Postupně se podle převažujících negativních nebo pozitivních příznaků, jejich odpovědí na léčbu a podle dalších kritérií vyčlenily různé typy schizofrenií. Dnes jsou stanovena kritéria k diagnostice schizofrenie v Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN 10).

3. Etiologie a etiopatogeneze

Etiopatogeneze schizofrenie není dosud známa. Předpokládá se multifaktoriální etiologie s mnohočetnými patogenetickými vlivy. Byly zformulovány etiologické hypotézy infekční, genetické, biochemické, hypotézy týkající se metabolismu lipidů, imunitní odpovědi. Někteří autoři vidí ve schizofrenii selhání psychologických obranných mechanismů a zhroucení mezilidské komunikace (13).

V současnosti lze říci, že genetický přenos dispozice ke vzniku schizofrenie je podmíněn polygenní dědičností. Trpí-li jeden z rodičů schizofrenií, je riziko vzniku schizofrenie u dítěte 12 %. Pokud jsou nemocní oba rodiče, riziko se zvyšuje na 40 %. (13) Exprese symptomů choroby je tak důsledkem vzájemné interakce mezi vnitřní dispozicí a vnější zátěží. Mluvíme o modelu vulnerabilita - stres, který doplňuje neurovývojovou teorii schizofrenie.

Se schizofrenií jsou spojeny i morfologické změny nálezy v mozku pacientů. U části nemocných bylo strukturálním vyšetřením mozku potvrzeno rozšíření postranních komor a třetí mozkové komory, snížení objemu temporálního laloku, hippocampu, amygdaly a gyrus parahippocampalis

Co se týká biochemických změn a změn neurotransmiterů v mozku, jsou nejvíce postiženy neuromodulátory dopamin, serotonin, glutamát a jejich příslušné dráhy. (3)

4. Diagnostika

Psychiatr stanoví diagnózu schizofrenie na základě důkladného klinického vyšetření psychického stavu a shromáždění anamnestických údajů. V současnosti stále neexistuje žádná laboratorní ani testová metoda, která by pro diagnostiku byla specifická. Psychologické testové metody, neuropsychologické testy i metody zobrazovací jsou spíše metody doplňkové. Důležitou součástí odběru podrobné anamnézy je také získání tzv. objektivních anamnestických údajů od osoby pacientovi blízké.

Základní příznaky schizofrenního onemocnění, které vyplývají z poruch myšlení, jednání, chování, citění a kognitivních funkcí, dělíme na pozitivní (halucinace, bludy, formální myšlení, katatonie), negativní (abulie, apatie, oploštělá emotivita, sociální stažení), dezorganizované příznaky a kognitivní deficit. V diagnostice se pak závazně řídíme základními diagnostickými vodítky MKN-10 pro schizofrenii.

4.1. Kritéria MKN-10

Podle kritérií Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10, 1996) pro diagnózu schizofrenního onemocnění musí být přítomen alespoň jeden z těchto příznaků:

- 1.) Slyšení vlastních myšlenek, vkládání, odnímání nebo vysílání myšlenek.
Bludy kontrolovatelnosti, ovlivňování, bludné vnímání.
- 2.) Sluchové halucinace, hlasy, které spolu rozmlouvají, komentují pacientovo jednání, atd.
- 3.) Trvalé bludy, které jsou v dané kultuře nepřijatelné a nepatřičné (o nadlidské síle apod.).

Pokud není přítomen jeden z těchto symptomů, musí být ke stanovení diagnózy schizofrenního onemocnění přítomné alespoň dva z následujících příznaků:

- Přetrvávající jakékoliv smyslové halucinace, doprovázení prchavými nebo neúplně formovanými bludy, které nemají afektivní obsah, či ovládacími představami, které trvají týdny a měsíce.
- Přestávky, vsuvky v toku myšlenek a z nich vyplývající inkoherece, irelevantní řeč nebo neologismy.
- Katatonní projevy v chování, které zahrnují vzrušenost, setrvávání nastavené poloze, voskovou tvárnost, negativismus, mutismus a stupor.
- Negativní příznaky - výrazná apatie, zchudnutí mluvy, oploštění a nepřiléhavost emocí, které vyúsťují do sociálního stažení a snížení sociální aktivity. Tyto příznaky ale nesmí být důsledkem léčby neuroleptiky nebo deprese.
- Trvalá změna chování jedince, projevující se výraznou ztrátou zájmů, bezcílností, nečinností, zaujetím sebou samým a sociálním stažením.

4.2. Formy schizofrenie a jejich příznaky

Charakteristické příznaky, jako jsou halucinace, bludy, dezorganizované nebo katatonní chování musí být přítomny nejméně jeden měsíc. Pokud jsou přítomny mánie či deprese, schizofrenní příznaky jim musí předcházet. Porucha nesmí splňovat kritéria pro organickou poruchu s bludy nebo poruchu navozenou zneužíváním návykových látek, jak je definováno podle 10. revize MKN.

Onemocnění schizofrenie zahrnuje obrovskou škálu příznaků, které prokazují velkou variabilitu jak mezi jednotlivými nemocnými, tak také u jedné osoby. Dle příznaků, které danému jedinci dominují, můžeme rozlišit jednotlivé formy:

- **Paranoidní schizofrenie** je charakterizována zejména přítomností bludů a halucinací. Nejčastěji se objevují bludy paranoidně perzekuční a sluchové komplexní halucinace. Charakteristickým znakem je také postupný vývoj bludu s progresivním zásahem jednotlivých oblastí pacientova života. Objevují se také pocity vkládání a odnímaní myšlenek z pacientovi mysli. Jedná se o nejčastější subtype schizofrenie.

- **Hebefrenní schizofrenie:** u tohoto subtypu se objevují vystupňované příznaky pubertálního a adolescentního chování. Neadekvátnost, nepředvídatelnost v jednání a dezorganizované a inkohorentní myšlení.
- **Katatonní schizofrenie** se projevuje poruchami hybnosti buď ve smyslu plus nebo minus. Motorika může být až extrémně zvýšená (bezcílný neklid, manýrování, grimasování) nebo snižená (setrvávání v nastavených polohách, polohový automatismus, stupor).
- **Simplexní schizofrenie** se projevuje charakteristickými příznaky, jakými jsou plíživé změny v chování, sociální stažení, oploštělá emotivita a autismus.
- **Reziduální schizofrenie** představuje chronickou formou onemocnění.
- **Nediferencovaná schizofrenie:** u tohoto subtypu nedominují příznaky žádného z uvedených typů schizofrenie, ale jsou splněna diagnostická kritéria (13).

Zvláštní jednotkou blízkou schizofrenii je tzv. **puerperální psychóza**, která se řadí do diagnózy F53.1 „Těžké poruchy duševní a poruchy chování v souvislosti s puerperiem, nezařazené jinde“. Projevuje se u matky po porodu v období nástupu laktace manickými a psychotickými příznaky s paranoiou a tento stav může vyústit až v ohrožení života matky i novorozence. Onemocnění bývá dědičné a jeho nástup v puerperiu je pravděpodobně zapříčiněn prudkým poklesem hladiny estrogenů. Tento stav může být následován depresí.

5. Diferenciální diagnostika

Pro diagnózu schizofrenie musíme vyloučit ostatní psychotické poruchy vzniklé v důsledku toxického nebo organického poškození organismu. K tomu je třeba detailně odebrat anamnézu, provést somatické vyšetření, laboratorní testy a vyšetření zobrazovacími metodami. Pro klinickou praxi je u akutního psychotického stavu důležité rozhodnout, jestli se jedná o schizofrenní psychózu nebo akutní polymorfni psychózu, nebo jiný akutní psychiatrický stav.

Mezi onemocnění, která nejčastěji přicházejí v úvahu při diferenciálně – diagnostické rozvaze patří:

Duševní poruchy vyvolané psychoaktivními látkami – např. intoxikace (toxická psychóza u stimulancií – amfetamin, LSD, extáze), abstinční syndromy. Důležitý je zde fakt, že u vulnerabilních predisponovaných jedinců může expozice psychotropním látkám způsobit přechod do schizofrenie. V diferenciální diagnostice těchto stavů je podstatné toxikologické vyšetření a také sledování dynamiky projevů, zejména ustupují-li po několika dnech abstinence.

Poruchy nálad – afektivní poruchy; deprese či mánie s psychotickými rysy; tyto nespĺňujú kritéria pro schizofrenii, vyskytnou-li se u nich bludy a halucinace, pak jsou druhotné náladě a nepřetrvávají.

Organické duševní poruchy – např. encefalitida, trauma či nádor mozku lokalizovaná temporálně či frontálně, temporální epilepsie. Zde dominují poruchy paměti, inteligence, orientace; halucinace jsou spíše vizuální, nacházejí se jiné známky poškození mozku.

Trvalá porucha s bludy - v popředí onemocnění je solitární nebo systemizovaný blud, často s logickým systémem. Blud může trvat celý život, jeho obsah může být variabilní. Bývají to bludy perzekuční nebo velikášské, hypochondrické, ale nejčastěji kverulantské apod. Osobnost není výrazněji narušena, jiná psychopatologie není přítomna. Jsou-li jasné a trvalé sluchové halucinace, je diagnóza vyloučena. Nesmí být přítomny jiné schizofrenní příznaky, nesmí se prokázat onemocnění mozku.

Akutní a přechodné psychotické poruchy - sem patří psychózy, které mají akutní začátek (do 2 týdnů), typické syndromy a přidružený akutní stres. Pokud je tato porucha spojena s příznaky schizofrenie a trvá-li déle než měsíc, měla by se diagnóza změnit za diagnózu schizofrenie.

Mentální retardace - nejsou zřetelné psychotické příznaky; nicméně schizofrenie může probíhat souběžně.

6. Průběh onemocnění

Začátek i průběh schizofrenního onemocnění může být značně variabilní. Onemocnění může propuknout náhle z plného zdraví anebo postupně, plíživě s prodromálním obdobím nespecifických příznaků. Může jít o ojedinělou epizodu, opakované ataky nebo chronický průběh. Při průběhu v atakách se jednotlivé relapsy mohou lišit hloubkou postižení.

Nejméně příznivou formou je chronicky probíhající schizofrenie s prohlubujícím se defektem. Nepříznivý průběh lze očekávat u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, nedostatečnou úrovní premorbidní sociální adaptace, kognitivními poruchami, neurovývojovými odlišnostmi a strukturálními abnormitami mozku, u mužů, při propuknutí v mladším věku, při plíživém začátku choroby, s nízkým socioekonomickým statutem, při užívání návykových látek a pravděpodobně i vzhledem k délce neléčené poruchy.

Schizofrenní pacienti mají vyšší úmrtnost v důsledku nehod a somatických komplikací. Přibližně polovina pacientů se schizofrenií se v průběhu onemocnění pokusí o sebevraždu a každý desátý schizofrenik ukončí svůj život suicidiem.

7. Léčba

Již před érou psychofarmak byly pokusy léčit schizofrenii nejrůznějšími způsoby, např. kokainem, ricinovým olejem, spánkovou terapií navozenou barbituráty, inhalací CO₂, navozením hypoglykemického kómatu či lobotomií.

Dnes terapie vyžaduje komplexní přístup a vytvoření terapeutického týmu, který spolupracuje s pacientem a jeho rodinou. Začíná navázáním terapeutického vztahu a vytvořením individuálního terapeutického plánu. Důležitá je edukace nejen pacienta, ale i jeho rodiny. Schizofrenie patří mezi chronická onemocnění a proto je

nutné dlouhodobé monitorování a opětovné hodnocení terapie i diagnózy. Těžištěm dobře vedené léčby je farmakoterapie. Při nedostatečné odpovědi pacienta na léčbu farmaky lze indikovat také elektrokonvulzivní léčbu (ECT) nebo experimentální aplikaci repetitivní transkraniální magnetické stimulace.

Včasně zahájená terapie vede k lepší prognóze, menší pravděpodobnosti relapsu, nižší spotřebě léků a menšímu riziku sociálních následků. (13)

Léčba akutní fáze se liší od léčby udržovací. Cílem akutní terapie je zklidnění akutního psychotického stavu a léčba akutních příznaků psychózy, zejména tzv. pozitivních příznaků. Po stabilizaci psychózy následuje léčba udržovací, která má udržet zlepšení, zabránit relapsu, odstranit negativní příznaky a umožnit pacientovi plnohodnotný návrat do života. Farmakoterapie schizofrenie by měla být dlouhodobá, popř. celoživotní.

7.1. Farmakoterapie

Lékem volby jsou antipsychotika. Jde o psychofarmaka, která mají příznivý účinek na příznaky schizofrenního onemocnění (tj. na příznaky pozitivní, negativní, afektivní a kognitivní). Antipsychotika lze základně dělit na klasická a atypická.

Klasická antipsychotika dobře působí na pozitivní psychotické příznaky, ale nedostatečně ovlivňují symptomy negativní. Jsou založena na blokádě postsynaptických dopaminových D2/D3 receptorů v mezolimbické, mezokortikální, nigrostriální a tuberoinfundibulární oblasti. (7)

Klasická antipsychotika se dále dělí dle vztahu k histaminovým, muskarinovým a $\alpha 1$ -adrenergním receptorům na:

- Sedativní (např. chlorpromazin, chlorprothixen)
- Incizivní (např. *haloperidol*).

Nežádoucí účinky klasických antipsychotik jsou způsobeny blokádou výše uvedených receptorů a patří k nim zejména extrapyramidové nežádoucí účinky časně (akutní dyskineze, parkinsonoid, akatizie) a pozdní (tardivní dyskineze a dystonie,

tardivní akatizie), neuroleptický maligní syndrom (život ohrožující stav), hyperprolaktinémie a anticholinergní působení.

Naproti tomu **atypická antipsychotika**, neboli antipsychotika 2. generace mají vyšší terapeutickou účinnost a lepší snášenlivost. Ovlivňují nejen symptomy pozitivní, ale i negativní, afektivní a kognitivní. Dělení atypických antipsychotik dle mechanismu účinku ukazuje tabulka č. 2:

Tabulka 2 – Dělení atypických antipsychotik.

Mechanismus účinku – vliv na receptory	Generický název	Firemní název
Selektivní antagonisté dopaminových D2/D3 receptorů	sulpirid	Dogmatil, Prosulpin
	amisulpirid	Solian
Antagonisté serotoninových 5 ₂ , dopaminových D2 a α ₁ -adrenergických receptorů	risperidon	Risperdal, Rispen
	ziprasidon	Zeldox
Multireceptoroví antagonisté (MARTA)	clozapin,	Leponex
	olanzapin	Zyprexa
	quetiapin	Seroquel
Dualisté dopaminových D2/D3 a serotoninových 5 ₂ -receptorů	aripiprazol	Abilify

Atypická antipsychotika jsou významně lépe snášena a při jejich užívání dochází k nižšímu výskytu relapsů. V terapeutických dávkách vyvolávají extrapyramidový syndrom méně často a nezpůsobují hyperprolaktinémii. Zmírňují také případnou depresi při schizofrenii. Mezi jejich nežádoucí účinky patří zvyšování hmotnosti s následným možným vznikem inzulinorezistence až diabetu 2. typu, zácpa, suchost v ústech a psychický útlum. Antipsychotika 2. generace jsou lékem první volby.

Mezi další skupiny léků, které se používají v rámci komplexní terapie schizofrenie zejména k terapii symptomů souvisejících s tímto onemocněním, patří:

- antidepresiva
- lithium
- antiepileptika
- anticholinergika

7.2. Farmakoterapie v těhotenství

Terapie schizofrenie v těhotenství a laktaci představuje specifickou situaci, která staví lékaře před obtížná praktická rozhodnutí, ke kterým má minimum informací.

Co se týče obecného působení teratogenu, riziko pro embryo či plod se liší v různých obdobích jeho vývoje. V prvních 14 dnech po početí platí pravidlo „vše nebo nic“, tj. působení teratogenu má buď za následek zánik zárodku nebo se s ním zárodek vyrovná bez následků. Nejkritičtější období, kdy vliv teratogenů může způsobit zejména morfologické změny, je období organogeneze, tj. 15.-55. den těhotenství. Záleží také na dávce podaného léku. Při působení teratogenu na fetus ve 2. a 3. trimestru hrozí zejména funkční poruchy, eventuálně vliv na novorozence při porodu nebo krátce po porodu.

Z hlediska intrauterinního vývoje plodu je ideální antipsychotika vysadit, neboť prostupují placentární bariéru a pro většinu antipsychotik a zvláště pro antipsychotika 2. generace nemáme dostatek údajů o možném toxickém vlivu na plod (5). Pokud nelze u těhotných vysadit antipsychotickou farmakoterapii v 1. trimestru, dává se přednost monoterapii s minimální, ale ještě účinnou dávkou léčiva. Veškerá další léčiva jako např. benzodiazepiny nebo anticholinergika by měla být vysazena, neboť mohou zesílit negativní účinky antipsychotik na plod a novorozence. Zásadní je, aby těhotenství pacientky se schizofrenií bylo plánované a aby tak byl farmakoterapeutický plán sestaven ještě před početím. Nastavení udržovací léčby kontinuální dávkou minimalizuje poškození plodu oproti intermitentně podávaným

vysokým dávkám při dekompenzaci stavu. Léky by měly být podávány v graviditě jen tehdy, kdy prospěšnost vyváží potenciální rizika pro plod.

Období gravidity a poporodní období pak představuje pro ženy s diagnózou schizofrenie zvýšené riziko relapsu z důvodů hormonálních změn po porodu a psychosociální zátěže.

Rizika antipsychotické terapie pro plod lze rozdělit na tři základní skupiny:

- a) **Orgánové malformace** – porucha vývoje orgánů s následkem vrozených malomacií.
- b) **Perinatální syndrom** – přímý vliv farmaka na plod, který se projeví v okamžiku porodu; příznaky jsou většinou podobné nežádoucím účinkům dané látky.
- c) **Behaviorální toxicita** – dlouhodobé poruchy nebo změny chování nebo prožívání.

Léčba psychofarmaky představuje pro lékaře stejné dilema jako v případě ostatních farmak podávaných těhotným anebo kojícím ženám. Je třeba zvážit na jedné straně rizika, která může podání léků přinést pro plod či kojence a na straně druhé negativní následky neléčené duševní poruchy pro ženu anebo pro dítě. Skutečností je, že naše znalosti o účincích léků na plod jsou limitované, nejčastěji pocházejí ze studií na zvířatech, kasuistik, hlášení o nežádoucích účincích léků anebo z epidemiologických studií (5).

7.3. Elektrokonvulzivní terapie

Elektrokonvulze volíme u terapeuticky rezistentních pacientů a jsou také bezpečnou a rychle účinnou možností u stavů agitovanosti, suicidálních tendencí a afektivních symptomů. Vhodné jsou také u pacientek s poporodní psychózou a v období gravidity. Mezi jejich nevýhody patří ovlivňování kognitivních funkcí a působení na pozáchvatovou jasnost vědomí.

7.4. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

Transkraniální magnetická stimulace je neinvazivní metoda, kterou je možno indukovat změny metabolismu v relativně malé oblasti mozkové kůry člověka. Využívá schopnosti magnetického pole indukovat ve své blízkosti, tj. v tkáni mozkové kůry, elektrický potenciál. V terapii schizofrenie se používá k ovlivnění sluchových halucinací, zatím spíše experimentálně.

7.5. Psychoterapie a psychoedukace

Psychoterapie je nedílnou součástí terapie schizofrenie. Samotná léčba začíná navázáním terapeutického vztahu metodou podpůrné psychoterapie, která pomáhá pacientovi porozumět a přijmout psychotický prožitek a obnovit kontakt s realitou. Z dlouhodobého hlediska se tato léčebná metoda zaměřuje na znovunabytí pocitu kontroly nad vlastními myšlenkami, představami, emocemi, vnímáním a chováním. Psychoterapie může být individuální, personální, skupinová, rodinná nebo kognitivně behaviorální.

Cílem psychoedukace je naučit nemocné a jejich rodiny jak zvládat nemoc. Jako součást léčby schizofrenie se ukazuje jako velmi přínosná a užitečná, zejména jako metoda co se týče detekce relapsů a prevence opětovného rozvinutí psychotického stavu (6).

8. Parametry hodnocené u novorozenců

Novorozenci jsou klasifikováni dle následujících základních parametrů hodnocených bezprostředně po narození – gestačního stáří, porodní hmotnosti a Apgar skóre. U všech novorozenců se také zjišťuje porodní délka.

8.1. Délka gestace a porodní hmotnost

Podle délky gestace se novorozenci třídí na:

předčasně narozené, tj. nedonošené (gestační věk pod 38 týdnů)
 narozené v termínu (gestační věk mezi 38. – 42. týdnem)
 přenášené (gestační věk nad 42. týden)

Podle vztahu porodní hmotnosti ke gestačnímu věku jsou novorozenci děleni takto:

Eutrofičtí (porodní hmotnost mezi 5. a 95. percentilem odpovídajícího gestačního věku)

Hypertrofičtí (porodní hmotnost nad 95. percentil odpovídajícího gestačního věku)

Hypotrofičtí (porodní hmotnost pod 5. percentilem odpovídajícího gestačního věku)

Donošený fyziologický novorozenec váží v průměru 3500 g a měří 50 cm.

8.2. Apgar skóre

Skóre dle Apgarové slouží k posouzení stavu a vitality novorozence. Hodnotí se srdeční frekvence, dýchání, svalový tonus, reakce na podráždění a barva kůže; hodnocení se provádí v 1., 5. a 10. minutě po porodu. Každý příznak je hodnocen 0 - 2 body a celkové skóre tedy může být 0 - 10 bodů. Prognosticky důležitá je hodnota v 5. minutě života (10).

Tabulka č. 2 ukazuje kritéria skóre dle Apgarové s bodovým ohodnocením.

Tabulka 2 – Kritéria skóre dle Apgarové

Body	0	1	2
srdeční akce (puls)	žádná	pod 100/min	nad 100/min
dýchání	žádné	pomalé, nepravidelné	pravidelné, křik
svalový tonus	žádný	slabý	přiměřený
Reakce na podráždění	žádná	grimasa	křik
barva kůže	cyanóza/bledost	akrocyanóza	růžová

Vyhodnocení skóre dle Apgarové:

0-3 body	těžká porodní asfyxie
4-7 bodů	mírná nebo střední porodní asfyxie
8-10 bodů	norma, dobrý stav

9. Praktická část

9.1. Úvod

Tato práce sleduje vybrané porodní parametry (porodní délku, porodní váhu a Apgar skóre) u dětí matek léčených antipsychotiky v průběhu gravidity v závislosti na druhu a dávce medikace. Současně také porovnává získané hodnoty s porodními parametry kontrolního souboru.

9.2. Cíl práce

Cílem této práce bylo vyhodnotit porodní parametry u dětí matek léčených antipsychotiky v průběhu gravidity v závislosti na druhu medikace, ověřit stanovené pracovní hypotézy a zjistit tak, zda tato medikace v průběhu těhotenství pacientek se schizofrenií má vliv na novorozence dle sledovaných parametrů. Zvyšování tělesné hmotnosti patří mezi nejčastější nežádoucích účinky, které se objevují při užívání antipsychotik. Přestože se tento nežádoucí účinek vyskytuje téměř u všech antipsychotik, byly objeveny poměrně významné rozdíly mezi jednotlivými látkami. Největší riziko bylo zjištěno pro clozapin a olanzapin (1).

9.3. Metodika a soubor

Ke sledování byly využity porodní parametry dětí 13ti žen (ve věku 27 – 42 let, průměr 33 let), které byly v průběhu těhotenství léčeny v Psychiatrickém centru Praha. Všechny sledované pacientky odpovídají z hlediska bydliště městské populaci. Soubor obsahuje 15 dětí narozených v letech 2003 – 2008. V průběhu těchto třinácti těhotenství byla matkám s diagnózou schizofrenního onemocnění podávána atypická

antipsychotika v odlišném období a dávkách (tabulka detailního popisu medikace je přílohou této práce). Typ medikace a dávkování je u schizofrenie velmi individuální. Sledovaná skupina byla vytvořena z databáze Psychiatrického centra Praha.

Kontrolní data byla získána z databáze ÚZIS ČR, publikace "Rodička a novorozenec" 2003 – 2008 a zahrnovala populační průměr v daném období v Praze.

9.4. Hypotézy

1. Děti narozené pacientkám se schizofrenií, které byly léčeny antipsychotiky v průběhu gravidity se budou lišit v porodní hmotnosti ve srovnání s populačním průměrem v Praze.
2. Děti narozené pacientkám se schizofrenií, které byly léčeny antipsychotiky v průběhu gravidity se budou lišit v porodní délce ve srovnání s populačním průměrem v Praze.
3. Děti narozené pacientkám se schizofrenií, které byly léčeny antipsychotiky v průběhu gravidity se budou lišit v skóre podle Apgarové ve srovnání s populačním průměrem v Praze.
4. Děti narozené pacientkám se schizofrenií, které byly v průběhu gravidity léčeny atypickými antipsychotiky clozapinem nebo olanzapinem budou mít vyšší porodní hmotnost.
5. Děti narozené pacientkám se schizofrenií, které byly v průběhu gravidity léčeny atypickými antipsychotiky clozapinem nebo olanzapinem se liší v porodní hmotnosti ve srovnání s populačním průměrem v Praze.
6. Děti narozené pacientkám se schizofrenií, které byly v průběhu gravidity léčeny atypickými antipsychotiky clozapinem nebo olanzapinem se liší v porodní hmotnosti ve srovnání s dětmi, jejichž matky užívaly jiná antipsychotika.

9.5. Výsledky a hodnocení

Data byla analyzována parametrickými t-testy pro srovnání populačních kontrol. Byly spočítány průměry jednotlivých parametrů za jednotlivé roky

u vzorků a kontrol. Dále byly srovnány pacientky, které užívaly *clozapin* nebo *olanzapin*, tedy léky s největším vlivem na zvýšení hmotnosti.

a) Porodní délka

Děti pacientek měly průměrnou porodní délku 49,26 cm. Děti kontrolního souboru měly průměrnou porodní délku 49,2 cm.

Při srovnání průměrů porodní délky nebyla prokázána statisticky významná odlišnost v obou sledovaných skupinách ($p=0,4641$). Zjištěné hodnoty jsou znázorněny v tabulce č. 3.

b) Porodní váha

Průměrná porodní váha novorozenců byla 3227,3 gramů. Děti kontrolního souboru měly průměrnou porodní hmotnost 3332,6 gramů.

Při srovnání porodní váhy nebyla prokázána statisticky významná odlišnost v obou sledovaných skupinách ($p=0,9077$). Zjištěné hodnoty jsou znázorněny v tabulce č. 3.

c) Apgar skóre

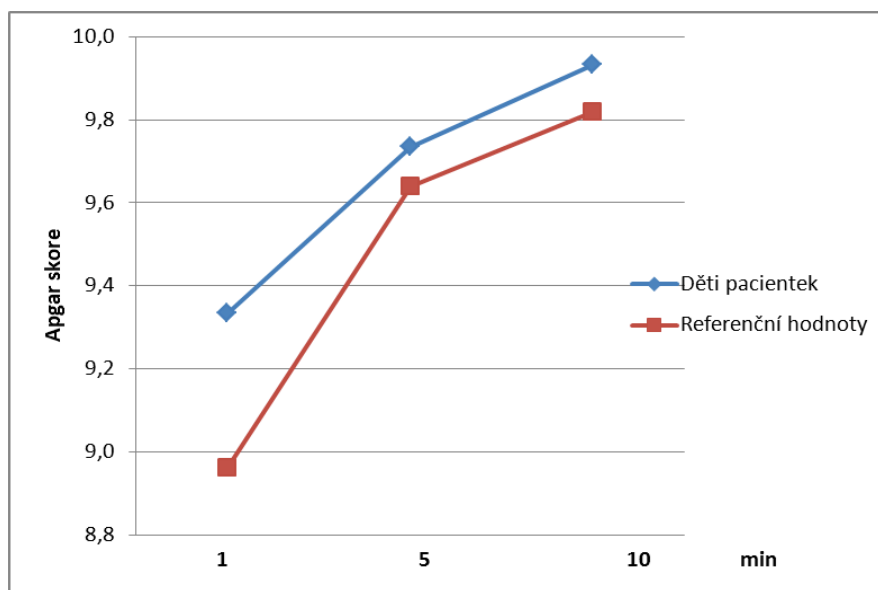
Při srovnání hodnot skóre podle Apgarové v jednotlivých minutách nebyla prokázána statisticky významná odlišnost v obou sledovaných skupinách ($p_1=0,0655$; $p_2=0,4429$; $p_3=0,1112$). Zjištěné hodnoty jsou znázorněny v tabulce č. 3. Srovnání hodnot Apgar skóre v 1., 5. a 10. minutě u dětí pacientek s referenčními hodnotami populačního průměru znázorňuje graf č. 1.

Tabulka 3 Srovnání hodnot sledovaných porodních parametrů dětí schizofrenních matek s populačním průměrem v Praze.

Sledované parametry	Průměr dětí pacientek	Směrodatná odchylka	n	Směrodatná chyba	Populační průměr	p
váha (g)	3227,3	541,472	15	139,807	3332,60	0,4641
délka (cm)	49,26	2,18653	15	0,56456	49,20	0,9077
Apgar 1	9,333	0,72374	15	0,18687	8,96	0,0656
Apgar 5	9,733	0,45773	15	0,11818	9,64	0,4429
Apgar 10	9,933	0,25819	15	0,06666	9,82	0,1112

Hlavní nález spočívá v tom, že soubor dětí schizofrenních matek se významněji neliší od populačního průměru v Praze (v případě parametru váhy $p=0,4641$).

Graf 1 Srovnání hodnot Apgar skóre v 1., 5. a 10. minutě u dětí pacientek s referenčními hodnotami populačního průměru.



d) Vliv clozapinu a olanzapinu na porodní hmotnost

Při srovnání dětí matek, které během těhotenství užívaly atypická antipsychotika ze skupiny MARTA *clozapin* nebo *olanzapin* (CLZ-OLA), je trend pro vyšší porodní hmotnost ve srovnání s kontrolami. Navíc srovnají-li se děti matek s terapií CLZ-OLA a děti pacientek léčených jinak (graf 2), tak rozdíl v porodních

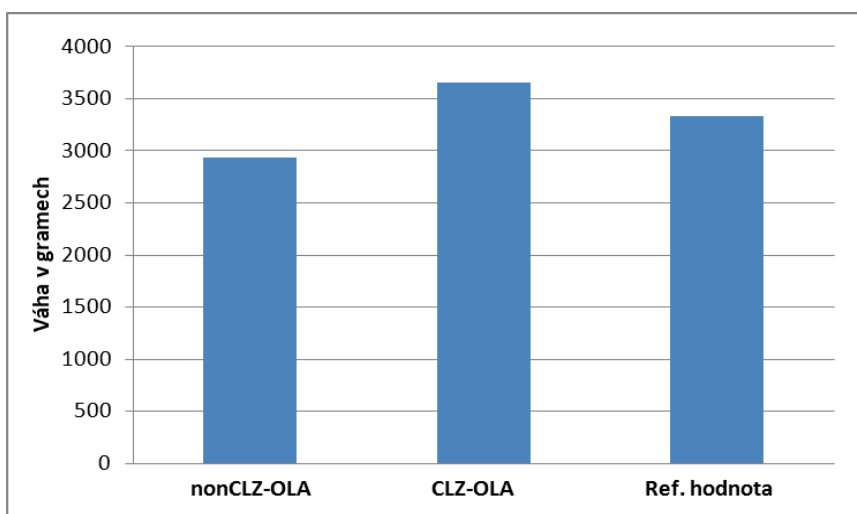
hmotnostech dosahuje vysoké signifikace ($p=0,0059$, graf 1). Tato poslední analýza byla provedena na relativně malém souboru, proto je nakonec přepočítána i parametricky ($p=0,004795$). Tento zajímavý nálezn potvrzuje to, že novorozené děti jsou ovlivněny více než antipsychotickou terapií účinky některých antipsychotik.

Dále byly srovnány průměrné hodnoty porodních parametrů dětí žen, které byly léčeny *clozapinem* nebo *olanzapinem* s průměrnou hodnotou populační normy v Praze. Toto srovnání prokázalo trend pro vyšší hmotnost u skupiny dětí matek s CLZ-OLA. Srovnání této skupiny ($n=6$) a dětí, jejichž matky užívaly jiná antipsychotika ($n=9$) prokázalo vysoce signifikantní rozdíl v porodních hmotnostech ($p=0,00599$), kdy po parametrickém přepočítání dosahovala hodnota $p=0,004795$.

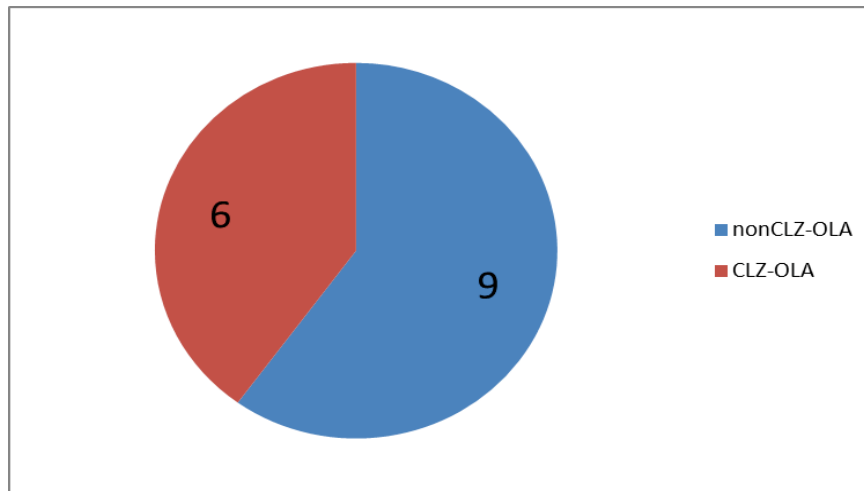
Tabulka 4 - Srovnání dětí matek s terapií CLOZ-OLA a dětí pacientek léčených jinak

Sledované parametry	Průměr nonCLZ	Průměr CLZ-OLA	p	n nonCLZ-OLA	n CLZ-OLA
délka (cm)	48,444	50,500	0,072391	9	6
váha (g)	2940	3658	0,005994	9	6
Apgar 1	9,556	9,000	0,151553	9	6
Apgar 5	9,778	9,667	0,662081	9	6
Apgar 10	9,889	10,000	0,434614	9	6

Graf 2 – Porodní váha v gramech dle typu antipsychotik



Graf 3 – Počty dětí ve sledovaných souborech dle typu medikace



9.6. Diskuze a závěr

Při srovnání průměrů porodní délky, porodní váhy a hodnot skóre podle Apgarové nebyla prokázána statisticky významná odlišnost skupiny dětí narozených pacientkám se schizofrenií, které byly léčeny antipsychotiky v průběhu gravidity od průměru populační normy v Praze. To odpovídá dosavadním poznatkům o relativní bezpečnosti atypických antipsychotik v těhotenství (4).

Dále bylo zjištěno, že u dětí matek se schizofrenií, užívajících v těhotenství *clozapin* nebo *olanzapin*, byla signifikantně vyšší porodní hmotnost než u dětí matek se schizofrenií s odlišnou medikací v rámci skupiny atypických antipsychotik. Při rešerši k tomuto tématu nebyly v literatuře objeveny žádné podobné závěry, proto existuje důvod se domnívat, že tato práce popisuje tento závěr poprvé. Je však nutno dodat, že sledované soubory byly relativně malé (tj. 6, resp. 9 novorozenců) a k dalšímu ověření zjištěných výsledků bude třeba počty pacientů v souborech navyšovat a sledovat.

Souhrn

Tato práce se zabývá odlišností vybraných porodních parametrů (porodní délka, porodní váha a Apgar skóre) u dětí matek léčených antipsychotiky v průběhu gravidity od referenčních populačních hodnot. Současně také srovnává tyto parametry v závislosti na druhu medikace podávané během gravidity.

První část práce se věnuje teoretickému úvodu do problematiky schizofrenie a popisuje vybrané porodní parametry hodnocené u všech novorozenců. Druhá (praktická) část práce je věnovaná analýze těchto porodních parametrů dětí matek se schizofrenií v porovnání s kontrolní skupinou referenčních hodnot populace v Praze a vzájemnému porovnání parametrů u dětí matek s odlišnou medikací. Cílem bylo ověření pracovních hypotéz:

- 1) Děti narozené pacientkám se schizofrenií, které byly léčeny antipsychotiky v průběhu gravidity se budou lišit ve vybraných porodních parametrech ve srovnání s populačním průměrem v Praze.
- 2) Děti narozené pacientkám se schizofrenií, které byly v průběhu gravidity léčeny atypickými antipsychotiky clozapinem nebo olanzapinem se liší v porodní hmotnosti ve srovnání s dětmi, jejichž matky užívaly jiná antipsychotika.

Hlavním nálezem je, že při srovnání průměrů porodní délky, porodní váhy a hodnot skóre podle Apgarové nebyla prokázána statisticky významná odlišnost skupiny dětí narozených pacientkám se schizofrenií, které byly léčeny antipsychotiky v průběhu gravidity od průměru populační normy v Praze.

Dále bylo zjištěno, že při srovnání dětí matek, které během těhotenství užívaly atypická antipsychotika ze skupiny MARTA *clozapin* nebo *olanzapin*, je trend pro vyšší porodní hmotnost ve srovnání s populační normou v Praze. Srovnají-li se děti matek s terapií *clozapinem* nebo *olanzapinem* a děti pacientek léčených jinak, tak rozdíl v porodních hmotnostech dosahuje vysoké signifikace.

Summary

This thesis deals with the differences of selected birth characteristics (birth length, birth weight and Apgar score) in children of mothers treated with antipsychotics during pregnancy from the reference population values. It also compares these parameters depending on the type of medication administered during pregnancy.

The first part deals with the theoretical introduction to schizophrenia and also describes the obstetric parameters evaluated for all newborns. The second (practical) part is devoted to the analysis of these parameters of children of mothers with schizophrenia, compared with control group in Prague and mutual comparison of the parameters in children of mothers with different medications. The aim was to verify the working hypotheses:

1) Children born to patients with schizophrenia treated with antipsychotics during pregnancy will vary by selected birth characteristics in the population average in Prague.

2) Children born to patients with schizophrenia who were treated during pregnancy with atypical antipsychotics *clozapine* and *olanzapine* differ in birth weight compared with children whose mothers have taken other antipsychotic drugs.

The main finding is that average birth length, birth weight and Apgar score has no statistically significant difference between groups of children born to patients with schizophrenia treated with antipsychotics during pregnancy from the average population in Prague.

It was also found that there is a trend for higher birth weight in a group of children of mothers who took atypical MARTA antipsychotics *clozapine* or *olanzapine* during pregnancy, compared with the population norm in Prague.

If we compare the children of mothers with *clozapine* or *olanzapine* therapy and children treated differently, the difference in birth weights is significantly high.

Seznam použité literatury

1. ALLISON, DB. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis [online]. PubMed [cit. 1999-Nov]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
2. ČECH, E. et al. *Porodnictví*. 1. vydání. Praha: Grada, 1999. 434 s. ISBN 80-7169-355-3.
3. HORÁČEK, J. Mechanismus účinku atypických antipsychotik a neurobiologie schizofrenie. *Psychiatrie*, 2004, sv. 8, č. 4, s. 293-303.
4. HORÁČEK, J. et al. *Psychotické stavy v klinické praxi*. Praha: Academia Medica Pragensis, 2003. ISBN 80-86694-01-1. (263 s.)
5. HORÁČEK, J., SEIFERTOVÁ, D. Terapie antipsychotiky v těhotenství. *Psychiatrie*, 2002, ročník 6, suppl. 2, s. 6-10.
6. HORÁČEK, J. Psychoterapie schizofrenie. *Psychiatrie pro praxi*, 2000, sv. 1, č. 1, s. 21-24.
7. HÖSCHL, C., LIBIGER, J. a ŠVESTKA, J. *Psychiatrie*. 2. doplněné a opravené vyd. Praha: Tigis, 2004. 883 s. ISBN 80-900130-7-4.
8. HÖSCHL, C. *Psychiatrie pro praktické lékaře*. Jinočany: H&H, 1996, 1. vyd., 424 s., ISBN 80-85-787-96-2.
9. McCAULEY-ELSOM, K. et al. Antipsychotics in pregnancy [online]. PubMed [cit. 2010-Mar]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
10. MUNTAU, A. C. *Pediatric*. 1. vydání. Praha: Grada, 2009. 581 s. ISBN 978-80-247-2525-3.

11. RITSNER, M. S. *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes. Volume 1: Neuropsychological Endophenotypes and Biomarkers*. Springer, 2009. 273 p. ISBN 978-1-4020-9463-7
12. RUZIĆ, K. et al. Pregnancy and atypical antipsychotics pregnancy [online]. PubMed [cit. 2009-Sep]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
13. SEIFERTO VÁ, D. et.al. *Postupy v léčbě psychických poruch*. 2. revidované vyd. Praha: Academia Medica Pragensis, 2008. 616 s. ISBN 80-86694-07-0.