

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Psychologie

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



MUDr. Iveta Kobic Zedková

Psychopatologie schizofrenie s časným začátkem a její terapie se zaměřením na atypická neuroleptika

Psychopathology of early-onset schizophrenia and its therapy with focus on atypical neuroleptics

Disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému mezi-univerzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 8. 8. 2016

MUDr. Iveta Koblíková Zedková

Identifikační záznam:

KOBLIC ZEDKOVÁ, Iveta. *Psychopatologie schizofrenie s časným začátkem a její terapie se zaměřením na atypická neuroleptika [Psychopathology of early-onset schizophrenia and its therapy with focus on atypical neuroleptics]*. Praha, 2016, 157 s., 2 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Psychiatrická klinika. Školitel Hrdlička, Michal.

Poděkování:

Ráda bych tímto poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Michalu Hrdličkovi, CSc. za laskavé a trpělivé odborné vedení v průběhu postgraduálního studia včetně zpracování disertační práce. Dále tímto děkuji prof. PhDr. Tomáši Urbánkovi, PhD, prof. PhDr. Marku Blatnému, DrSc. a RNDr. Václavu Čapkovi, Ph.D. za statistická zpracování výzkumných dat. Mé velké díky patří mému manželovi a dětem za podporu a prostor pro moji výzkumnou činnost.

OBSAH

ÚVOD DO PROBLEMATIKY	8
1. SCHIZOFRENÍ ONEMOCNĚNÍ S ČASNÝM ZAČÁTKEM – ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY	8
1.1. Úvod	8
1.2. Definice pojmů	9
1.3. Epidemiologie	10
1.4. Etiopatogeneze	11
1.5. Psychopatologický obraz a klinický průběh	12
1.6. Diagnostika a její úskalí	19
1.6.1. Diagnostika a diagnostická stabilita	19
1.6.2. Diferenciální diagnostika	22
1.6.3. Komorbidní psychiatrická onemocnění	23
1.7. Prognóza	24
2. LÉČBA SCHIZOFRENNÍCH ONEMOCNĚNÍ S ČASNÝM ZAČÁTKEM	26
2.1. Nefarmakologické intervence	26
2.2. Farmakoterapie se zaměřením na atypická antipsychotika	29
2.2.1. Účinnost	30
2.2.2. Farmakorezistence, kombinace AP a augmentační strategie	36
2.2.3. Nástup účinku a dynamika odpovědi na léčbu	39
2.2.4. Nežádoucí účinky	48
VÝZKUM	60
3. CÍLE A HYPOTÉZY	60
4. METODA VÝZKUMU	62
4.1. Postup a design studie	62
4.1.1. Premorbidní vývoj, prodromální stádium a psychopatologický obraz	63
4.1.2. První zlepšení	63
4.1.3. Účinnost léčby antipsychotiky	63
4.1.4. Nežádoucí účinky – nárůst hmotnosti a extrapyramidové příznaky	64
4.2. Soubor	65
4.3. Statistické metody a analýza dat	65
4.3.1. První zlepšení	65
4.3.2. Účinnost léčby a prediktory účinnosti	65
4.3.3. Nežádoucí účinky - nárůst hmotnosti a extrapyramidové příznaky	66

5. VÝSLEDKY	67
5.1. Charakteristika souboru	67
5.1.1. Klinické charakteristiky	71
5.1.2. Léčebné charakteristiky	74
5.2. První zlepšení.....	78
5.3. Účinnost léčby a prediktory výsledku léčby	80
5.3.1. Popis souboru	80
5.3.2. Účinnost léčby.....	82
5.3.3. Analýza premorbidních a iniciálních prediktorů výsledku léčby.....	86
5.4. Nežádoucí účinky.....	87
5.4.1. Nárůst hmotnosti.....	87
5.4.2. Extrapyramidové příznaky	91
6. DISKUSE	95
6.1. Psychopatologický obraz a další charakteristiky souboru	95
6.2. První zlepšení.....	97
6.3. Účinnost terapie a prediktory výsledku léčby	98
6.4. Nežádoucí účinky.....	101
6.4.1. Nárůst hmotnosti.....	101
6.1.2. Extrapyramidové příznaky	102
7. ZÁVĚRY	104
SEZNAM ZKRATEK	106
SEZNAM LITERATURY	108
SOUHRN	144
SUMMARY	146
APPENDIX Práce autorky v časopise s IF na téma dizertační práce	148

ÚVOD DO PROBLEMATIKY

1. SCHIZOFRENIÍ ONEMOCNĚNÍ S ČASNÝM ZAČÁTKEM – ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY

1.1. Úvod

Schizofrenie představuje závažné onemocnění s často nepříznivou prognózou. K úzdavě dochází u jednoho ze 7 pacientů a i přes pokroky v léčbě v posledních desetiletích nedošlo ke zvýšení tohoto podílu (Jääskeläinen et al., 2013). Schizofrenní onemocnění jsou spojena se zvýšenou morbiditou a sníženou očekávanou délkou života (Brown et al., 2010) a představují významné přímé a nepřímé náklady (Cloutier et al., 2016; Mangalore & Knapp, 2007). V posledních letech se přesouvá pozornost k časnějším stádiím onemocnění a nápadnostem v dětství a adolescenci u pacientů, u nichž se v dospělosti vyvine psychotické onemocnění (např. Woodberry et al., 2014).

Zvláštní subpopulaci představují pacienti, u nichž se onemocnění projeví již v dětství či adolescenci, tedy s tzv. časným začátkem. Ačkoliv je prokázáno, že schizofrenie s časným začátkem (early onset schizophrenia, EOS) navazuje neurobiologicky a fenomenologicky na dospělou formu onemocnění (Driver et al., 2013; Nicolson et al., 2000a) a k její diagnostice je možné reliabilně užívat tatáž kritéria, vykazuje onemocnění u dětí a adolescentů četná specifika.

Ve srovnání se schizofrenií u dospělých (adult onset schizophrenia, AOS) se schizofrenie s časným začátkem projevuje jako závažnější onemocnění s výraznějšími premorbidními narušeními, abnormitami mozku a genetickými rizikovými faktory (Rapoport & Gogtay, 2011; Nicolson & Rapoport, 1999; Nicolson et al. 1999). Onemocnění zasahuje vyvíjející se organismus, což je důvodem odlišností v klinickém obraze, průběhu onemocnění i v reaktivitě na léčbu. Dochází k narušení důležitých maturationálních procesů a kognitivního, emočního a sociálního vývoje a fungování jedince ve velmi citlivém období. Oproti dospělé formě je přisuzována EOS horší prognóza, aktuální výzkumy však obecnou platnost tohoto tvrzení zpochybňují.

V posledních letech probíhá u schizofrenních onemocnění s časným začátkem intenzivní výzkum. I u dětí a adolescentů je kladen důraz na časnou diagnostiku a možnosti intervencí

v prodromálním období ve snaze zpomalit či zcela zabránit plnému rozvoji onemocnění (Laurens & Cullen, 2016; Schimmelmann et al., 2013a; Arango, 2011). I přesto, že poznatky jsou nadále ve srovnání s dospělou populací značně limitované, nabízí současná literatura diferencovanější pohled na tuto závažnou a diagnosticky i léčebně obtížnou oblast pedopsychiatrie.

1.2. Definice pojmů

Historicky byl pojem dětská schizofrenie používán jako obecný termín pro heterogenní soubor onemocnění, jejichž společným jmenovatelem byla závažnost stavu, chronicita a dětský věk (Rutter, 1972). Teprve v 70. letech došlo na základě klíčových prací Kolvina (1971a & 1971b) k vyčlenění dětského autismu a pro diagnostiku dětské schizofrenie začala být v DSM-III a ICD 9 užívána stejná kritéria jako pro diagnostiku dospělých. V aktuálně nejpoužívanějších klasifikačních systémech ICD-10 a DSM-V jsou schizofrenní onemocnění definována napříč věkovým spektrem.

Terminologie schizofrenních onemocnění dětského a adolescentního věku byla ukotvena odbornou literaturou. EOS je nejčastěji definována nástupem onemocnění před 18. rokem věku a jejím subtypem je schizofrenie s velmi časným začátkem (very early onset schizophrenia, VEOS), kdy se onemocnění projeví před 13. rokem věku. Je používáno také dělení s věkovou návazností, kdy nástup ve 12 letech a dříve je označován jako schizofrenie se začátkem v dětství (childhood-onset schizophrenia, COS) a mezi 13. a 17. rokem věku včetně jako schizofrenie se začátkem v adolescenci (adolescent onset schizophrenia, AdOS), (Renschmidt & Theisen, 2012).

V jednotlivých studiích však vykazují definice značnou heterogenitu (Clemensen et al, 2012) a pozornost je kromě věkových hranic nutné věnovat také širí klinické populace. Mezi psychotická onemocnění s časným začátkem (early onset psychosis, EOP) jsou zahrnovány i afektivní poruchy s psychotickými příznaky (bipolární porucha a unipolární deprese s psychotickými příznaky). Neafektivní psychotická onemocnění jsou označována jako onemocnění schizofrenního okruhu s časným začátkem (schizophrenia spectrum disorders, EO-SSD).

Konkrétní definice je nezbytné reflektovat při interpretaci jednotlivých výzkumů a jejich vzájemném srovnávání. Heterogenní populace umožňuje ověřovat hypotézy na větších

souborech, přičemž velikost souboru je častým limitem výzkumů EOS, na druhé straně však může být u různých parametrů zdrojem různě závažného bias.

V rámci stále intenzivnějšího výzkumu časných stádií onemocnění byly operacionálně definovány vysoce rizikové duševní stavy (clinical/ultra high risk mental states, CHR/UHR). Jsou charakterizovány vyhledáváním pomoci a přítomností subklinických nebo intermitentních pozitivních psychotických příznaků, nebo kombinací funkční deteriorace a genetického rizika (rodinná anamnéza psychotického onemocnění u příbuzných prvního stupně nebo schizoidní/schizotypní porucha osobnosti/ výrazné osobnostní rysy), (NICE, 2013; Yung et al., 2004).

1.3. Epidemiologie

Celoživotní prevalence schizofrenie je v průměru 0,7%, avšak prevalence stejně jako incidence vykazují značnou variabilitu v čase a v souvislosti s pohlavím (RR muži versus ženy 1,4), životem v městské aglomeraci, migrací a měsícem narození (Saha et al., 2005; McGrath, 2006; Tandon et al., 2008).

Epidemiologická data k incidenci a prevalenci EOS založená na standardizovaných klinických vyšetřeních nejsou k dispozici (McClellan & Stock, 2013; Schimmelmann et al., 2013b). VEOS je velmi vzácné onemocnění, jehož prevalence je odhadována na 0,0019% (1,6-1,9/100 000) s větším zastoupením chlapců (Remschmidt a Theisen, 2012). Incidence dle sledování v kohortě pacientů s COS je méně než 0,04% (Driver et al., 2013). Před 10. rokem věku onemocní zhruba 1% případů, před 15. rokem asi 4% a mezi 13-19 lety je prevalence odhadována na 0,23% s ekvivalentním zastoupením chlapců a dívek, incidence významně narůstá v pozdní adolescenci a časně dospělosti (Remschmidt & Theisen, 2012; Gogtay et al., 2011; Malá, 2005, s. 26; Amminger et al., 2006).

Nejnovější studie, vycházející z dánského národního výzkumného registru, která sledovala vývoj po dobu 40 let, zaznamenala vymizení převahy onemocnění u chlapců a nárůst v incidenci EOS, což může být způsobeno změnami v diagnostickém systému, zvýšeným povědomím o onemocnění nebo reflexí skutečného vývoje (Okkels et al., 2013). Vzhledem k častému plíživému rozvoji onemocnění a dlouhé době neléčeného psychotického onemocnění (duration of untreated psychosis, DUP) u EOS je třeba vzít v úvahu také možnost, že část pacientů, u nichž se onemocnění rozvinulo před 18. rokem věku, byla diagnostikována až

v časné dospělosti (Häffner & Nowotny, 1995) a s důrazem na časnou identifikaci a intervenci se diagnostika přesunula do časnějšího období. Např. v australské studii pacientů s první epizodou psychotického onemocnění (first episode psychosis, FEP) byla třetina případů diagnostikována mezi 15. a 19. rokem (Amminger et al., 2006).

1.4. Etiopatogeneze

Schizofrenie je považována za klinický projev progresivního neurovývojového narušení, jehož vznik je důsledkem současného působení genetických a negenetických faktorů (Rapoport et al., 2012; Harrison & Weinberger, 2005; Hort et al., 2000, s. 150). Neurovývojový model předpokládá, že schizofrenní onemocnění jsou konečným stádiem abnormálního neurovývojového procesu, který začal dlouho před prvními projevy (Lachman, 2014; Rapoport et al., 2012), a i současné výzkumy potvrzují spíše neurovývojovou než neurodegenerativní povahu onemocnění (Bombin et al., 2013; Kinros et al., 2010).

Adolescence je obdobím dynamických změn v mozku, jejichž destabilizace může vést k psychotickým projevům (Gogtay et al., 2011). Spíše než o důsledek excesivního synaptického pruningu se jedná při rozvoji psychotického onemocnění z neurovývojového hlediska o proces, v němž selhává dosažení konečného stádia kortikální maturace s přinejmenším přechodně přetrvávajícím stavem nezralosti (Catts et al., 2013). Výzkumy neuronální synchronie, spánkové architektury, plynulých sledovacích očních pohybů a prepulsivní inhibice poukazují na rozsáhlé postižení, proto je stav označován jako pandysmaturace (Fish & Kendler, 2005).

Onemocnění schizofrenního okruhu tvoří fenotypově, biologicky a etiologicky heterogenní skupinu s multifaktoriální etiopatogenezí (McClellan & Stock, 2013). Přes četné výzkumy zůstává etiologie neznámá a patofyziologie není zcela objasněna. Vůdčí hypotézou, ačkoliv přímých důkazů je málo (Kamberitz et al., 2014), je dopaminergní hypotéza, která prošla řadou modifikací. V současné době je narušení dopaminergní neurotransmise vnímáno jako společná finální cesta, stěžejní pro rozvoj obrazu psychózy, narušeny jsou však i další neurotransmiterové systémy (Lau et al., 2013).

EOS a AOS sdílejí etiologické faktory, onemocnění vykazuje neurobiologickou kontinuitu, přičemž EOS může představovat závažnější formu onemocnění (Vyas et al., 2011, Rapoport & Gogtay, 2011). U dětí a adolescentů byly popsány závažnější premorbidní neurovývojové

abnormity, více cytogenetických anomálií, větší rodinná zátěž schizofrenními onemocněními a horší prognóza než u pacientů se začátkem v dospělosti (Nicolson et al., 2000a). COS představuje svou klinickou závažností, vlivem na vývoj a špatnou prognózou homogennější skupinu, což umožňuje výzkum etiologických faktorů, které jsou v této skupině více vyjádřeny (Driver et al., 2013; Nicolson et al., 2000a).

Hlavní biologické etiologické oblasti představují genetické, neurobiologické a neuropsychologické faktory (Remschmidt a Theisen, 2012).

Genetické vlivy hrají zřejmě u COS výraznější roli (Addington & Rapoport, 2009). Strukturální abnormity mozku jsou pro schizofrenii charakteristické, neurobiologické výzkumy dokládají narušení v bílé i šedé hmotě a v konektivě mozku (Rapoport & Gogtay, 2011). Specifické strukturální změny jsou závislé významně na věku začátku onemocnění (Pina-Camacho et al., 2016; Fraguas et al., 2014; Kyriakopoulos et al., 2009). Pokles objemu šedé hmoty nebyl pozorován u atypické psychózy v dětství ani u zdravých kontrolních pacientů a je diagnosticky specifický pro COS (Gogtay et al., 2004), podobné změny byly pozorovány u dvojčat pacientů s COS, do 20. roku věku však došlo k normalizaci (Mattai et al., 2011; Gogtay et al., 2007). Prospektivní longitudinální studie s využitím MRI prokazují progresivní změny zejména během adolescence, což potvrzuje, že se jedná o kritické období, tyto změny však probíhají po limitovanou dobu, poté dochází k ustálení (Driver et al., 2013, Fraguas et al., 2014).

1.5. Psychopatologický obraz a klinický průběh

Psychotické onemocnění je charakterizováno závažným narušením percepce, myšlení, afektivity a chování jedince, jehož důsledkem je distorze testování reality (NICE, 2013). Děti a adolescenti rozvíjejí svoji vlastní, jedinečnou kombinaci symptomů, přičemž jejich rozsah a kvalita jsou modifikovány konkrétními podmínkami a zkušenostmi jedince, vývojovým stupněm a vývojovými odchylkami zejména v oblasti řeči a kognitivních schopností (McClellan & Stock, 2013).

Průběh onemocnění je tradičně rozdělován do několika fází, ve kterých jsou u dětí a adolescentů popisovány specifické odlišnosti.

V premorbidním období jsou zejména u COS ve srovnání s AOS zaznamenávána závažnější narušení (Vourdas et al., 2003), která jsou spojena s horším průběhem a prognózou (Werry et al., 1991). U EOS je v premorbidním období popisováno sociální stažení, poruchy chování, špatné školní výsledky, poruchy jazyka a řeči a opožděný kognitivní vývoj (McClellan & Stock, 2013). Abnormity v oblasti sociální, motorické a jazykové jsou popisovány až u 67% dětí s COS (Driver et al., 2013). Ve studii Nicolsona et al. (2000b) byly zaznamenány v kohortě 49 dětí u 55,1 % jazykové, u 57,1 % motorické a u 55,1 % sociální abnormality. U 49 % byly popsány poruchy učení a 30,6 % bylo zařazeno do speciálního vzdělávání. Tyto výsledky potvrdila pozdější studie, kdy kohorta již čítala 118 dětí. Bylo sledováno 5 hlavních oblastí premorbidního narušení: premorbidní zhoršení prospěchu (55,08%), sociální/behaviorální obtíže (72,03%), poruchy řeči (50,85%), narušení motorického vývoje (44,07%) a pozitivní anamnéza pervazivních vývojových poruch (20,34%), téměř polovina (47%) dětí bez diagnózy pervazivní vývojové poruchy (pervasive developmental disorders, PDD) bylo již v minulosti psychiatricky či psychologicky vyšetřeno či léčeno (Driver et al., 2013). Ve studii Sporn et al. (2004) mělo v nějakém období života diagnózu PDD 19 ze 75 dětí (25%) a autorka vyslovuje hypotézu, že premorbidní výskyt příznaků PDD může představovat nespecifický marker závažných abnormalit v časném vývoji.

Premorbidní sociální narušení (sociální stažení, špatná adaptace v kolektivu, méně přátel či sociální izolace) jsou výraznější u EOS ve srovnání s jinými psychotickými onemocněními s časným začátkem a jsou spojeny s pozdějším rozvojem negativních příznaků (Hollis, 2003, McClellan et al., 2003). Sociální stažení je významným markerem vulnerability u dětí s rizikovými příznaky pro rozvoj schizofrenie (Matheson et al., 2013) a je zřejmě spojeno s pozdějším rozvojem negativních symptomů (McClellan et al., 2003, Hollis, 2003). Ve výzkumu trajektorií premorbidního fungování v dětství a adolescenci byli pacienti (n=164, věk 15-50 let) s první epizodou SSD rozdělení do 3 skupin: stabilně špatné premorbidní přizpůsobení (54%), stabilně dobré (39%) a skupina s deteriorující tendencí v přizpůsobení, přičemž skupina se stabilně špatným přizpůsobením vykazovala v následném sledování po 1 roce závažnější negativní příznaky, zejména v oblasti sociální amotivace (Horton et al., 2015).

V metaanalýze 23 studií kohort adolescentů s vysokým rizikem rozvoje SSD bylo prokázáno, že prodromálnímu stádiu a nástupu onemocnění předchází jednak narušení kognitivních, ale také motorických funkcí (Dickson et al., 2012). Motorické poruchy

jsou objektivně měřitelným parametrem, který by mohl pomoci zpřesnit predikci rozvoje psychotického onemocnění u CHR populace (van Harten et al., 2015). Vývojové poruchy motoriky a jazyka byly u EOS prokázány jako rizikový faktor pro pozdější rozvoj kognitivních poruch (Banaschewski et al., 2000).

Vzhledem k častému plíživému rozvoji onemocnění u EOS jsou premorbidní narušení někdy obtížně odlišitelná od prodromálního stádia a vývojová opoždění tak mohou představovat nejčasnější indentifikovatelné symptomy COS. Plíživý rozvoj je u COS popisován až v 75 % případů, u AdOS je poměr plíživého a akutního rozvoje příznaků vyrovnanější, při plíživém rozvoji často chybí charakteristický epizodický průběh (Driver et al., 2013).

Prodromální fáze předchází plnému rozvoji psychotických symptomů a je charakterizována zřetelnou deteriorací ve fungování jedince (McClellan & Stock, 2013). Může být precipitováno obdobím zvýšeného stresu, traumatizující událostí nebo somatickým onemocněním (Garralda, 1984). Prodromální fáze může zahrnovat sociální stažení či izolaci, atenuované psychotické symptomy (iluze, magické myšlení, senzitivní vztahovačnost), desorganizované nebo bizarní chování, narušené fungování v běžných denních aktivitách, včetně péče o sebe, změny v afektivitě (dysforie, depresivní rozlady), úzkostné stavy a sníženou schopnost regulace impulzů s pohotovostí k hostilním a agresivním reakcím (McClellan & Stock, 2013; Malá, 2005, s. 25). U dětí a adolescentů se v tomto období již často rozvíjejí negativní symptomy jako apatie, oploštěná emotivita či abulie, problémy s koncentrací pozornosti a s pamětí (NICE, 2013, Malá, 2005). V důsledku těchto narušení dochází ke zhoršení školního prospěchu, které bývá zaznamenáno často jako první, případně mohou projevy v tomto období nabývat obrazu poruchy chování s často přidruženým abusem psychoaktivních látek, zejména cannabis a alkoholu, což komplikuje diagnostický proces (NICE, 2013).

Plíživý rozvoj a četné nespecifické premorbidní problémy přispívají k tomu, že vlastní začátek psychotického onemocnění není rozpoznán, a od doby, kdy rodina zaznamená první nápadnosti, uplyne často řada let do stanovení diagnózy a zahájení léčby. Studie shodně potvrzují podstatně delší trvání neléčeného psychotického procesu (duration of untreated psychosis, DUP) u pacientů s EO-SSD oproti dospělým (Schimmelmann et al., 2007; Ballageer

et al., 2005; Joa et al., 2009). Pacienti s EOP mohou proto vyžadovat jiný přístup k časné identifikaci (Schimmelmann et al., 2007).

V akutní fázi lze stejně jako u dospělých rozlišovat u EOS pozitivní a negativní symptomatologii (McClellan & Stock, 2013) a jako třetí, nezávislou doménu příznaky dezorganizované (NICE, 2013; Malá, 2005, s. 30). DSM-V charakterizuje poruchy schizofrenního spektra následujícími pěti oblastmi: bludy, halucinace, dezorganizované myšlení (řeč), hrubě dezorganizované nebo abnormální motorické chování (včetně katatonie) a negativní příznaky (Raboch et al., 2015).

Psychopatologický obraz u EOS odráží vývojovou úroveň a vývojová narušení. V dalším průběhu pak hraje roli také přerušení vývoje psychotickým procesem.

V oblasti pozitivních příznaků je u dětí a adolescentů popisována zejména u EOS převaha nesystematizovaných bludů (Remschmidt & Theisen, 2012, Werry et al., 1994), nejčastější je persekující a paranoidní bludná produkce (Stentebjerg-Olesen et al., 2016), což je ve shodě s projevy u dospělých (Ellersgaard et al., 2014). Halucinace jsou u EOS predominantně sluchové (David et al., 2011) a mohou být obtížně odlišitelné od vnitřní řeči (Garralda, 1984). V raném věku bývají obsahem spíše zvuky (Remschmidt & Theisen, 2012). Pozitivní symptomy jsou některými autory nahlíženy jako adaptační mechanismus v rámci hyperreflexivity s narušením sociální percepce, které je důsledkem poruchy self (např. Ebish et al., 2013, Fuchs, 2011).

Negativní symptomy jsou představovány deficitem v emoční reaktivitě, motivaci, socializaci, řeči a pohybu. Jsou rozlišovány 2 subdomény: 1) expresivní deficit, zahrnující emoční oploštění a chudost řeči a 2) abulie/amotivace v běžných denních aktivitách, zahrnující apatii, amotivaci a asocialitu (Barnes, 2016). Perzistující negativní symptomy se významně podílejí na rozvoji dlouhodobé morbidity a na horších funkčních parametrech ve výsledku léčby (Barnes, 2016). U EOS je popisován jejich podstatně větší výskyt oproti AOS. Zatímco u EOS jsou popisovány až u poloviny pacientů (Stentebjerg-Olesen et al., 2016), u dospělých se pohybují kolem 15% u FES, ve větší míře pak u chronické schizofrenie (Foussias & Remington, 2010), např. ve studii CATIE to bylo 40% pacientů (Rabinowitz et al., 2013). Negativní příznaky často přetrvávají i v následném sledování (Stentebjerg-Olesen, 2016). Negativní příznaky jsou více vyjádřeny u schizofrenie ve srovnání s ostatními psychotickými poruchami,

nejlépe tedy diferencují EOS od ostatních psychotických poruch a predikují horší prognózu (McClellan et al., 2002).

Dezorganizované příznaky a formální poruchy myšlení byly u EOS také popsány ve zvýšené míře (Häfner & Nowotny, 1995). Ale např. faktorová analýza EOP (schizofrenie n=27, bipolární porucha n=22, nespecifikovaná psychóza n=20) identifikovala vedle pozitivních a negativních symptomů jako další faktory problémy v oblasti chování a dysforii, přičemž negativní symptomy a problémy v chování predikovaly horší fungování v ročním a dvouletém následném sledování (McClellan et al., 2002). Absence dimenze dezorganizace mohla být v této studii důsledkem toho, že většina pacientů nebyla posuzována v akutním stádiu a byla již zahájena farmakoterapie. I u dospělých byla dezorganizace zachycena v akutní fázi, a nikoliv po zaléčení (Maziade et al., 1995). Problémy v chování jsou pro EOS charakteristické a reflektují vývojové rozdíly ve srovnání s dospělými (McClellan et al., 2002).

Důležitou, ale málo zkoumanou, je dimenze afektivní příznaků. U FES byly popsány depresivní symptomy jako důležitá charakteristika akutní fáze (Romm et al., 2010, Češková, 2011) a nebyla prokázána přímá souvislost mezi jejich závažností a negativními či pozitivními symptomy (Upthegrove et al., 2010). Ve studii 95 pacientů s EOP včetně afektivních psychóz mezi 9 a 17 lety byly afektivní symptomy zachyceny u poloviny pacientů v prodromálním stádiu a během akutní fáze mělo 23,2% depresivní, 41,4% smíšené a 18,9% manické symptomy, signifikantní byla během 12 měsíčního následného sledování souvislost se suicidalitou (Sanches-Gistau et al., 2015). Afektivní symptomy jsou důležité v diferenciální diagnostice i z hlediska prognózy.

Abnormity v motorickém projevu byly popisovány od počátku jako charakteristická součást klinického obrazu u nemedikovaných pacientů se schizofrenií (Kreapelin, 1899; Bleuler, 1937, s. 300). V současné době panuje konsensus, že neuromotorické abnormity představují jádrové příznaky psychotických onemocnění (Remschmidt & Theisen, 2012) a někteří autoři dokonce navrhnou jejich zařazení jako čtvrtého symptomatického clusteru (Morrens et al., 2014). U dospělých pacientů byly prokázány souvislosti motorických vzorců se závažností pozitivní symptomatologie, desorganizace a agitovanosti (Walther et al., 2014) a souvislosti spontánního parkinsonismu s kognitivním narušením u pacientů s FEP (Cuesta et al., 2014).

Motorické abnormality vyskytující se bez vztahu k medikaci jsou v literatuře označovány jako spontánní motorické poruchy (spontaneous motor disorders, SMD) nebo abnormální mimovolní pohyby (abnormal involuntary movements, AIM). Zahrnují extrapyramidové příznaky (EPS), katatonní symptomy, neurologické měkké příznaky (neurological soft signs, NSS) a psychomotorickou retardaci (Morrens et al., 2014). Mezi spontánní EPS jsou řazeny dyskineze a parkinsonismus a jedná se o poměrně časté příznaky – v systematickém review 13 studií pacientů s AOP (průměrný věk v jednotlivých studiích mezi 20 a 30 lety) byl medián výskytu spontánních dyskinezí 9% a spontánního parkinsonismu 17% (Pappa & Dazzan, 2009).

Výzkumy potvrzují souvislost AIM s rozvojem, průběhem a prognózou schizofrenie (Walther & Strick, 2012). Motorické abnormality byly popsány u dospělých i u adolescentů s CHR symptomy a predikovaly rozvoj psychotického onemocnění (Callaway et al., 2014; Mittal et al., 2007 & 2008). Jsou spojeny se zhoršeným psychosociálním (Mittal et al., 2011) a kognitivním fungováním v prodromální fázi (Mittal et al., 2010). U pacientů s vysokým rizikem rozvoje psychózy (UHR, ultra-high risk of psychosis) byla zaznamenána zvýšená kapacita striatální dopaminergní syntézy (Howes et al., 2011). Dysbalance striatálních dopaminergních drah tedy zřejmě předchází rozvoji psychotického onemocnění a lze usuzovat na potenciálně specifickou neurovývojovou souvislost mezi AIM a rizikem rozvoje psychózy (Whitty et al., 2009).

První studie zaměřená na běžnou dětskou populaci (n=102, věk 8-17 let) potvrdila signifikantně vyšší výskyt AIM u dětí s CHR symptomy i spojení se zhoršeným psychosociálním fungováním, s deficitem v pozornosti a percepci, přičemž vztah mezi AIM a CHR byl přímo úměrný z hlediska závažnosti projevů (Kindler et al., 2016). Naproti tomu souvislost AIM s jinými psychiatrickými obtížemi studie neprokázala. Ačkoliv vzhledem k nízkému podílu dětí a adolescentů s CHR (19% během 18 měsíců sledování; Ruhrmann et al., 2010), u nichž se rozvine psychotické onemocnění, je třeba vyvozovat závěry opatrně, nabízí se AIM jako další užitečný, citlivý a snadno vyhodnotitelný prediktor rizika rozvoje psychotického onemocnění. U dospělých pacientů je prokázána i souvislost AIM s deficitním syndromem, větším premorbidním narušením a s horší odpovědí na léčbu (Peralta & Cuesta, 2011). Ze strukturálních i funkčních neurobiologických markerů prokazují neuromotorické abnormality nejkonzis-

tentnější a nejvýraznější rozdíly mezi psychotickými pacienty a zdravými kontrolními subjekty (Peralta & Cuesta, 2011).

U EOS byly stejně jako u dospělých popsány kognitivní deficity. Tvoří samostatnou dimenzi, kterou nelze predikovat na základě závažnosti pozitivních a negativních příznaků (Banaschewski et al., 2000). Oblasti narušení kognitivních schopností u EOS se shodují s popisy u AOS – vedle sníženého intelektu zahrnují především poruchy pozornosti, paměti a exekutivních funkcí (Mayoral et al., 2008; Fagerlund et al., 2006; Brickman et al., 2004). Ve srovnání 17 adolescentů s EOS a zdravých kontrol byly s využitím fMRI potvrzeny souvislosti poruch pracovní paměti s narušením jak v aktivaci, tak v konektivitě mezi levým ventrolaterálním prefrontálním kortexem a extrastriálním vizuálním kortexem, tedy již na úrovni kódování informace (Bittner et al., 2015).

U pacientů s EOS byly popsány oproti zdravé populaci premorbidní snížené intelektové schopnosti (Frangou, 2010), které jsou spolu s premorbidním přizpůsobením silným prognostickým faktorem (Werry et al., 1991).

Největší neuropsychologické deficity v oblasti intelektu, paměti a percepčně-motorických schopností byly popsány u COS, a u adolescentů bylo v této studii postižení závažnější oproti AOS (Biswas et al., 2006), tyto výsledky však byly později u adolescentních pacientů potvrzeny pouze pro oblast pracovní paměti, kde bylo u EOS postižení větší, jiné rozdíly oproti AOS i přes větší závažnost onemocnění zaznamenány nebyly (Frangou, 2010).

U poruch pozornosti bylo v následném sledování po 2 letech zaznamenáno zlepšení, které však při zohlednění redukce psychotické symptomatologie ztratilo na významnosti (Bombin et al., 2013). Výzkumy se shodují, že kognitivní poruchy jsou přítomny již při první epizodě a zůstávají stabilní v čase (Frangou et al., 2008, Bombin et al., 2013). Spíše než důsledkem škodlivého vlivu psychotického procesu jsou vázány na vývojové kognitivní milníky, tedy na premorbidní narušení, což podporuje neurovývojovou hypotézu vzniku schizofrenie (Bombin et al., 2013; Banaschewski et al., 2000). Přerušení vývoje psychotickým procesem má za důsledek, že u pacientů s EOS oproti zdravým jedincům nedochází ke zlepšování kognitivního výkonu, tato odchylka se s věkem rozšiřuje, což je zřejmě dáno narušením schopnosti osvojovat si nové informace a používat sofistikovanější kognitivní strategie

(Frangou, 2010). Kognitivní poruchy představují nespecifický marker a jejich diferenciálně diagnostický potenciál prokázán nebyl (Zabala et al., 2010).

Po odeznění akutní fáze nastává fáze zotavovací. Zvláště při začátku onemocnění v preadolescentním věku jsou u EOS časté reziduální symptomy (Eggers a Bunk, 1997), může se jednat o perzistující pozitivní symptomatologii, podstatně častější je však reziduální symptomatologie negativní, u některých pacientů dochází k rozvoji postpsychotické deprese (McClellan & Stock, 2013).

1.6. Diagnostika a její úskalí

1.6.1. Diagnostika a diagnostická stabilita

Diagnostika psychotických onemocnění s časným začátkem je někdy výzvou i pro zkušené pedopsychiatry. Správná a včasná diagnóza je stěžejní pro zahájení odpovídající léčby, což má významný vliv na prognózu. Naopak falešně pozitivní diagnóza může pacienta poškodit nejen stigmatizací, ale především farmakoterapeutickou zátěží, která má u dětí a adolescentů závažnější a z dlouhodobého hlediska málo prozkoumané nežádoucí účinky.

Psychotické symptomy v dětství a adolescenci nemusejí nutně znamenat diagnózu EOP. Zatímco COS/EOS je závažné a vzácné onemocnění, psychotické příznaky jsou u dětí a adolescentů jak ve zdravé, tak v pedopsychiatrické populaci poměrně časté. Zatímco u zdravých dospělých je udáván výskyt kolem 5% (van Os et al., 2009), v obecné populaci dětí a adolescentů je to kolem 10% (Jeppesen et al., 2015; Horwood et al., 2008), někteří autoři udávají až 17% (Kelleher et al., 2012).

Doposud nejsou k dispozici žádné zobrazovací, psychologické nebo laboratorní testy, které by umožňovaly spolehlivě diagnostikovat schizofrenní onemocnění. Zlatým standardem zůstávají nemodifikovaná kritéria ICD-10 a DSM-V spolu s extenzivními doplňujícími informacemi o somatickém stavu a psychosociálních faktorech (Driver et al., 2013).

Obě klasifikace popisují podobné symptomatologické clustery, nezbytné pro diagnózu schizofrenie, rozdíly jsou v časovém úseku, nutném pro její stanovení. Zatímco v ICD-10 je časový požadavek omezen na trvání akutní fáze nejméně 1 měsíc, v DSM-V je zahrnuto i období prodromální či reziduální s celkovým trváním onemocnění alespoň 6 měsíců.

Vzhledem k důležitosti prodromálního období v diagnostice a prognóze EOS může tato definice zajišťovat vyšší diagnostickou stabilitu (Remberk et al., 2014).

Používání diagnostických kritérií pro dospělé se prokázalo jako opodstatněné, dostatečně validní a reliabilní. Vedle potvrzení neurobiologické kontinuity zobrazovacími metodami byla potvrzena i fenotypická kontinuita, kdy v následných sledováních do dospělosti vykazovaly diagnózy dostatečnou stabilitu (Helgeland a Torgersen, 2005; Hollis, 2000).

Diagnostika psychotických onemocnění u dětí a adolescentů je nesnadná zvláště v časném stádiu, riziko chybné diagnózy je vysoké a diagnostická stabilita není stejná pro všechny diagnostické jednotky. Psychotická onemocnění s časným začátkem (EOP) tvoří heterogenní skupinu, jejíž symptomatické projevy se z části překrývají, symptomy vykazují u dětí a adolescentů značnou variabilitu a jsou modifikovány vývojovým stádiem.

První epizoda je často spojena s řadou nespecifických symptomů a specifické příznaky nemusejí být plně vyjádřeny. Ve studii 44 pacientů s COS (začátek onemocnění $13,0 \pm 1,7$ let) bylo faktorovou analýzou při první epizodě identifikováno 5 dimenzí symptomů: kognice, sociální stažení, antisociální chování, excitace a distorze reality, v následném sledování byly však vedle kognitivních příznaků a excitace identifikovány tři odlišné dimenze: pozitivní, negativní a anxiosně-depresivní příznaky (Bunk et al., 1999). Tato nespecifičnost v začátku onemocnění činí iniciální diagnostiku obtížnou a podtrhuje nezbytnost longitudinálního sledování a opakovaných vyšetření s revizí diagnózy (Driver et al., 2013; Gochman et al., 2011, Castro-Fornieles et al., 2011).

Zvláště v ambulantních podmínkách je spolehlivost diagnózy poměrně nízká. Ze 121 pacientů rekrutovaných v rámci celonárodní studie COS byla ambulantní diagnóza po přijetí do studie potvrzena u 55 % pacientů (Gochman et al., 2011). Při přijetí k hospitalizaci může diagnostiku znesnadňovat již zavedená medikace. Během dalších vyšetření, včetně pozorování po vysazení medikace, obdrželo v této kohortě přes 90 % pacientů odlišnou diagnózu, 40 % s pracovní diagnózou COS při přijetí bylo vyloučeno během pozorování bez medikace (Driver et al., 2013). Vysazení medikace a pozorování, které bylo historicky běžně používanou metodou v diagnostickém postupu, je zejména v komplikovaných a nejasných případech nenahraditelné i v současnosti (Gochman et al., 2011).

V prospektivní longitudinální studii byla sledována diagnostická stabilita během 2 let v souboru 83 pacientů s EOP ve věkovém rozmezí 9-17 let (Castro-Fornieles et al., 2011). Celková konzistence diagnóz byla 63,9%, což je podstatně nižší ve srovnání s dospělou populací, kde jsou popisovány hodnoty kolem 75% (Salvatore et al., 2009; Schwartz et al., 2000). Do výpočtu nebyly zahrnuty přesuny od schizofreniformní poruchy ke schizofrenii či schizoafektivní poruše (86,66%), tyto poruchy byly vyhodnoceny společně jako SSD a diagnostická stabilita byla vysoká (90,00%). Studie potvrzují, že diagnóza schizofrenie u dětí a adolescentů je oproti dospělým vzácná, je-li však stanovena, vykazuje vysokou stabilitu. Ve studii Castro-Fornieles a kolegů (2011) byla vyšší diagnostická stabilita zaznamenána pouze pro bipolární poruchu (92,31%). V předchozích studiích bylo poukazováno na častou chybnou iniciální diagnózu schizofrenie u pacientů s bipolární poruchou (např. Werry et al., 1991). Ve studii Castro-Fornieles se nicméně se jednalo o malý počet pacientů a u části z nich byl nutný pro stanovení iniciální diagnózy delší čas. Nízká stabilita s vysokou variabilitou v následných diagnózách byla nalezena u depresivní poruchy s psychotickými příznaky. U části pacientů (cca 13%) dojde v návaznosti na depresivní epizodu s psychotickými příznaky k rozvoji manické či hypomanické epizody (DelBello et al., 2003), což je u adolescentů s bipolární poruchou častý vzorec (Birmaher et al., 2009). Schizofrenie a bipolární porucha sdílejí některé klinické charakteristiky i rizikové faktory a jejich neurovývojové trajektorie vykazují spíše kvantitativní než kvalitativní odlišnosti (Arango et al., 2014). Pacienti s bipolární poruchou měli po 1 roce méně pozitivních a negativních příznaků oproti pacientům se schizofrenií a schizoafektivní poruchou a zatímco u schizofrenie je průběh spíše chronický, u BP nacházíme spíše cyklický průběh (McClellan et al., 1999).

Nejnižší diagnostickou stabilitu mají v popisovaných studiích nespecifikovaná a krátká psychotická porucha, což je srozumitelné, jelikož se jedná o nespecifické, ale zároveň málo stigmatizující diagnózy, které nabízejí při první epizodě s nejasným obrazem prostor pro pozdější zpřesnění diagnózy dle vývoje. Na druhé straně je i v těchto případech nezbytná psychoedukace a pečlivé vyhodnocení prediktorů EOS, aby nedošlo k předčasnému přerušení léčby s potenciálními dopady na prognózu. Mezi prediktory změny diagnózy na schizofrenii bylo identifikováno zejména nižší celkové psychosociální fungování a depresivní příznaky (McClellan & McCurry, 1999).

Používání různých screeningových a diagnostických škál se neosvědčilo tolik, jako longitudinální sledování a opakované vyhodnocování zkušenými kliniky (Driver et al., 2013; Gochman et al., 2011). V prospektivní longitudinální studii s následným sledováním 24 pacientů s první epizodou EOP byla stabilita diagnózy mezi 1. a 2. rokem 95,7% (Fraguas et al., 2008a), první rok je tedy pro ustálení diagnózy možné považovat za stěžejní.

Obtíže se stanovením diagnózy jsou spojeny zejména s afektivními nebo jinými atypickými příznaky. Zatímco pozitivní příznaky jsou časté a v rámci EOP méně specifické, vysoká míra negativních příznaků je spojena s diagnózou schizofrenie (McClellan & McCurry, 1999). Vysokou prognostickou hodnotu prokázalo využití dvou prediktorů – vysokého skóre pozitivních a negativních příznaků a nízké skóre příznaků depresivních svědčí pro diagnózu COS (Greenstein et al., 2014).

U nespecifikovaných psychotických onemocnění byla častěji zaznamenána anamnéza zneužívání a příznaky posttraumatické stresové poruchy (PTSD), zejména disociativní symptomy, což může být příčinou atypických projevů (McClellan et al., 2003). Byla také prokázána souvislost specifických stresorů v dětství s psychopatologickým obrazem schizofrenního onemocnění v dospělosti. Ve srovnání záznamů 134 pacientů s AOS byla prokázána statisticky signifikantní souvislost mezi zneužíváním v dětství a pozitivními symptomy a mezi vztahovou deprivací a negativními symptomy (Gallagher et al., 2013).

1.6.2. Diferenciální diagnostika

Vzhledem k tomu, že psychotická onemocnění jsou vylučovací diagnózou, je při propuknutí choroby také u dětí a adolescentů vždy prvním krokem standardní vyšetření k vyloučení organické příčiny, zahrnující i toxikologické vyšetření k vyloučení toxické psychózy (Hrdlička, 2005).

Vedle obtíží s odlišením od afektivních poruch s psychotickými příznaky v důsledku výrazného fenomenologického překryvu symptomatologie (viz výše), je u EOS zvláště obtížná diferenciální diagnostika pervazivních vývojových poruch (PDD), nepsychotických poruch chování a emocí (včetně závažných poruch osobnosti a poruch s disociativními příznaky, jako PTSD), úzkostných poruch (zejména generalizované úzkostné poruchy) a OCD bez náhledu (Driver et al., 2013; McClellan & Stock, 2013, Hrdlička, 2005). I zde kromě zevrubné

anamnézy a komplexního vyšetření vede často ke správnému diagnostickému závěru až longitudinální sledování.

1.6.3. Komorbidní psychiatrická onemocnění

Mezi hlavními komorbidními onemocněními je popisován vysoký výskyt zejména pervazivních vývojových poruch (PDD), poruch aktivity a pozornosti (ADHD), závislostí na psychoaktivních látkách PTSD a suicidalitu (Stentebjerg-Olesen et al., 2016; Driver et al., 2013). V důsledku zaměření pozornosti na psychotický proces mohou být komorbidní onemocnění snadno přehlédnuta (Driver et al., 2013).

Premorbidní a komorbidní výskyt PDD je u COS udáván až 25-50% a jádrové neurobiologické procesy jsou pro část těchto dvou heterogenních subpopulací zřejmě společné (Rapoport et al., 2009; Sporn et al., 2004), což potvrzuje např. i výzkum NSS (neurological soft signs) jakožto fenotypového markeru u obou onemocnění (Mayoral et al., 2010).

Výskyt závislostí je uváděn kolem 30% (Stentebjerg-Olesen et al., 2016, Baeza et al., 2009). Byl prokázán obousměrný vztah mezi užíváním cannabis a rozvojem psychotického onemocnění, což svědčí pro správnost hypotézy narušení i automedikace (Griffith-Lendering et al., 2013), časnější začátek abusu je spojen s vyšším rizikem rozvoje psychotického onemocnění (Di Forti et al., 2014). Toto zvýšené riziko zřejmě souvisí s narušením maturationálních procesů ve vyvíjejícím se CNS prostřednictvím endokanabinoidního systému (Rubino & Parolaro, 2014). Pacienti se závislostí na cannabis mají závažnější iniciální symptomatologii, avšak pacienti s anamnézou abusu cannabis prokázali překvapivě lepší výsledky některých parametrů kognitivních funkcí v následných sledováních oproti pacientům bez této anamnézy i aktuálním uživatelům (Schimmelmann et al., 2012; de la Serna et al., 2010; Yücel et al., 2010; Baeza et al., 2009).

Atypické psychotické symptomy u adolescentů bývají spojeny s anamnézou zneužívání a u těchto případů bylo popsáno nízké riziko rozvoje psychotického onemocnění (Hlastala & McClellan, 2010), avšak v návaznosti na trauma (diagnóza akutní stresové reakce nebo PTSD) prokázala dánská celonárodní studie u adolescentů 2x vyšší riziko rozvoje SSD ve srovnání s osobami nad 21 let (IRR 4,81 vs. 2,18), stejně tak byla prokázána zvýšená vulnerabilita u šikanovaných dětí (Trotta et al., 2013).

Důvodem suicidálního jednání je častý depresivní syndrom, který bývá více vyjádřen u schizoafektivní poruchy a zvláště v adolescentním věku může být depresivní syndrom a zdánlivě nemotivované suicidální jednání prvním příznakem schizofrenního onemocnění (Koutek & Kocourková, 2003, s. 62). Vlastní suicidální jednání, tj. autoagresivní jednání s úmyslem zemřít, musíme odlišit od jiného sebepoškozujícího jednání v rámci psychotických prožitků (Koutek & Kocourková, 2003, s. 63).

1.7. Prognóza

EOS je přisuzována oproti AOS horší prognóza. Několik studií z posledních let však ukázalo, že prognóza AdOS může být podobná (Langeveld et al., 2012, Schimmelmann et al., 2007; Pencer et al., 2005), nebo dokonce lepší (Amminger et al., 2011) ve srovnání s AOS. Tyto výsledky však pocházejí ze specializovaného centra se zaměřením na časný záchyt a komplexní péči, a vycházejí z adolescentní populace s EOP a nelze je generalizovat na COS (Röpke & Eggers, 2005; Eggers et al., 1999; Remschmidt et al., 2007). Prognóza schizofrenie je horší ve srovnání s ostatními EOP (Vernal et al., 2015; Jarbin & von Knorring, 2003; Hollis, 2000).

Výsledky studií dlouhodobého výsledku léčby vykazují značnou variabilitu, v systematickém review 21 studií (716 pacientů) byla dlouhodobá prognóza u souborů pacientů s EOS špatná u 60,1%, zatímco u smíšených populací EOP 46,8% (Clemmensen et al., 2012).

Ve srovnání adolescentních pacientů s EOP (věkové rozmezí 12-17 let) s dobrým nebo středním premorbidním přizpůsobením byla zaznamenána funkční deteriorace u 28,2% (26,5% u afektivních psychóz, 29,4% u SSD), po dvou letech byla však funkční deteriorace u třetiny adolescentů bez ohledu na diagnostickou skupinu (Del Rey-Mejías et al., 2015). Tyto výsledky jsou však zkresleny vyloučením pacientů se špatným premorbidním fungováním.

V systematickém review, které zahrnovalo 75 longitudinálních observačních studií, byly s využitím multivariantního modelu jako nejvíce replikované prediktory klinického, funkčního, kognitivního a biologického výsledku léčby EOP identifikovány premorbidní přizpůsobení a závažnost symptomatologie (zejména negativních symptomů) v začátku onemocnění (Díaz-Caneja et al., 2015). Negativní symptomy jsou často přítomny již v iniciální fázi onemocnění a mají tendenci přetrvávat v dalším sledování (Parellada et al., 2015). Neurokognitivní parametry bývají taktéž narušeny již při první epizodě, během léčby AP

dochází pouze k mírnému zlepšení, které má v následných sledováních stabilní tendenci, je však výzvou pro rozvoj efektivnějších intervencí (Frazier et al., 2012; Frangou et al., 2008).

U dětí a adolescentů je zaznamenáváno statisticky významně delší trvání neléčeného psychotického procesu (duration of untreated psychosis, DUP) oproti dospělým (Schimmelmann et al., 2007; Ballageer et al., 2005; Joa et al., 2009), které má negativní vliv na klinický i funkční výsledek léčby a je spojeno s horšími parametry exekutivních funkcí (Fraguas et al., 2014).

Větší závažnost onemocnění a depresivní symptomy jsou spojeny s vyšším rizikem suicidálního pokusu (Díaz-Caneja et al., 2015; Sanchez-Gistau et al., 2013).

Ženské pohlaví a diagnóza akutní či přechodné psychotické poruchy predikovaly lepší outcome (Remberk et al., 2014). Ve studiích u EOS byla u dívek zjištěna lepší schopnost rozpoznávat emoce v sociálním kontextu (Ramos-Loyo et al., 2012), u dospělých žen pak lepší mentalizační schopnosti (Abu-Akel a Bo, 2013). V nejnovějším systematickém review EOP však věk ani pohlaví nebyly prokázány jako relevantní prediktory (Díaz-Caneja et al., 2015).

Časná detekce a intervence u pacientů s rizikem rozvoje psychotického onemocnění a v časných stádiích EOP je v současné době nejslibnější strategií směřující ke zlepšení výsledků léčby a dlouhodobé prognózy.

2. LÉČBA SCHIZOFRENNÍCH ONEMOCNĚNÍ S ČASNÝM ZAČÁTKEM

Ačkoliv je v současné době prokázána kontinuita EOS s dospělou formou onemocnění a na základě všeobecného konsensu jsou využívány léčebné strategie s účinností prokázanou u AOP, jsou k dispozici důkazy, že tato extrapolace není vždy možná. Důvodem je řada odlišností, vycházejících z klinických a vývojových charakteristik onemocnění v časném věku (NICE, 2013):

- větší závažnost onemocnění a vyšší prevalence lékové rezistence,
- rozdíly v komorbidních diagnózách s častějším výskytem neurovývojových onemocnění (PDD, receptivní poruchy řeči apod.),
- zvýšená senzitivita dětí a adolescentů k NÚ antipsychotik,
- větší pravděpodobnost rozvoje kognitivního deficitu, negativních symptomů a další odlišnosti v psychopatologii, jako méně systematizovaných bludů a halucinací, s potenciálními limity např. pro využití KBT,
- významnější role rodiny v poskytování péče a podpory, podtrhující důležitost rodinných intervencí.

Vzhledem k multifaktoriální etiopatogenezi a důsledkům onemocnění v řadě oblastí fungování jedince je indikován komplexní a multimodální přístup, zahrnující jak intervence farmakologické, tak nefarmakologické na úrovni behaviorální, sociální, školní a rodinné.

2.1. Nefarmakologické intervence

Psychosociální intervence jsou nedílnou součástí komplexní péče o pacienty se schizofrenií. Zatímco u AOS je k dispozici uspokojivé množství výzkumů, validní důkazy o jejich aplikovatelnosti u populace mladší 18 let chybí (Stafford et al., 2015; Armando et al., 2015).

Zájem o výzkum psychologických a psychosociálních léčebných modalit zvyšují narůstající poznatky o rizicích dlouhodobé farmakoterapie a limitovaný efekt antipsychotik na negativní symptomatologii a funkční výsledky (Röhrlich & Priebe, 2006). V současné době je prokázáno, že psychologické a psychosociální intervence mají u dospělých pacientů příznivý vliv na výsledek léčby, progresi negativní symptomatologie a na funkční parametry v období remise (Armando et al., 2015).

Další motivací k jejich rozvoji je v posledních letech také důraz na časný záchyt a intervence u pacientů s vysokým rizikem rozvoje psychotického onemocnění (CHR, clinical high risk). Zde je vzhledem k počtu pacientů, u kterých se reálně psychotické onemocnění rozvine, zejména u dětí a adolescentů, poměr rizik a benefitů farmakoterapie značně diskutabilní. V této oblasti existují první důkazy, že komplexní psychosociální podpora u adolescentů a mladých dospělých může snížit riziko nepříznivého vývoje, nebo jej oddálit (Stafford et al., 2013; McGorry et al., 2009). Byl prokázán také profylaktický efekt psychosociálních intervencí zaměřených na rodinné vztahy (Miklowitz et al., 2014). U pacientů s CHR jsou proto psychologické a psychosociální intervence doporučovány jako léčba volby (NICE, 2013).

Vzhledem k hloubce narušení lze očekávat u pacientů se schizofrenií efekt především u terapií, které jsou schopny poskytnout dostatečnou míru strukturovanosti. Intervence musejí být přizpůsobeny individuálním vývojovým potřebám, fázi a konkrétním charakteristikám onemocnění. Mezi hlavní psychosociální intervence, které prokázaly nejvyšší účinnost u AOS, patří kognitivně behaviorální terapie (KBT), kognitivní remediační terapie (KRT), psychoedukace a rodinná terapie (RT).

Srovnání efektu KBT s podpůrným poradenstvím v RCT prokázalo signifikantní rozdíly ve vzorcích odpovědi mezi pacienty mladšími a staršími 21 let (Heddock et al., 2006). Pacienti mladší 21 let reagovali lépe na podpůrné poradenství ve spojení s běžnou léčbou (treatment as usual, TAU), než na KBT a TAU nebo TAU samostatně. V hodnocení mladší skupiny pacientů byl referován terapeuticky signifikantně větší podíl obtíží se zapojením do terapie. To potvrzuje, že potřeby u adolescentních pacientů mohou být specifické. Podobně byly zaznamenány rozdíly ve studii pacientů s CHR (průměrný věk ve studii 17,4±4,1 let, n=129), kdy u pacientů pod 19 let došlo během 6 měsíců k většímu zlepšení při rodinné psychoedukaci, u starších při RT (Miklowitz et al., 2014).

Jsou k dispozici 3 studie KRT u EOS. Nejnovější studie (Puig et al., 2014) testovala u 50 pacientů (průměrný věk=16,7±1,6) účinnost KRT ve srovnání s TAU na kognici jako primární výstup a funkční parametry před, po terapii a v odstupu 3 měsíců jako sekundární výstup. Signifikantní zlepšení bylo zaznamenáno ve verbální paměti, exekutivních funkcích, každodenním fungování a adaptivním fungování a to jak bezprostředně po léčbě, tak po tříměsíčním follow-up. Tyto domény byly identifikovány jako nejlepší prediktory vývoje

psychotického onemocnění ze stavu UHR (Lin et al., 2011). V jiné studii (Ueland & Rund, 2004) se prokázal v analýze v rámci experimentální skupiny signifikantní efekt KRT na časné vizuální zpracování informací a dlouhodobou vizuální paměť, přičemž efekt na časné vizuální zpracování informací přetrvával i v následném sledování po 6 měsících (Ueland a Rund, 2005). Jednalo se však o malý vzorek 26 pacientů ve věku 12-18 let. Amminger et al. (2011) srovnával dlouhodobý výsledek (sledování průměrně 7,4 let) u pacientů s EOS (n=41) a AOS (n=325). Obě skupiny pacientů byly léčeny ve speciálním centru EPPIC (Early prevention and Intervention Centre v Austrálii) s využitím komplexního integrovaného komunitního programu, který zahrnuje semináře, sezení zaměřená na řešení problémů a edukační program pro rodiče a učitele s cílem podpory integrace ve škole. V následném sledování měli pacienti s EOS signifikantně méně pozitivních symptomů, lepší celkové i profesní fungování a méně psychotických epizod během následujících 2 let oproti souboru dospělých. Výstupy ze studií centra EPPIC zpochybňují nepříznivější prognózu EOS ve srovnání s AOS a podtrhují nutnost dalšího rozvoje a zkoumání intervencí v časných, prodromálních stádiích.

Výzkum strukturované skupinové psychoedukace s frekvencí á 15 dní po dobu 9 měsíců u 55 adolescentů s EOS prokázal signifikantně nižší využívání akutních služeb a nižší počet hospitalizací s významností na úrovni trendu, ze sekundárních výsledků pak výraznější zlepšení negativních symptomů oproti pacientům navštěvujícím nestrukturovaná skupinová setkávání (Calvo et al., 2014).

Signifikantní efekt na redukci negativní symptomatologie prostřednictvím na tělo zaměřené psychoterapie, resp. pohybové psychoterapie (body oriented psychotherapy/dance movement therapy, BOP/DMT) byl prokázán u pacientů s chronickou AOS (Röhrlich et al., 2006; Martin et al., 2016), ačkoliv v kontrolovaném designu nebyl prokázán signifikantní rozdíl (Priebe et al., 2016). DMT je však s úspěchem využívána u závažných neuro-psychiatrických onemocnění u dětí (např. Tortora, 2006) a ověření tohoto přístupu u EOS doposud chybí.

Autoři nejnovějšího review psychosociálních intervencí u VEOS/EOS na základě dostupných důkazů uzavírají, že KRT se jeví pro tuto populaci relevantnější ve srovnání s psychoedukací, rodinnými intervencemi a KBT, přičemž u adolescentů mohou být účinné základní podpůrné přístupy zaměřené na motivaci (Armando et al., 2015). Zároveň

upozorňují na slabé místo v současnosti používaných intervencí, kterým je využívání nástrojů určených pro dospělé pacienty (Armando et al., 2015).

Metaanalýza Stafford et al. (2015), do níž byly zahrnuty výzkumy psychologických intervencí z 8 studií s celkovým počtem 729 pacientů s průměrným věkem 22,3 let (rozmezí 15,0 až 24,0 let), přičemž žádná ze studií nezahrnovala pouze pacienty pod 18 let věku, našla důkazy nízké kvality pro kombinaci RT a individuální KBT se signifikantním účinkem na prodloužení doby do relapsu, aniž však byly nalezeny rozdíly v počtu relapsů.

U studií psychosociálních intervencí bohužel doposud hraje významnou roli jejich vědecká kvalita, která se začíná zlepšovat až v posledních letech v souvislosti s důrazem na medicínu založenou na důkazech.

2.2. Farmakoterapie se zaměřením na atypická antipsychotika

Od zavedení chlorpromazinu v 50. letech minulého století jsou antipsychotika nosným pilířem léčby psychotických onemocnění. Během 90. let vstoupila do léčby významným způsobem atypická antipsychotika (AAP) a z velké části postupně nahradila typická antipsychotika (TAP). Při jejich zavedení do léčby byla očekávána vyšší účinnost a vliv na širší spektrum symptomů spolu s lepším profilem nežádoucích účinků (NÚ), (Fleischhacker & Hummer, 1997). To bylo jedním z důvodů výrazného nárůstu jejich preskripce u dětí a adolescentů v různých, převážně off-label indikacích (Almandil & Wong, 2011; Vitiello et al., 2009). S odstupem lze konstatovat, že se tato očekávání naplnila pouze částečně.

Mechanismus účinku AP není dosud plně objasněn. Je založen převážně na působení na dopaminergní a serotonergní receptory, ale i účinky na další neurotransmiterové systémy, muskarinové, alfa-adrenergní a histaminergní receptory mohou hrát důležitou roli jak v efektivitě, tak v profilu NÚ. Jednotlivá AAP mají různé chemické struktury a různou afinitu k jednotlivým neuroreceptorům, což způsobuje odlišnosti v profilech NÚ. U dětí a adolescentů hraje navíc roli odlišná farmakodynamika a farmakokinetika (Caccia, 2013).

Je-li potvrzena diagnóza EOS, je nutné neprodleně zahájit razantní farmakologickou léčbu.

2.2.1. Účinnost

V současné době jsou k dispozici důkazy, že AP jsou v léčbě EOP účinná (Armenteros a Davies, 2006; Schimmelmann et al., 2013b; Kumar et al., 2013; Harvey et al., 2016). Na rozdíl od dospělých se však jedná u EOP o limitované důkazy nízké kvality (Stafford et al., 2015). Přehled dvojitě slepých randomizovaných klinických studií znázorňuje tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Randomizované, dvojitě slepé, kontrolované studie atypických antipsychotik v léčbě EOS

STUDIE	DÉLKA (týdny)	N	VĚK (roky)	HODNOTÍCÍ ŠKÁLA	ÚČINNOST
Studie kontrolované placebem					
Findling et al. (2008)	6	302	10-17	PANSS	ARI>PLA
Haas et al. (2009a)	6	160	10-17	PANSS	RIS>PLA
Kryzhanovskaya et al. (2009)	6	107	13-17	BPRS-C	OLA>PLA
Singh et al. (2011)	6	201	12-17	PANSS	PAL>PLA
Findling et al. (2012)	6	222	13-17	PANSS	QUE>PLA
Findling et al. (2013)	6	283	13-17	BPRS-1	ZIP=PLA
Vzájemná srovnání AP					
Sikich et al. (2004)	8	50	8-19	BPRS-C	RIS=OLA=HAL
Sikich et al. (2008)	8	116	8-19	PANSS	RIS=OLA=MOL
Savitz et al. (2015)	8	228	12-17	PANSS	PAL=ARI
Kumra et al. (1996) *	6	21	14,0±2,3	BPRS	CLO>HAL
Shaw et al. (2006) *	8	25	7-16	SANS	CLO>OLA
Kumra et al. (2008a) *	12	39	10-18	BPRS	CLO>OLA

Upraveno podle Hrdlička & Dudová (2015).

Vysvětlivky: * studie zahrnovala farmakorezistentní pacienty; PANSS – Škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie; BPRS(-C) – Stručná psychiatrická hodnotící škála (pro děti); SANS – Škála pro hodnocení negativních symptomů; ARI – aripiprazol, RIS – risperidon, OLA – olanzapin, PAL – paliperidon, QUE – quetiapin, ZIP – ziprasidon, HAL – haloperidol, MOL – molindon, CLO – clozapin

Účinnost oproti placebo (PLA) byla zkoumána v šestitýdenních dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studiích (DB RCT) u adolescentů (věkové rozmezí 13-17 let) u risperidonu (RIS), olanzapinu (OLA), quetiapinu (QUE), ziprasidonu (ZIP), aripiprazolu (ARI) a paliperidonu (PAL).

Ve studii srovnávající ARI 10 a 30 mg/die byly obě dávky statisticky signifikantně účinnější oproti PLA (Findling et al., 2008). Mezi hlavní NÚ patřily extrapyramidové symptomy (EPS), somnolence a tremor. K měření byla využita škála PANSS (škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie), přičemž na obou dávkách došlo k poklesu i na subškále negativních příznaků PANSS, signifikantní byl však pokles pouze při dávce 10 mg. Při perzistujících negativních symptomech je doporučen léčebný pokus s 10 mg ARI (Masi a Liboni, 2011).

RIS byl testován ve dvou flexibilních dávkách (1-3 a 4-6 mg/die) a signifikantní zlepšení oproti PLA bylo zaznamenáno u obou skupin (Haas et al., 2009a). NÚ převažovaly ve skupinách s aktivním léčivem (75 a 76% versus 54%), při vyšších dávkách (4-6 mg/die) byla zvýšená incidence EPS, závratí a hypertenze, což by mohlo svědčit pro závislost NÚ při léčbě RIS na dávce. Hyperprolaktinémie zaznamenána nebyla. Pro RIS je k dispozici také jedna studie kontrolovaná pseudoplacebem (Haas et al., 2009b), kdy ve skupině s relevantními léčebnými dávkami (1,5-6,0 mg/die) došlo ke statisticky signifikantnímu zlepšení ve srovnání s pseudoPLA (0,15-0,6 mg/die), NÚ však byly poměrně vysoké u obou skupin – 74% vs. 65% v kontrolní skupině.

Účinnost OLA byla testována v souboru 107 pacientů při ve flexibilním dávkování 2,5-20,0 mg/die (Kryzhanovskaya et al., 2009). Signifikantní zlepšení oproti PLA na škálách BPRS-C (Stručná psychiatrická hodnotící škála pro děti), PANSS celkové skóre, PANSS pozitivní subskóre a CGI-S (škála globálního klinického dojmu – závažnost stavu) bylo sledováno od 2. týdne léčby, pacienti léčení OLA měli signifikantní nárůst hmotnosti, prolaktinu a triacylglyceridů. Počty respondérů (definováno jako 30% redukce BPRS-C a CGI-1 skóre ≤ 3) se však v obou skupinách signifikantně nelišily (37,5% versus 25,7%) a nelišilo se ani zastoupení EPS.

Singh et al. (2011) zkoumal účinnost paliperidonu s postupným uvolňováním (PAL ER) ve třech fixních dávkách v závislosti na hmotnosti: 1,5 mg/die jako nízkou dávku pro pacienty bez ohledu na hmotnost, střední dávku 3 nebo 6 mg/die a vysokou dávku 6 nebo 12 mg/die rozdělené dle hmotnosti $< 51\text{kg}$ a $\geq 51\text{kg}$. Signifikantní rozdíl oproti PLA byl prokázán při analýze zohledňující dávkování dle tělesné hmotnosti, pouze u skupiny se střední dávkou. Při analýze bez ohledu na rozdělení do skupin podle hmotnosti se lišil PAL oproti PLA v dávkách

3, 6 a 12 mg. Počty respondérů (redukce PANSS $\geq 20\%$) byly signifikantně vyšší u střední (64,6%) a vysoké dávky (51,1%). Ve spektru NÚ byly nejčastější (>5%) somnolence, akatizie, nespavost, bolesti hlavy a tremor.

Ve srovnání QUE 400 a 800 mg/die oproti PLA bylo signifikantní zlepšení na obou dávkách, sekundární výstup (response definovaná jako redukce PANSS $\geq 30\%$) neprokázal signifikantní rozdíl: QUE 400 mg/die 38,4%, QUE 800 mg/die 36,5% a PLA 26,0% (Findling et al., 2012). Nejčastěji referované NÚ byly somnolence, bolesti hlavy a závratě s incidencí 79,5% při 400 mg/die, 74,3% při 800 mg/die, 60,0% na PLA, z toho medikamentózně indukované 56,2%, 46,0% a 22,7%.

Studie účinnosti ZIP ve flexibilním dávkování v závislosti na hmotnosti (40-80 mg/die u pacientů <45 kg a 80-160 mg/die při vyšší hmotnosti) zahrnovala 6 týdenní RCT a následné 26 týdenní otevřené prospektivní sledování (Findling et al., 2013). Na základě předběžných výsledků byly obě studie přerušeny, neboť nebyl prokázán efekt oproti PLA. Nejčastější NÚ byly somnolence a EPS ve srovnání s PLA (19,7% versus 6,7% a 11,4% versus 1,1%).

Obě studie, kde bylo zvoleno dávkování v závislosti na hmotnosti (PAL a ZIP), neprokázaly statisticky signifikantní rozdíly oproti PLA. Z toho lze usuzovat, že cílová dávka by u dětí a adolescentů neměla být vztahována k tělesné hmotnosti, ale měla by probíhat pozvolná titrace za pečlivého monitorování NÚ do dávky, která zajistí potřebnou kontrolu symptomů (Schimmelman et al., 2013b). Použití nižších dávek mohlo být důvodem nepřesvědčivých výsledků ve srovnání OLA s PLA (Kryzhanovskaya et al., 2009) a lze vyvozovat, že adolescentní pacienti s EOP reagují zřejmě lépe na standardní dávky, než na snížené (<150 mg chlorpromazinového ekvivalentu), přičemž ale u ARI 10 a 30 mg byla účinnost srovnatelná (Kumar et al., 2013).

V několika studiích bylo vysoké množství respondérů na PLA (zejm. studie s ARI a OLA). Výrazné zlepšení na PLA konstatovala také metaanalýza Stafford et al. (2015). Nabízí se otázka, jaký je profil pacientů, kteří jsou do těchto studií vybíráni, oproti pacientům, zařazovaným do naturalistických studií. Lze se domnívat, že pacienti pro studie kontrolované PLA vykazují nižší iniciální závažnost stavu. Ve studii ARI (Findling et al., 2008) bylo průměrné CGI-S skóre 4,6 a C-GAS bylo 46, tedy závažnost stavu byla střední. Tím může být dána vyšší odpověď na PLA (Masi & Liboni, 2011). Z tohoto pohledu nabývají na významu dlouhodobé,

naturalistické studie, které jsou zdrojem informací o účinnosti léčby v dlouhodobé perspektivě za běžných podmínek a se závažně nemocnými pacienty (Masi & Liboni, 2011).

Dále je k dispozici šest DB RCT studií srovnávajících AP navzájem, z toho tři studie zahrnující CLO v léčbě farmakorezistentních pacientů.

V 6 týdenním DB srovnání 21 pacientů léčených CLO (178 ± 149 mg/die) a HAL (16 ± 8 mg/die) byl účinek CLO signifikantně větší, a to nejen v působení na pozitivní, ale i na negativní příznaky (Kumra et al., 1996). Z důvodu NÚ však byla přerušena léčba CLO u třetiny pacientů. Nebyla zaznamenána agranulocytóza, ale u 5 pacientů se vyskytla neutropenie, u 2 pacientů bez anamnézy epilepsie se objevil záchvat a u dalších tří byly zaznamenány EEG abnormality. Tyto NÚ mohly souviset s vysokou dávkou CLO v těchto případech (400 mg/die). V navazujícím dvouletém sledování byl maximální efekt CLO zaznamenán po 6-9 měsících, což odpovídá výsledkům u dospělých.

Další dvě studie srovnávaly clozapin s olanzapinem. V první studii (Shaw et al., 2006) byl prokázán signifikantně výraznější efekt CLO pouze v ovlivnění negativních symptomů, i když i v ostatních oblastech CLO převyšoval efektem OLA. Ve skupině pacientů na CLO bylo oproti OLA zaznamenáno signifikantně více hypertenze, sinusové tachykardie a téměř signifikantní výskyt přetrvávající enurézy. U dvou pacientů na CLO a jednoho na OLA byla sledována neutropenie, v obou skupinách byl výrazný nárůst hmotnosti a u jednoho pacienta na CLO se rozvinula hypertriacylglyceridémie a hypercholesterolémie. Během následného dvouletého sledování pokračovali v OLA pouze 2 pacienti, ostatní byli z důvodu farmakorezistence převedeni na CLO, zlepšení pacientů na CLO bylo stabilní, objevily se však další NÚ – abnormality v lipidech ($n=6$, 40%) a záchvatovité stavy vyžadující antikonvulzivní terapii ($n=1$), (Shaw et al., 2006).

Podobné výsledky přinesla i druhá, 12 týdenní studie (Kumra et al., 2008a), ve které byl srovnáván CLO s vysokými dávkami OLA (až 30 mg/die). Oba léky přinesly signifikantní zlepšení, ale CLO signifikantně převyšoval efekt OLA jak na psychotické symptomy, tak na celkovou psychopatologii a zejména na negativní symptomy. Kritéria odpovědi na léčbu (redukce BPRS $\geq 30\%$ nebo CGI-2 ≤ 2) naplnilo signifikantně více (66%) pacientů léčených CLO oproti OLA (33%). Předčasně ukončilo léčbu z důvodu NÚ 5 pacientů. Jeden případ výskytu neutropenie se objevil překvapivě u pacienta léčeného OLA.

Vyšší účinnost CLO ve srovnání s jinými AP v léčbě pacientů s rezistentní EOS byla prokázána i v systematickém review, které zahrnovalo i otevřené prospektivní a retrospektivní studie, přičemž klinické zlepšení přetrvávalo dlouhodobě (follow up až 9 let) a přerušení léčby bylo pouze 3-6%, tedy málo časté (Schneider et al., 2014). Byla zaznamenána nízká incidence obávaných NÚ: záchvatovité stavy <3%, neutropenie 6-15%, agranulocytóza <0,1%. V národní studii 622 pacientů s EOS v Dánsku bylo CLO léčeno 108 pacientů (17,6%), CLO byl nasazován v průměru jako třetí AP a signifikantními prediktory byly vyšší věk v době diagnózy, rodinná anamnéza schizofrenního onemocnění a suicidální pokus (Schneider et al., 2015). V kohortové studii, v níž byla nashromážděna během 24 let data 131 pacientů s VEOS byl v následném sledování (n=120) potvrzen výrazný účinek CLO, převyšující účinek u dospělých a vysoké procento dlouhodobé adherence, definované jako ≥ 2 roky léčby CLO – toto kritérium naplnilo 87 (72,5%) ze 120 pacientů (Kasoff et al., 2016).

CLO jako jediný vykazuje vyšší účinnost oproti ostatním AAP a je proto za současné nezbytnosti pečlivého monitorování potenciálních neurologických, hematologických a metabolických NÚ lékem volby při farmakorezistentní EOS (Masi & Liboni, 2011).

Další dvě DB RCT studie nabízejí srovnání účinnosti AAP (zastoupené RIS, OLA a ARI) a TAP (zastoupené HAL, MOL a PAL).

Studie TAPS (Treatment of Adolescent Psychosis Study) srovnávala účinnost RIS, OLA a HAL ve smíšené populaci EOP (n=50) ve věku 8-19 let s psychotickým onemocněním s prominentními pozitivními symptomy, u 78% se jednalo o první epizodu (Sikich et al., 2004). Byl prokázán srovnatelný efekt AAP (RIS a OLA) s TAP (HAL), přičemž kritéria pro response (CGI-2 ≤ 2 a redukce BPRS-C $\geq 20\%$) naplnilo 74% na RIS, 88% na OLA a 53% na HAL. Hlavním limitem studie je diagnosticky smíšená populace při poměrně malém souboru. Signifikantní rozdíly mezi RIS (n=17), OLA (n=19) a HAL (n=7) nebyly taktéž zjištěny v naturalistickém 8 týdenním sledování (Gothelf et al., 2003).

Druhá dvojitě zaslepená randomizovaná studie, TEOSS (Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders), srovnávala OLA (n=35, 2,5-20 mg/den), RIS (n=41, 0,5-6,0 mg/den) a molindon (MOL) (n=40, 10-140 mg/den) během 8 týdenní léčby 119 pacientů ve věku 8-19 let (méně než 1/3 měla ≤ 16 let) s diagnózou schizofrenie (66 %) a schizofektivní poruchy (34 %) (Sikich et al., 2008a). Obě AAP neprokázala signifikantně větší

účinnost oproti MOL. Počty respondérů (redukce PANSS ≥ 20 % nebo CGI-2 ≤ 2) se v jednotlivých skupinách statisticky významně nelišily (OLA 34 %, RIS 46 %, MOL 50 %). Rozdíly však byly zaznamenány ve spektru NÚ: na OLA byl největší nárůst hmotnosti, chuti k jídlu a zvýšení metabolických parametrů (cholesterol, LDL, insulin a transaminázy), RIS byl spojen s hyperprolaktinémií a na MOL bylo více akatizií. Následné DB sledování 44 týdnů (52 týdnů celkem) dokončilo jen 14 pacientů (26%), nejčastějšími důvody pro přerušení léčby byly NÚ (n=14) a nedostatek účinnosti (n=13), (Findling et al., 2010).

Nejnovější Cochrane review upozorňuje na skutečnost, že v současné době nejsou k dispozici přesvědčivé důkazy o větší účinnosti AAP oproti TAP (Kumar et al., 2013), což neodpovídá současnému trendu v preskripci (Imran et al., 2011).

Dále je k dispozici DB RCT u adolescentů s EOS ve věku 12-17 let srovnávající ARI a PAL ve třech flexibilních dávkováních: ARI 5, 10 a 15 mg/den a PAL 3, 6 nebo 9 mg/den (Savitz et al., 2015a). Po 8 týdenní léčbě nebyly prokázány signifikantní rozdíly mezi skupinami ani ve zlepšení psychopatologie, ani v počtech respondérů (69,7 % versus 76,3%, response definována jako redukce PANSS ≥ 20 %). Z NÚ byly u PAL ER zaznamenány akatizie, bolesti hlavy, somnolence, tremor a nárůst hmotnosti, zatímco na ARI zhoršení závažnosti symptomatologie a somnolence. Ani v následném 18 týdenním DB sledování nebyly prokázány signifikantní rozdíly, v obou skupinách se pouze lehce zvýšily počty respondérů (76,8% versus 81,6%). Paliperidon byl účinný (remise u 41,7%) a dobře tolerovaný i v otevřeném dvouletém sledování (n=400, věk 12-17 let) při flexibilním dávkování (Savitz et al., 2015b).

V otevřené prospektivní 12 týdenní studii u 30 pacientů s SSD ve věku 10-18 let nebyly prokázány signifikantní rozdíly mezi RIS, OLA a QUE, ačkoliv autoři zdůrazňují větší rozdíl v účinnosti RIS oproti QUE (Jensen et al., 2008), podobné byly i výsledky 6 týdenního srovnání RIS a QUE (Swadi et al., 2010). Signifikantní rozdíly mezi OLA, RIS a QUE však nebyly zaznamenány ani v roční naturalistické prospektivní studii EOP (n=110, věk 9-17 let), (Castro-Fornieles et al., 2008). V otevřené prospektivní studii 25 dětí s VEOS (věkové rozpětí 9-14 let) léčených 12 týdnů RIS nebo OLA (8 pacientů současně stabilizátory nálady nebo SSRI) bylo v obou skupinách prokázáno signifikantní zlepšení a současně nárůst hmotnosti (Mozes et al., 2006).

Ačkoliv jsou k dispozici empirické důkazy o účinnosti QUE u EOS (Masi et al., 2015), efekt na kognitivní parametry u QUE ani u OLA v otevřeném 6 měsíčním sledování prokázán nebyl (Robles et al., 2011). V jiném 6 měsíčním sledování došlo při léčbě QUE na rozdíl od OLA k signifikantnímu poklesu na subškále negativní symptomatologie, avšak nesignifikantní byl pokles na subškále obecné psychopatologie (Arango et al., 2009). K dispozici zatím nejsou výsledky z randomizované studie srovnávající QUE a ARI (Pagsberg et al., 2014).

Celkově lze uzavřít, že poměr rizik a benefitů u AAP je u dětí a adolescentů méně příznivý než u dospělých (Stafford et al., 2015). Kromě prokázané vyšší efektivity CLO a neúčinnosti ZIP nebyly mezi jednotlivými AAP zaznamenány významné rozdíly a jejich volba by se měla řídit profilem NÚ, v léčbě negativních příznaků prokázaly účinek ARI v dávce 10 mg a CLO (Schimmelman et al., 2013b; Masi & Liboni, 2011). Role TAP v léčbě EOS vyžaduje další výzkum (Kumar et al., 2013).

2.2.2. Farmakorezistence, kombinace AP a augmentační strategie

Asi 30% pacientů s EOS nevykazuje uspokojivou terapeutickou odpověď (Masi & Liboni, 2011). Při nedostatečném léčebném efektu je jako první doporučováno Zininzivnění nefarmakologických forem léčby, z hlediska farmakoterapie je prvním krokem navýšení dávky, druhým pak vzhledem k individuální reaktivitě změna za jiné AAP (Masi & Liboni, 2011). Je doporučováno provádět změnu vždy pouze jednoho medikamentu, a to vzhledem k riziku rebound fenoménu nikoliv abruptně, ale zkříženě s postupným navyšováním dávky za pečlivého monitorování NÚ (Schimmelman et al., 2013b).

Definice farmakorezistence (FR) jsou nekonzistentní (Schimmelman, 2013b), většina doporučených postupů uvádí nedostatečné zlepšení psychopatologie během podávání alespoň dvou AP v adekvátní dávce alespoň po dobu 6-8 týdnů (NICE, 2014). FR forma schizofrenie může představovat zvláštní subtyp, nikoliv jen závažnější formu onemocnění (Wimblerley et al., 2016).

Při nedostatečném efektu, a zejména před nasazením CLO pro FR, je vždy nutné vyloučit pseudorezistenci, zejm. nonadherenci, vliv somatického onemocnění nebo psychiatrické komorbidity, včetně závislosti na psychoaktivních látkách, neodhalené psychosociální stresory, lékové interakce, a optimalizovat jak FT, tak i psychosociální intervence (Schimmelman et al., 2013b). Může se jednat i o iatrogenní efekt, např. akatizii (Masi

& Liboni, 2011). Je-li zajištěno, že u pacienta proběhly 2 léčebné pokusy dostatečné délky a s dostatečnou dávkou, je možné pacienta uzavřít jako FR a je možné nasadit CLO (Masi & Liboni, 2011).

Při neúčinnosti monoterapie CLO jsou voleny lékové kombinace. V observační studii u 153 pacientů s AOS bez odpovědi na monoterapii CLO byly jako neúčinnější tyto kombinace v uvedeném pořadí: 1) VAL, 2) Li, 3) amisulpirid a 4) QUE, aniž byla prokázána souvislost mezi dávkou a účinkem (Tracy et al., 2015).

Lékové kombinace jsou i u dětí a adolescentů s EOP poměrně časté, systematické studie však chybí (Schimmelmann et al., 2013b). Tato strategie by tedy měla být rezervována pro závažné stavy a farmakorezistentní pacienty (Masi & Liboni, 2011). Kombinace jsou považovány za opodstatněné v následujících případech: a) účinnost monoterapie na jádrové symptomy je pouze částečná; b) monoterapie byla účinná pouze na některé symptomy, zatímco jiné přetrvávají a je možné se domnívat, že mohou reagovat na přídatnou medikaci; c) určitá kombinace může být volena de novo v určité indikaci; d) kombinace by mohla zlepšit snášenlivost, neboť umožní snížené dávkování (Goodwin et al., 2009).

Důvodem pro augmentaci bývají u pacientů se schizofrenií nejčastěji závažné přetrvávající negativní symptomy, depresivní symptomy, akutní stavy neklidu, perzistující pozitivní symptomy a FR.

Z kombinací AP je možné použít dvě AAP, u AOS byla zkoumána především kombinace CLO a ARI při přetrvávajících výrazných negativních symptomech (English & Zink, 2008; Chang et al., 2008). Je k dispozici jedna případová studie (Gagliano & Masi, 2009) a jedna studie u 15 pacientů ve věku 17,2-21,2 let (Bachmann et al., 2009), kdy byl po přikombinování ARI ke CLO (průměrné dávky 260 mg/die a 8,2 mg/die) zaznamenán signifikantní pokles CGI.

Při perzistujících pozitivních symptomech lze zvážit kombinaci AAP s nízkou dávkou TAP (např. HAL), TAP je možné využít i při agitaci v akutní fázi, často v kombinaci s BZD, avšak TAP mají u EOS zvýšené riziko rozvoje EPS, v případě přetrvávající agitace je proto třeba pomýšlet na akatizii (Masi & Liboni, 2011).

Metaanalýza zaměřená na NÚ kombinací AP u dospělých pacientů nenalezla důkazy pro zvýšené riziko, nicméně poukazuje na nedostatečné a neúplné popisy NÚ v použitých DB studiích (Galling et al., 2016). Pro EOS nemusí tento závěr platit a studie v této oblasti chybí.

Z tymoprofylaktik je ke kontrole afektivních symptomů, agrese a impulzivity používáno lithium. Review Leuchta et al. (2015) však konstatuje u AOS nedostatek důkazů pro tuto strategii. Analýza 10 RCT (n= 396, důkazy nízké kvality) sice prokázala, že více pacientů s kombinací lithium a AP dosáhlo klinicky signifikantní odpovědi, nicméně při vyřazení pacientů se schizoafektivní poruchou se tento efekt stal nesignifikantním, stejně jako při vyřazení studií bez dvojitého zaslepení a studií s vysokým podílem drop out (Leucht et al., 2015). Lithium bylo u dospělých pacientů s úspěchem použito také při opakovaném léčebném pokusu s CLO po předchozí neutropenii (Meyer et al., 2015), tuto strategii podporují i případové a retrospektivní studie u dětí (Gagliano & Masi, 2009; Mattai et al., 2009; Sporn et al., 2003) a je také podle studií u dospělých pacientů účinné u pacientů s rizikem suicidia, bylo však popsáno vyšší riziko neuroleptického maligního syndromu (Masi & Liboni, 2011).

Při EEG abnormitách a FR je možná kombinace CLO s valproátem. Kombinace s VAL byla spojena s neúspěšným znovunasazením CLO (Meyer et al., 2015). Augmentaci lamotriginem u AOS rezistentní na CLO podporují výsledky metaanalýzy Tiihonena et al. (2009).

V analýze dvou RCT byla augmentace karbamazepinem účinnější než léčba léčba pouze AP (Leucht et al., 2014a).

Antidepressiva (AD) jsou v praxi užívána k augmentaci v případě přetrvávajících depresivních symptomů, negativních symptomů a při kognitivním deficitu. Důkazy o účinnosti jsou však doposud i v rámci dospělé populace pacientů se schizofrenií nedostatečné a nepřesvědčivé. V rámci omezených poznatků lze konstatovat, že SSRI neprokázala efektivitu v ovlivnění depresivních symptomů u schizofrenie, v ovlivnění příznaků negativních jsou závěry protichůdné, z SSRI se zdá nejúčinnější paroxetin a účinek lze očekávat zejména u fluvoxaminu v léčbě OC symptomů (Buoli M et al., 2016).

U FR schizofrenie s negativními a depresivními symptomy je u AOS popisována kombinace fluvoxaminu a CLO, která však vede k vysoce variabilnímu a nepredikovatelnému

efektu na sérové koncentrace CLO a aktivního metabolitu norclozapinu v důsledku interakce na CYP1A2 (Gee & Howes, 2016).

Metaanalýza 11 studií zahrnující 568 dospělých pacientů neprokázala účinnost AD na kognitivní příznaky (Vernon et al., 2014). Review RCT u AOS poukazuje na rozdíly v účinnosti na různé domény schizofrenie: mirtazapin a mianserin prokazují poměrně konzistentní účinnost u negativních a kognitivních příznaků, trazodon a nefazodon u EPS při léčbě TAP a AD s převážně noradrenergíí aktivitou zlepšují depresivní příznaky (Terevnikov et al., 2015). Studie jsou zatíženy řadou metodologických limitů, nicméně lze jednoznačně uzavřít, že AD nevedou ke zhoršení psychotické symptomatologie (Terevnikov et al., 2015).

Při nasazování SSRI je třeba sledovat u dětí a adolescentů případné zhoršení impulzivního, agresivního, hostilního a sebepoškozujícího chování a suicidální tendence (Masi & Liboni, 2011). Jsou-li přítomny suicidální sklony, je doporučováno využít ve shodě s postupem u dospělých pacientů CLO nebo kombinace jiného AAP s lithiem. Kombinace AP s AD jsou často používány u schizoafektivní poruchy, důkazy pro pediatrickou populaci však chybí i zde.

2.2.3. Nástup účinku a dynamika odpovědi na léčbu

Pro klinickou praxi je relevantní jednak otázka, kdy lze očekávat nástup účinku, tedy úlevu od symptomů, ale také, kdy uzavřít léčebný pokus jako neúčinný a přistoupit ke změně medikace.

Floridní psychotický proces představuje značnou zátěž pro pacienta i jeho okolí. Vedle tohoto subjektivního rozměru jsou však známy také neurobiologické dopady a vliv na prognózu, což je u dětí a adolescentů vystupňováno tím, že onemocnění zasahuje do stěžejních fází biologického vyžívání, psychosociálního vývoje a do procesu vzdělávání (NICE, 2013). Tyto procesy by měly být narušeny po co nejkratší dobu s cílem minimalizace výsledného funkčního poškození, které je u této populace často výraznější než u dospělých a je dáno kombinací chorobného procesu a přerušného vývoje (Clemmensen et al., 2012). U dětí a adolescentů navíc mohou hrát roli méně výhodné vzorce odpovědi na léčbu, než u dospělých (Sikich, 2008).

Doporučená délka léčebného pokusu se v jednotlivých klinických postupech značně liší, aniž by tato doporučení byla podpořena spolehlivými důkazy (Samara et al., 2015). Americká psychiatrická asociace (APA) doporučuje 2 až 4 týdny (APA, 2004), Světová federace společností biologické medicíny (WFSBP) doporučuje alespoň 2 týdny (Hasan et al., 2012), zatímco National Institute of Clinical Excellence (NICE, 2014) doporučuje délku léčebného pokusu 4-6 týdnů. České doporučené postupy psychiatrické péče uvádějí dostatečnou dávku po dostatečnou dobu (4-6 týdnů), při chybějící odpovědi možná změna i dříve (2 týdny).

Reliabilní biomarker, o který by bylo možné opřít klinická rozhodnutí, nebyl dosud identifikován (Carbon and Correll, 2014; Correll et al., 2011a). Pozornost se proto soustřeďuje na markery klinické. Jedním z takových parametrů je nástup účinku AP. Vedle řady studií u dospělých pacientů se objevily v této oblasti v posledních 3 letech i výzkumy u pacientů s EOS.

Téma nástupu účinku bylo původně rozsáhleji rozpracováno v souvislosti s moderními antidepresivy (Thase, 2001; Thompson, 2002). Nástup účinku byl definován pro dvojité zaslepené studie jako první statisticky signifikantní rozdíl mezi souborem léčeným aktivní látkou (AL) oproti placebo (PLA), nebo oproti aktivnímu referenčnímu léku (Thase, 2001). Pro retrospektivní studie bylo první zlepšení definováno jako doba od nasazení léčby do dne, kdy se v dokumentaci objevila první zmínka o zlepšení stavu pacienta (Kasper, 2001). Terminologie označující tento parametr v literatuře se vyznačuje značnou heterogenitou (time to efficacy; time to first improvement; speed of onset). V posledních letech se ustaluje označení časná odpověď (early response, ER).

Ačkoliv byly bezprostředně po zavedení chlorpromazinu do léčby schizofrenie referovány účinky přesahující změny v úrovni agitace během několika dní od nasazení (např. Elkes & Elkes, 1954), klinická praxe byla po desítky let ovlivněna tzv. hypotézou opožděného nástupu účinku. Tato hypotéza byla formulována v 70. letech na základě preklinických studií, kdy opakovaným podáváním antidopaminergních látek docházelo u krys po 3 týdnech k inaktivaci šíření vzruchů na synapsích – tzv. depolarizačnímu bloku (Grace, 1992).

Poté, co rozvoj zobrazovacích metod umožnil nahlédnout přímo do systému dopaminergní blokády v lidském mozku, se ukázalo, že signifikantní a přetrvávající úrovně

obsazení D2 receptorů je dosaženo během jednoho až dvou dnů (Tauscher, 2002). To podpořilo do té doby sporadické pochybnosti o opožděném nástupu účinku AP.

Ač se již dříve objevovaly studie, poukazující na účinek AP během prvního týdne léčby (např. Rabinowitz et al., 2001), zásadním zlomem v nahlížení na nástup účinku AP byla metaanalýza 42 DB RCT (n=7450), v níž pokles ve specifických psychotických symptomech během prvních 2 týdnů byl 3x větší než během následujících dvou týdnů a také zlepšení během prvního týdne bylo signifikantně větší než zlepšení během týdne druhého (Agid et al., 2003). Mezi jednotlivými zkoumanými léky (HAL, chlorpromazin, OLA a RIS) nebyl v nástupu účinku nalezen signifikantní rozdíl. Studie u akutně agitovaných psychotických pacientů prokázaly efekt na psychotickou symptomatologii nezávislý na nespecifických změnách (zmírnění agitace, anxiety apod.) již během několika hodin (Kapur et al., 2005) či během prvního dne (Agid et al., 2008).

Hypotéza časného nástupu účinku AP vychází z premisy, že zatímco k plnému efektu léčby dochází až po určité době, lze procesy ovlivňující příznaky psychotického onemocnění sledovat již časně po podání medikace (Agid et al., 2006).

Hypotéza časného nástupu účinku byla následně potvrzena v poolované analýze individuálních dat 1708 pacientů ze 7 DB RCT (Leucht et al., 2005). Analýza dvou dlouhodobých studií (subpopulace 748 pacientů) navíc ukázala, že z prvního roku léčby bylo 68 % zlepšení dosaženo během prvních 4 týdnů.

Časný nástup účinku AP a specifičnost této změny v oblasti jádrové psychopatologie psychotického onemocnění byly potvrzeny v řadě post-hoc analýz i v prospektivních studiích. V rozporu s dlouho panujícím přesvědčením, že funkční zlepšení nastává v delším časovém intervalu po odeznění akutní symptomatologie, bylo dále prokázáno souběžné časně zlepšení funkčních parametrů, kvality života a subjektivní životní pohody (Kinson, 2010a). Studie de Haana a kolegů (2008) prokázala souvislost mezi subjektivním zlepšením životní pohody na počátku léčby s lepší psychopatologickou stabilitou během další léčby.

Významné jsou i důkazy o souvislostech mezi absencí časného zlepšení a nonadherencí. Špatná odpověď v časně fázi léčby byla 3x častějším důvodem přerušení účasti ve studiích než výskyt nežádoucích účinků (Liu-Seifert et al., 2005) a pacienti, u nichž došlo k časně úlevě

v oblasti pozitivních a anxiosně-depresivních symptomů, měli podstatně vyšší pravděpodobnost dokončení studie (Kinon et al., 2008a). Časná evaluace efektivity léčby může pomoci zachytit pacienty, u nichž je odpověď na léčbu špatná, tedy pacienty s vysokým rizikem přerušování léčby se všemi neblahými důsledky tohoto častého jevu (Morken, 2008).

Z hlediska dlouhodobějšího výsledku léčby je důležitá identifikace perzistujícího časného zlepšení (Thompson, 2002). Klíčovým je zjištění, že časná odpověď je stabilním prediktorem pozdější klinické odpovědi na léčbu (ultimate response, UR) či remise (Agid et al., 2003; Kinon et al., 2010b).

Cílem časně identifikace respondérů a nonrespondérů z hlediska dalšího vývoje je především: 1/ vyhnout se zbytečně dlouhým léčebným pokusům u pacientů, u nichž je dosažení odpovědi na léčbu při dalším podávání téže medikace nepravděpodobné a kteří mohou spíše profitovat ze změny antipsychotika, 2/ vyhnout se dalšímu rozvoji nežádoucích účinků spojených s podáváním neúčinné medikace déle, než je nutno pro ověření neúčinnosti, 3/ zajistit dostatečně dlouhé trvání léčebného pokusu u pacientů, u nichž je pravděpodobné, že na léčbu reagovat budou (Chang et al., 2006; Correll et al., 2003).

Predikce odpovědi na léčbu je prezentována převážně prostřednictvím sensitivity, specificity, pozitivní prediktivní hodnoty (PPV) a negativní prediktivní hodnoty (NPV). Z klinického hlediska je důležitější specificita a PPV. Např. v jedné z posledních studií (Samara et al., 2015), která využívala novou metaanalytickou metodu diagnostického testu u souboru 9 460 pacientů z 34 studií (převážně RCT, z nich 6 studií pouze FEP a 2 studie zahrnovaly adolescenty), predikovala ENR (early non-response) po 2 týdnech léčby (pokles PANSS nebo BPRS < 20%) UNR po 4-12 týdnech se specificitou 86% a PPV 90%. Senzitivita byla 63% a NPV 53%. Tedy ze všech respondérů na konci studie bylo na základě časného zlepšení správně identifikováno po 2 týdnech 86% (specificita) a pacienti, kteří byli po 2 týdnech identifikováni jako ENR, budou nonrespondéry i na konci studie s 90% pravděpodobností (PPV).

Jednotlivé studie využívaly velmi odlišné časové i symptomatologické definice ER a UR, proto jsou jejich výsledky obtížně srovnatelné. V rámci tohoto limitu však lze jejich výsledky u dospělých pacientů shrnout následovně:

- Perzistující časná změna spolehlivě odlišuje skutečnou odpověď na léčbu (AL) od nespecifických efektů asociovaných s placebem nebo chorobou samotnou, k signifikantní separaci trajektorií dochází během prvního týdne léčby (Glick et al., 2009, Kinon et al., 2010c). Na základě tohoto poznatku lze uvažovat o zkrácení PLA kontrolovaných studií, které jsou v souladu s hypotézou opožděného nástupu účinku designovány v délce 6-8 týdnů (Kinon et al., 2010c).
- ENR ve 2 týdnech je silným prediktorem UNR po 4-8 týdnech, což bylo potvrzeno jak v post-hoc analýzách RCT (Leucht et al., 2007; Kinon et al., 2010b), tak i v prospektivním otevřeném (Chang et al., 2006) a naturalistickém designu (Schennach-Wolff et al., 2011a, Jäger et al., 2010). Podobně byla možná validní predikce i odpovědi po 3 měsících (Kinon et al., 2008b, Stauffer et al., 2011a) a dokonce po 6 měsících (Agid et al., 2013). Prediktivní hodnoty pro ER vykazovaly v těchto studiích horší prediktivní validitu.
- Pacienti bez ER po 2 týdnech mají menší pravděpodobnost dosažení symptomatické remise v následujících týdnech, vykazují menší funkční zlepšení a vnímají medikaci jako méně užitečnou, přičemž náklady na jejich léčbu jsou vyšší (Ascher-Svanum et al., 2008a).
- V prospektivním designu bylo prokázáno, že časná změna AP u ENR vede k signifikantnímu zlepšení oproti pokračování na stávající medikaci (Kinon et al., 2010b). Změna medikace vedla také k mírnému snížení nákladů na léčbu (Peng et al., 2011).
- Jako **prediktory časného zlepšení** byly identifikovány vyšší míra iniciální psychopatie, méně EPS před a během prvních 2 týdnů po zahájení léčby a trvání aktuální epizody ≤ 6 měsíců (Schennach-Wolff et al., 2011a), u pacientů s časnou odpovědí byl zaznamenán rapidní ústup depresivní symptomatologie (Stauffer et al., 2011a).
- Odpověď na léčbu během prvních 4 až 6 týdnů je silným prediktorem UR po 12 měsících, dosažení remise definované kritérii dle Andreasen (Andreasen et al., 2005),

a to při nižších dávkách AP (Schennach et al., 2013; Derks et al., 2010; Emsley et al., 2007) a po 2 letech (Emsley et al., 2006a)

U dětí a adolescentů byl nástup účinku AP doposud zkoumán málo (Hrdlička a Dudová, 2015). Nicméně např. při analýze podskupin pacientů ≤ 21 a > 21 let (Stauffer et al., 2011a) nebyl prokázán signifikantní rozdíl v prediktivních charakteristikách ER/ENR, což nasvědčuje platnosti časné odpovědi i u mladší populace.

V post-hoc analýze PLA kontrolovaného RCT u adolescentů 13-17 let ($n=200$) léčených ARI, predikovala časná odpověď, definovaná jako redukce celkového skóre PANSS o ≥ 20 %, po dvou a ještě výrazněji po 3 týdnech UR po 6 týdnech, definovanou jako redukce ≥ 40 % celkového skóre PANSS (Correll et al., 2013).

Stejně tak post-hoc analýza 6 týdenní PLA kontrolované RCT léčby OLA u adolescentů 13-17 let prokázala pro odpověď po 6 týdnech větší prediktivní sílu ER po 3 týdnech (BPRS-C ≥ 20 %) než ER po 2 týdnech (Stentebjerg-Olesen et al., 2015). Po 6 týdnech vykazovali pacienti s ER signifikantně výraznější klinické zlepšení na škálách BPRS-C, CGI-2, CGI-1, v této skupině bylo více respondérů a méně pacientů, kteří přerušili léčbu ($p=0,047$ - $p<0,0001$). Profil NÚ byl u časných respondérů i nonrespondérů podobný.

V naturalistické studii dětí a adolescentů (věkové rozmezí 6-19 let, $N=79$) se schizofrenií (29 %) a psychotickým onemocněním nespécifikovaným (71 %) léčených ARI, OLA, QUE, RIS nebo ZIP, z nichž 77 % nebylo v minulosti léčeno AP (Stentebjerg-Olesen et al., 2013), predikovala časná response (CGI-2 alespoň minimálně zlepšen, tedy ≤ 3) po 4. týdnu léčby signifikantně odpověď na léčbu po 8-12 týdnech (CGI-2 alespoň značně zlepšen, tedy ≤ 2). Po 4 týdnech bylo vyhodnoceno 45,6% jako časní respondéři (ER) a 54,4% jako časní nonrespondéři (ENR), vyšší věk a EPS byly spojeny s ENR. Na rozdíl od časově náročných škál (PANSS, BPRS) prokázala tato studie využitelnost CGI v hodnocení ER/UR. Ačkoliv bylo CGI využito již v předchozích studiích (např. Derks et al., 2010), dělo se tak ve spojení s podrobnějšími škálami, což mohlo ovlivnit posuzování.

Přesto, že existuje u AOS v současné době řada důkazů o možnosti predikce pozdější odpovědi na základě parametru časného zlepšení, nebyly doposud vyvozeny jednotné důsledky pro platné doporučené postupy. Jedním z důvodů je absence konsensu o definici

časného zlepšení a pozdější odpovědi jak z hlediska symptomatologické hranice, tak z hlediska časové hranice pro měření ENR (Samara et al., 2015). Pro časně zlepšení se opakovaně potvrdila jako validní hranice PANSS či BPRS $\geq 20\%$ po 2. týdnu léčby, což odpovídá v ekvipercilovém přepočtu minimálnímu zlepšení v CGI-2 (Leucht et al., 2006). Prediktivní přesnost ER byla vyšší při stanovení a priori UR v celkovém skóre PANSS $\geq 40\%$ nebo $\geq 50\%$, než $\geq 20\%$ nebo $\geq 30\%$. Vyšší hranice pro UR je relevantnější také z klinického hlediska (Correll et al., 2011b).

Zároveň však je zde podskupina pacientů, kteří odpovídají na léčbu perzistující pozdější odpovědí. Např. ve studii Emsleyho et al. (2006b) nebyla u 22,5% pacientů s FES zaznamenána odpověď dříve než po 4 týdnech a u 11,2 % dříve než po 8 týdnech. Totéž bylo opakovaně prokázáno dalšími studiiemi pacientů s FEP/FES (Derks et al., 2010; Gallego et al., 2011). V analýze vzorců odpovědi na léčbu vykazovalo v post-hoc analýze tří šestitýdenních studií pozdní přetrvávající odpověď 16,3 % pacientů (Glick et al., 2009). Ve studii závažně nemocných pacientů nebyla prediktivní pro ENR absence odpovědi po 2, ale po 4 týdnech (Lambert et al., 2009). Někteří pacienti mohou tedy vyžadovat delší léčebný pokus než 2 týdny.

U krátkodobých studií časného zlepšení je také třeba zohlednit skutečnost, že z kritérií pro dosažení remise (Andreasen et al., 2005) je použito pouze kritérium symptomatologické, aniž je naplněno časové kritérium, což může zkreslovat výsledné počty pacientů skutečně dosahujících remise (Schennach-Wolff et al., 2011a). Tomu odpovídají např. výsledky studie 462 pacientů s první epizodou schizofrenie (Emsely, 2007), kdy remise v některém časovém bodě dosáhlo 70 % pacientů, avšak pouze u 23,6 % pacientů přetrvával tento stav alespoň 6 měsíců.

Mezi faktory, které mohou dále ovlivnit výsledky studií nástupu účinku, patří rychlost titrace, která byla např. ve studii Emsleyho et al. (2006b) pozvolná, naproti tomu v metaanalýze Samary et al. (2015) byla u většiny studií titrována dostatečná terapeutická dávka během prvních 3 dnů.

Léčebné pokusy by tedy měly trvat minimálně 2 týdny při terapeutické dávce, což v klinické praxi může představovat delší časový úsek pozvolné titrace z důvodu obavy z NÚ.

Odlišnou dynamiku odpovědi na léčbu lze očekávat také u pacientů s převahou negativní symptomatologie. Negativní symptomatologie je považována za odlišný klinický cíl (Kirkpatrick et al., 2006) a její vývoj nekoreluje s vývojem pozitivních symptomů (např. Danion et al., 1999). Pozvolnější a méně výrazný nástup účinku u této podskupiny uvádí např. studie Levina a Leuchta (2012). U pacientů s časným zmírněním negativních symptomů však bylo pozorováno lepší kognitivní fungování během dvouleté katamnózy (Schuepbach et al., 2004). Výrazná negativní symptomatologie je u pacientů s EOS častým jevem, z hlediska odpovědi na léčbu však cílené výzkumy zatím chybí.

Vzhledem k opakovaným důkazům o výrazné variabilitě v odpovědi na léčbu byla zevrubněji zkoumána dynamika odpovědi na léčbu. Symptomatická hranice (ať už stanovená a priori, nebo odvozením z dat) je z pohledu dynamiky odpovědi na léčbu umělým bodem, který ve skutečnosti neexistuje. Namísto dichotomizace kontinuálního spektra na respondery a nonrespondery využívá multidimenzionálního zachycení interindividuálních rozdílů v podobě vzorců odpovědi na léčbu s využitím moderních statistických metod, jako je growth mixture modeling (GMM).

Tímto způsobem byly identifikovány čtyři (Case et al., 2011; Marques et al., 2010) či pět (Stauffer et al., 2011b; Schennach et al., 2012; Levine & Leucht, 2010, Levine et al., 2010) odlišných trajektorií odpovědi na léčbu, které jsou napříč těmito studiemi z hlediska dynamiky a rozložení počtů pacientů do značné míry podobné (viz tab. č. 2).

Tabulka č. 2: Charakteristiky pacientů v závislosti na typu odpovědi na léčbu

Typ odpovědi	% pac.	Charakteristiky
Dramatická	2,4	výrazně iniciálně nemocní (PANSS 124), rapidní, přetrvávající zlepšení (51%) po 3. Týdnu
Parciální	90,6	středně iniciálně nemocní (PANSS 90), minimální zlepšení (21%) po 4. týdnu, mírné další zlepšování (34 % ve 24. týdnu)
Parciální nepřetrvávající – pozdní zhoršení	1,6	značně iniciálně nemocní (PANSS 95), minimální iniciální zlepšení, zhoršení po 12. týdnu (38 % ve 12. týdnu, - 6 % v 24. týdnu)
Částečná nepřetrvávající – časné zhoršení	1,4	značně iniciálně nemocní (PANSS 102), minimální iniciální zlepšení, zhoršení po 8. týdnu (38% v 8. týdnu, 4 % ve 12. týdnu)
Opožděná	4,1	značně až těžce iniciálně nemocní (PANSS 113), minimální zlepšení (11%) do 8. týdnu, značné zlepšením v dalším vývoji (49% ve 24. týdnu)

Upraveno podle Stauffer et al., 2011b

Vysvětlivky: PANSS – škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie

Všechny studie popisují skupinu pacientů (10-20 %), kteří reagují na léčbu dramatickým zlepšením, odpověď však přetrvávala pouze u části – např. ve studii Case et al. (2011) to bylo u 66 % těchto pacientů. Jedná se o trajektorii specifickou pro léčbu AL (Marques, 2010).

Další skupinou jsou pacienti s mírným iniciálním zlepšením a kontinuální progresí tohoto trendu. Ve studii Stauffer et al. (2011b) tvořili tito parciální respondéři většinu souboru (90,6 %).

Vyšší pravděpodobnost reagovat na léčbu výhodnou trajektorií byla prokázána v naturalistickém designu u pacientů, kteří vykazovali méně depresivních symptomů při přijetí, lepší sociální fungování, menší chronicitu (méně předchozích hospitalizací, kratší trvání choroby) a pozdější věk začátku onemocnění, přičemž pacienti s časným věkem nástupu choroby spadali do kategorie s nejhorší odpovědí na léčbu (Schennach et al., 2012).

I další studie popisují nižší iniciační závažnost depresivních symptomů u pacientů, kteří dosáhli remise do propuštění (trvání hospitalizace $42,92 \pm 16,85$ dní), (Schennach-Wolff, 2011b) a jejich rapidní zlepšení v iniciační fázi léčby u pacientů s ER měřenou po 2 týdnech (Stauffer et al., 2011a; Kinon et al., 2008a; Češková et al., 2005). Naproti tomu jiné studie souvislost mezi dosažením remise a depresivní symptomatologií neprokázaly (Emsley et al., 2006b). Zhoršení depresivní a úzkostné symptomatologie spolu s akatizií během 2 týdnů od zahájení léčby bylo nejmasivnějším prediktorem pozdější změny medikace (Nyhuis et al., 2010). Vyšší výskyt iniciačních depresivních symptomů a časně EPS byly spojeny s pozdější nonresponsí ve skupinách „pozvolní respondéři“ a „nepřetrvávající respondéři“ (Case et al., 2011). Méně EPS při přijetí a během iniciačních fází léčby, spolu s kratším trváním nemoci a psychózy (DUI a DUP), kratším trváním aktuální epizody (≤ 6 měsíců), vyšším skóre PANSS a první epizodou byly popsány jako prediktivní faktory ER (Schennach-Wolff et al., 2011a). EPS a neurologické měkké znaky (neurological soft signs, NSS) snižovaly pravděpodobnost dosažení remise (Emsley et al., 2007; Emsley et al., 2006b).

Výskyt a dynamika depresivní symptomatologie a EPS by tedy mohly poukazovat na určitý endofenotyp refrakterní na momentálně dostupnou léčbu (Case et al., 2011).

Kombinace demografických, iniciačních klinických parametrů a parametrů časně po zahájení léčby by mohla napomoci zpřesnění predikce výsledku léčby a tedy klinickému rozhodování u konkrétního pacienta. Ačkoliv proběhla řada výzkumů, které testovaly různé prediktivní modely, žádný nevyústil ve stanovení klinicky využitelného algoritmu.

Studie dynamiky odpovědi na léčbu, stejně jako podrobnější testování prediktivních modelů ve spojení s ER/UR specificky u EOS doposud chybí.

2.2.4. Nežádoucí účinky

2.2.4.1. Přehled nežádoucích účinků

Při zavedení AAP do léčby bylo referováno o jejich větší bezpečnosti oproti TAP, zejména o nižším riziku EPS, což zřejmě přispělo k tomu, že jsou AAP dětem a adolescentům snáze předepisována (Varley & McClellan, 2009). Nárůst preskripce AAP není doprovázen výzkumnými důkazy o jejich bezpečnosti u této populace, zejména při dlouhodobém užívání (Almandil & Wong, 2011; Olfson, 2012).

Poměr rizik a benefitů při propuknutí psychotického onemocnění hovoří jednoznačně, uvážlivost je však nezbytná při atenuovaném klinickém obraze, výzkumy také zpochybňují nutnost dlouhodobého užívání AP (Harrow et al., 2012 & 2014).

U dětí a adolescentů jsou popisovány častější a závažnější NÚ (Correll, 2011c; Kumra et al., 2008b) a subjektivní vnímání a objektivní závažnost se u adolescentů často výrazně liší, je tedy třeba věnovat pozornost oběma oblastem (Schimmelmann et al., 2005).

Závažné, v některých případech život ohrožující NÚ antipsychotik představují extrapyramidové příznaky, nárůst hmotnosti, často doprovázený metabolickými abnormitami (hyperglykémie, hyperlipidémie), endokrinní NÚ (hyperprolaktinémie a hyper-thyroidismus), kardiovaskulární NÚ (prodloužení QTc intervalu s rizikem ventrikulárních arytmií), hepatotoxicita, hematologické NÚ (neutropenie, agranulocytóza), neurologické NÚ (EEG abnormality, epileptické záchvaty) a neuroleptický maligní syndrom (Masi & Liboni, 2011), vzácně byla popsána i rhabdomyolýza (Star et al., 2012).

2.2.4.2. Nárůst hmotnosti

Nárůst hmotnosti patří v současné době mezi hlavní NÚ u dětí a adolescentů při léčbě AAP, což je důvodem k obavám a opatrnosti. Zvýšení hmotnosti je úzce spojeno s rizikem rozvoje diabetu mellitu (DM) 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění a metabolického syndromu (Correll et al., 2009; Eapen & John, 2011). U pacientů ve věku 6-24 let léčených AAP bylo zaznamenáno 3× vyšší riziko rozvoje DM 2. typu oproti kontrolní skupině během prvního roku léčby, riziko se zvyšovalo s kumulativní dávkou a přetrvávalo až rok po vysazení medikace (Bobo et al., 2013). Nejvyšší riziko rozvoje DM 2. typu je referováno u CLO, OLA, QUE a RIS a hyperlipidemie zejména u CLO, OLA a QUE (Farver, 2014). Vzestup hmotnosti a metabolické abnormality v dětství jsou silnými prediktory obezity, metabolického syndromu, hypertenze, kardiovaskulární morbidity, spánkové apnoe, syndromu polycystických ovárií, osteoartrózy a rizika maligního onemocnění v dospělosti (Almandil & Wong, 2011; Correll, 2007; Stigler et al., 2004). Zvýšená mortalita se sníženou očekávanou dobou dožití je i u EOP spojena s kumulací dalších rizikových faktorů, jako je špatný stav výživy, nedostatek fyzické aktivity, závislost na tabáku a dalších substancích, zejména kanabinoidech, a špatná zdravotní péče (Varley & McClellan, 2009; NICE, 2013). Nárůst hmotnosti je také častou příčinou noncompliance či přerušování léčby (Fleischhacker et al., 2008). U psychiatrických

pacientů se závažnými duševními onemocněními byla zaznamenána 2-3x vyšší prevalence jak obezity, tak meta-bolického syndromu (Lambert & Newcomer, 2009) a u pacientů se schizofrenií je očekávaná doba dožití o 20% kratší oproti běžné populaci (Hennekens et al., 2005). Kardiovaskulární onemocnění jsou spojena u pacientů se schizofrenií s předčasnou smrtí 7,5x častěji než suicidium (Hennekens, 2007). Léčba AAP, zejména v časném věku, k těmto varovným hodnotám bezpochyby dále přispívá.

V populaci dětí a adolescentů poukazují výzkumy dokonce na vyšší citlivost ve srovnání s dospělými (Martinez-Ortega et al., 2013; Cohen et al., 2012; Correll et al., 2009;), tento efekt je vystupňován při první expozici. U dětí a adolescentů byl zaznamenán nárůst hmotnosti i po AAP, která jsou u dospělých považována za poměrně váhově neutrální, ačkoliv nedávná metaanalýza prokázala, že i v dospělé populaci mohou při prolongované expozici vést všechna AP, včetně TAP, k nárůstu hmotnosti (Bak et al., 2014).

Zvláště v adolescentním věku jsou vedle tělesných důsledků nezanedbatelné i důsledky psychologické. Může docházet k narušení sebevědomí, rozvoje vztahů s vrstevníky a prvními partnerskými vztahy a k prohloubení sociálního stažení (NICE, 2013; Alvarez-Jiménez, 2008; Martínez-Ortega et al., 2013).

V současné době je k dispozici pro populaci dětí a adolescentů uspokojivé množství studií o nárůstu hmotnosti a metabolických NÚ (Hrdlička & Dudová, 2015). Otevřené prospektivní a retrospektivní studie je možné v hodnocení nárůstu hmotnosti považovat za reliabilní zdroj informací a jejich výsledky jsou podobné jako v randomizovaných klinických studiích (Hrdlička & Dudová, 2015). Jiní autoři však upozorňují v nerandomizovaných studiích zejména na bias individuální preskripční preference, kdy jedním z faktorů při volbě AP může být právě hmotnost (Martínez-Ortega et al., 2011; Edlinger et al., 2009). V 6 měsíčním sledování dětí a adolescentů bez předchozí expozice AP léčených ARI, OLA, QUET a RIS měli pacienti na OLA a QUET signifikantně nižší iniciální hodnoty zBMI (hodnoty body mass indexu vztažené k věku a pohlaví) než pacienti na ARI a poté, co bylo ve výpočtech zohledněno iniciální zBMI, se nárůst hmotnosti po OLA ukázal jako nesignifikantní (Martínez-Ortega et al., 2011).

Při měření nárůstu hmotnosti u dětí a adolescentů je nutné zejména při dlouhodobém sledování vycházet ze zBMI a percentilových tabulek. Opominutí této skutečnosti je

bohužel slabinou řady studií nárůstu hmotnosti (Martínez-Ortega, 2013). Jako hranice byl navržen nárůst >5 % tělesné hmotnosti během 3 měsíců (Correll & Carlson, 2006), aktuálně je užívána hranice >7 %, nebo dokonce >10%. V delším období pak vzestup zBMI o 0,5, což zvyšuje riziko metabolického syndromu cca o 55 % (Weiss et al. 2004).

Mezi další limity studií, věnujících se nárůstu hmotnosti a dalším metabolickým NÚ, patří především 1/ krátký časový úsek, který většina z nich postihuje, 2/ malé vzorky pacientů, které mohou být důvodem nesignifikantních výsledků, 3/ diagnosticky heterogenní populace u větších studií, review a metaanalýz. U řady studií je měření nárůstu hmotnosti sekundárním cílem v rámci záznamu NÚ a data jsou často inkompletní (Martínez-Ortega, 2013).

Diagnóza a s ní spojené proměnné mohou ovlivňovat nárůst hmotnosti při léčbě AAP. U pacientů se schizofrenií mohou tyto proměnné představovat např. psychopatologie (bludy otrávení), stejně jako somatické komorbidity (metabolický syndrom v důsledku nezdravého životního stylu) a psychiatrické (abusus psychoaktivních látek – zejména cannabis), (Martínez-Ortega, 2013).

Opakovaně bylo prokázáno, že nárůst hmotnosti po AAP je signifikantně výraznější než po TAP. V metaanalýze dětí a adolescentů s EOS byl nárůst hmotnosti na TAP 1,4 kg oproti 4,5 kg při léčbě AAP (Armenteros & Davies, 2006). V 8 týdenní DB RCT byl u 50 dětí a adolescentů zaznamenán signifikantně větší nárůst po OLA (7,1±4,1 kg) oproti RIS (4,9±3,6 kg) a HAL (3,5±3,7 kg), (Sikich et al., 2004). Nárůst hmotnosti po HAL byl pomalejší (0,54 kg/týden) než po RIS (0,77 kg/tý) a OLA (0,99 kg/tý), aniž tyto rozdíly dosahovaly statistickou významnost (Sikich et al., 2004).

Signifikantně vyšší riziko nárůstu hmotnosti po AAP ve srovnání s TAP potvrdily i výsledky dalších studií v naturalistickém longitudinálním (Ratzoni et al., 2002; Gothelf et al., 2002), dvojitě zaslepeném randomizovaném (Sikich et al., 2008) i retrospektivním designu (Ebert et al., 2014). Avšak v DB RCT u 116 adolescentů léčených OLA, RIS a MOL byl sice nárůst hmotnosti po 8 týdnech výraznější na OLA a RIS oproti MOL (Sikich et al., 2008), nicméně následná měření v udržovací fázi (8.-52. týden) již neprokázala signifikantní rozdíly (Findling et al., 2010). Je tedy možné, že AAP mají vyšší iniciální nárůst hmotnosti a v dalším vývoji dochází k vyrovnání.

V delším časovém úseku bylo však zaznamenáno vyrovnání rozdílů v nárůstu hmotnosti i mezi AAP navzájem: ačkoliv po 6 měsících byl zaznamenán po OLA signifikantně vyšší nárůst hmotnosti než po RIS a QUET, po 12 a 24 měsících už tento rozdíl signifikantní nebyl (Noguera et al., 2013). V dlouhodobé perspektivě mohou však nabývat na významu faktory životního stylu, nicméně objevují se důkazy, že rapidní iniciální vzestup hmotnosti a BMI, který je po AAP ve srovnání s TAP sledován, může být z hlediska kardiovaskulárního rizika významnější (Calarge et al., 2012).

Mezi jednotlivými AAP byly zaznamenány značné rozdíly a studie přinášejí v tomto ohledu poměrně konzistentní výsledky. Ačkoliv aripiprazol, ziprasidon, či amusulpirid jsou u dospělých z hlediska nárůstu hmotnosti považovány za poměrně neutrální, nemusí totéž platit v populaci dětí a adolescentů (Ghate et al., 2013; Martinez-Ortega et al., 2013).

V review 2719 dětí a adolescentů s EOP a bipolární poruchou byl sledován následující nárůst hmotnosti: OLA 3,8 až 16,2 kg ($n = 353$), CLO 0,9 až 9,5 kg ($n = 97$), RIS 1,9 až 7,2 kg ($n = 571$), QUET 2,3 až 6,1 kg ($n = 133$) a ARI 0 až 4,4 kg ($n = 451$), (Fraguas et al., 2011). Velmi podobné jsou i výsledky review a metaanalýza krátkodobých kontrolovaných studií 4015 pediatrických pacientů s různými psychiatrickými diagnózami: OLA $3,99 \pm 0,42$ kg, CLO $2,38 \pm 1,13$ kg, RIS $2,02 \pm 0,32$ kg, QUE $1,74 \pm 0,38$ kg a ARI $0,89 \pm 0,32$ kg (Cohen et al., 2012). Narušení glukózového metabolismu bylo zaznamenáno po RIS a OLA, zvýšení hladin cholesterolu po QUE a OLA a triglyceridů po OLA a QUE. Podobné výsledky popisují i další systematická review a metaanalýzy (Pringsheim et al., 2011a; Maayan & Correll, 2011; De Hert et al., 2011). Studie shodně referují nejrizikovější metabolický profil pro OLA (Fraguas et al., 2008b & 2011; Sikich et al., 2008; Castro-Fornieles et al., 2008) a nejmenší riziko pro ARI, což potvrdila i metaanalýza 21 randomizovaných kontrolovaných studií s celkovým počtem 2 455 pedopsychiatrických pacientů s různými diagnózami, kdy po OLA byl nárůst hmotnosti 3,45 kg, po RIS 1,77 kg a po ARI 0,94 kg (Almadil et al., 2013).

Ve studii TEOSS, která srovnávala v 8 týdenním DB RCT designu OLA, RIS a MOL, byla léčba skupiny na OLA předčasně ukončena z důvodu nárůstu hmotnosti ($6,1 \pm 3,6$ kg), (McClellan et al., 2007). U dětí a adolescentů vedl OLA při dlouhodobém podávání k extrémnímu nárůstu hmotnosti, který přesahoval hodnoty referované u dospělých (Fleischhacker et al., 2008; Kryzhanovskaya et al., 2012) a byl spojen se zvýšenou chutí k jídlu

(Gothelf et al., 2002). U 32 adolescentů s FEP ve věku $16 \pm 1,25$ let byl nárůst hmotnosti za 6 měsíců na OLA 15,5 kg oproti 5,5 kg na QUE (Arango et al., 2009).

U OLA byla prokázána souvislost nárůstu BMI s interindividuální variabilitou sérových koncentrací (Bachmann et al., 2008a), vztah mezi sérovými koncentracemi a metabolickými změnami je pravděpodobný i pro CLO, pro RIS jsou data kontroverzní (Simon et al., 2009).

V důsledku vysokého metabolického rizika není u pediatrické populace OLA doporučován jako lék první volby (McClellan & Stock, 2013).

U RIS byl ve studii 257 adolescentů s EOS signifikantně větší nárůst hmotnosti při vyšším dávkovacím režimu (1,5-6,0 mg/die) oproti nižším, pseudoplacebovým dávkám (0,15-0,6 mg/die), hodnoty činily $3,2 \pm 3,5$ versus $1,7 \pm 3,3$ kg (Haas et al., 2009b), tato souvislost však v souboru dětí a adolescentů s akutní mánií prokázána nebyla (Haas et al., 2009c) a zůstává nejasná (Martínez-Ortega et al., 2013).

Ačkoliv po ARI je referována u EOP nejnižší incidence nárůstu hmotnosti oproti ostatním AAP (Doey, 2012), studie u diagnosticky různých pedopsychiatrických populací přináší rozdílné výsledky (Martínez-Ortega et al., 2013). Na rozdíl od OLA nebyla prokázána souvislost sérových koncentrací s nárůstem BMI (Bachmann et al., 2008b) a na rozdíl od DBRCT u EOS (Findling et al., 2008) nebyl v DB RCT dětí a adolescentů s bipolární poruchou nalezen signifikantní rozdíl v dávce 10 ani 30 mg/die oproti PLA (Findling et al., 2009).

Signifikantní nárůst hmotnosti nebyl v léčbě adolescentních pacientů s psychotickým onemocněním sledován u ZIP, nicméně tato studie byla předčasně ukončena z důvodu absence účinku (Findling et al., 2013).

Zvýšená citlivost pediatrické populace k metabolickým NÚ AAP se zdá být dále vystupňována v rámci první expozice, při níž může dojít k výraznému nárůstu hmotnosti po všech AAP (Panagiotopoulos et al., 2009; Correll, 2005). V nerandomizované 3 měsíční studii smíšené populace 205 dětí léčených poprvé AAP (Correll et al., 2009) byl nárůst hmotnosti 8,5 kg na OLA, 6,1 kg na QUE, 5,3 kg na RIS a 4,4 kg na ARI ve srovnání s 0,2 kg v kontrolní skupině. Ve skupině 49 dětí a adolescentů s EOS bez předchozí expozice léčených RIS, OLA a QUE byly nalezeny po 7 měsících u třetiny souboru metabolické abnormality, aniž byla prokázána závislost na dávce (O'Donoghue et al., 2014). První expozice ale může částečně

také vysvětlovat, proč je u dětí a adolescentů zaznamenáván větší nárůst hmotnosti, neboť u dospělých je větší pravděpodobnost předchozí expozice, která může být významnějším faktorem než věk (Correll et al., 2009). Ve studii, srovnávající dospělé a adolescentní pacienty bez předchozí expozice, skutečně nebyl zjištěn signifikantní rozdíl (Roy et al., 2010). Jednalo se však o malou studii (n=85), proto je při vyvozování závěrů nutná opatrnost. Souvislosti mezi první expozicí, věkem a metabolickými NÚ vyžadují další zkoumání, a to zejména s ohledem na možnost individualizovaných intervencí pro pacienty s různými charakteristikami z hlediska predisponujících faktorů a onemocnění.

Zajímavá jsou zjištění o dynamice nárůstu hmotnosti. Z dostupných výsledků vyplývá, že nárůst hmotnosti je nejvýraznější během prvních 3 měsíců a poté buďto následuje plateau, nebo významné zpomalení (Hrdlička & Dudová, 2015). Ačkoliv v čase nárůst hmotnosti stagnuje, přetrvává často zvýšená, riziková hmotnost (kumulativní nárůst hmotnosti) a s ní spojená rizika do dospělosti (Findling et al., 2010; Calarge et al., 2012). Dlouhodobých studií je však nedostatek, problémem je přerušování léčby, často právě z důvodu nárůstu hmotnosti, což výsledky jejich výsledky zkresluje (selekční bias), (Martínez-Ortega et al., 2013). Objevují se však i důkazy, že nárůst hmotnosti i metabolické změny mohou být procesem reverzibilním (Lindsay et al., 2004; Calarge et al., 2014, Fedorowicz & Fombonne, 2005).

Z hlediska nástupu účinku nebyla mezi nárůstem hmotnosti a časnou a pozdější (ER a UR) odpovědí na léčbu prokázána souvislost (Stauffer et al., 2011a; Stentebjerg-Olesen et al., 2013).

Oba faktory, zvýšená citlivost při první expozici i dynamika nárůstu hmotnosti podtrhují význam prevence i časných intervencí při nasazování AAP. Ačkoliv jsou k dispozici kromě důkazů o metabolických NÚ i doporučené postupy pro jejich monitorování (Pringsheim et al., 2011b; Correll, 2008), monitorovací strategie pedopsychiatrů jsou značně nekonzistentní (Rodday et al., 2015).

Patogeneze nárůstu hmotnosti po AAP není zcela objasněna. Předpokládá se působení AP na histaminové H1 receptory a serotoninové receptory 5-HT_{2c}, čímž je přímo stimulována chuť k jídlu. Tomu odpovídá, že k nárůstu hmotnosti dochází zejména po AP typu MARTA (multireceptorový agonisté) – CLO, QUET, OLA, méně pak HAL, RIS a benza-

midech a také parciální agonisté (ARI) mají nižší riziko rozvoje metabolických NÚ (Svačina, 2004, s. 89), předpokládá se však podíl i dalších neurotransmitterových systémů.

Vysoký vzestup hmotnosti po léčbě AAP je především velmi individuální, zřejmě v souvislosti s genetickou výbavou (Masi & Liboni 2011; Svačina, 2004 s. 87). V současné době nejsou k dispozici uspokojivá data, která by umožnila identifikovat fenotypy se sklonem k nárůstu hmotnosti na jednotlivých preparátech. Genetické a sociodemografické faktory zůstávají nejasné, neboť studie přinášejí nekonzistentní výsledky, navíc studie genetických faktorů byly provedeny převážně u dospělých pacientů (Martínez-Ortega et al., 2013). Pro podíl genetických faktorů svědčí pozitivní korelace s hmotností a BMI rodičů. Tato souvislost byla prokázána jak u dospělých pacientů (Gebhardt et al., 2009), tak u dětí a adolescentů (Ratzoni et al., 2002). Významný genetický podíl prokazují i studie monozygotních dvojčat a sourozenců (Gebhardt et al., 2010; Theisen et al., 2005). Genetické studie popisují polymorfismus některých genů receptorů zejm. 5-HT_{2c} a promotorů transportérů serotoninu i některých hormonů jako leptinu, adiponectinu nebo melanocortinu (např. Reynolds et al., 2002; Calarge et al., 2009; Malhotra et al., 2012). U leptinu byla prokázána geneticky podmíněná snížená senzitivita tkáňových receptorů, tedy zvýšené hladiny leptinu by mohly být spíše důsledkem narušení zpětné vazby než důvodem nárůstu hmotnosti (Martin et al., 2004).

Ze sociodemografických faktorů byly studovány především pohlaví, věk a rasová příslušnost, výsledky však také nenabízejí konzistentní obraz. Ženy mohou být k nárůstu hmotnosti sociálně a emocionálně citlivější a u žen s metabolickým syndromem v dětství byla popsána vyšší incidence depresivního syndromu v dospělosti (Pulkki-Raback et al., 2009). Ve skupině adolescentních pacientů se schizofrenií bylo popsáno u dívek horší fyzické fungování, zatímco u chlapců horší hodnocení vlastního těla a větší chuť k jídlu (Bachmann et al., 2012).

V praxi je při nasazování AP nezbytné zvážit riziko nárůstu hmotnosti u konkrétního pacienta, provádět pravidelné monitorování, zásadní je proaktivní prevence (Correll & Carlson, 2006). Preskripci další medikace k potlačení NÚ je vhodné se u pedopsychiatrické populace vyhnout (Almandil et al., 2013). Jako první by měla být zvážena změna AP, druhou možností jsou metformin či topiramát (Martínez-Ortega et al., 2013). Zatímco u dospělých

byl vyšší účinek při kombinaci metforminu se změnou životního stylu (Wu et al., 2008), u dětí a adolescentů přinesly studie nekonzistentní výsledky a pro topiramát jsou důkazy o účinnosti u dětí s BD a s onemocněními autistického spektra, nikoliv pro populaci EOP (Martínez-Ortega et al., 2013).

2.2.4.3. Extrapyramidové příznaky

Extrapyramidové nežádoucí účinky AP je třeba chápat v kontextu klinického obrazu schizofrenie. Ve světle současných poznatků o AIM nejsou AP nahlížena jako příčina EPS, ale spíše jako faktor, který k těmto projevům přispívá, respektive je demaskuje (Peralta & Cuesta, 2011).

U dětí a adolescentů je popisována větší senzitivita k rozvoji EPS a častější výskyt oproti dospělým, což je ještě vystupňováno v případě mentální retardace nebo poškození CNS a v případě první expozice AP (Masi & Liboni, 2011; Kumra et al., 1998). V souboru 93 pacientů s EOS (průměrný věk $19,6 \pm 2,2$ let) léčených AAP (81,7%), TAP (10,8%) a kombinací AAP a TAP (7,5%) byl výskyt EPS 40% (parkinsonismus 25,8%, akatizie 11,8%, tardivní dyskineze 11,8% při použití mírných kritérií), (Gebhardt et al., 2006).

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 (např. Peluso et al., 2012). Ve studii Sikich a kolegů (2004) byl výskyt EPS signifikantně vyšší na HAL ve srovnání s OLA i RIS, anticholinergní medikace byla ve všech skupinách administrována u >50% pacientů, nejvíce na HAL (67%). Podobné výsledky přineslo prospektivní otevřené sledování (RIS 23,6%, OLA 11,8% a HAL 57,2% EPS). Při léčbě molindonem byly referovány častější akatizie (Sikich et al., 2008), avšak ani v dlouhodobém sledování nebyly mezi léčebnými skupinami (RIS, OLA, MOL) signifikantní rozdíly (Findling et al., 2010). Armenteros & Davies (2006) referují stejný výskyt EPS na TAP a AAP (57,4% vs. 56,5%), k čemuž mohly přispět vysoké dávky zejména RIS, které byly v době studií, z nichž metaanalýza vycházela, obvyklé.

S rozšířením AAP byl referován snížený výskyt zejména tardivních dyskinez (TD), které jsou nejvíce zatěžující (Correll & Kane, 2007; Correll & Schenk, 2008). Avšak oproti původním očekáváním jsou zvláště některá AAP spojena s častými EPS.

V závislosti na použitém AAP, designu studií, populaci a metodologii referovaný výskyt u dětí a adolescentů značně kolísá (Fraguas et al., 2011). Cochrane review (Kumar et al., 2013) uvádí u adolescentů s EOP medikovaných AAP výskyt EPS 22%, v metaanalýze Pringsheim a kolegů (2011a) 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. Metaanalýza krátkodobých studií Cohena et al. (2011) popisuje u smíšené pedopsychiatrické populace (n=4015, délka studií 3-12 týdnů) častý výskyt EPS, nejvíce při léčbě ZIP (OR 20,56; 95% CI 3,53-68,94), dále OLA (OR 6,36, 95% CI 2,43-13,84), ARI (OR 3,79; 95% CI 2,17-6,17) a RIS (OR 3,71, 95% CI 2,18-6,02), u risperidonu se riziko zvyšovalo s dávkou.

V naturalistické 12 týdnenní prospektivní studii (n=342, průměrný věk 13,6±3,5 let, 65,8% bez předchozí léčby AP) mapující EPS při léčbě ARI, OLA, QUE, RIS, ZIP nebyl prokázán vyšší výskyt EPS oproti dospělým (Carbon et al., 2015). Nicméně kromě diagnosticky heterogenní populace léčené ambulantně i za hospitalizace (EO-SSD, poruchy nálady, poruchy chování a poruchy autistického spektra) byla také pomalá titrace AAP. Parkinsonismus se vyskytoval celkově u 15,2%, nejnižší na QUE (1,5%) a nejvyšší na ARI (27,7%), příznaky byly mírné a přerušeni léčby z tohoto důvodu bylo nízké (3,3%). Dyskinese se vyskytovaly celkem u 8,3%, nejnižší na RIS 4,4%, nejvyšší u ZIP 26,6%. Kumulativní výskyt akatizie byl 4,83% a nebyl prokázán vztah k dávce. Medikamentózně indukovaný parkinsonismus souvisel u všech AAP kromě ARI s vyšší dávkou, vyšším věkem a horším iniciálním fungováním. Vztah dávky a dyskinesí byl prokázán pouze u RIS. Další psychotropní medikace, která byla administrována u 69% souboru, zvyšovala výskyt tremoru a dyskinesí.

Výskyt EPS u RIS je přirovnáván k výskytu u TAP (Kumar et al., 2013; Adrizzone et al., 2010), opakovaně byla potvrzena vazba na dávku. V pseudoPLA kontrolované studii byl výskyt EPS 10% při dávce $\leq 0,6$ mg/die vs. 33% při dávce 1,5-6mg/die (antiparkinsonika 38 % vs. 56%), (Haas et al., 2009b), stejně tak v PLA kontrolované studii byly EPS 33% při dávkách 1-3 mg/die, 39% při 4-6 mg/die a 15% u PLA. Výskyt dystonií byl však zaznamenán i při pseudoPLA dávkách (Haas et al., 2009b), se zvyšující se dávkou se riziko zvyšuje, což je nutné zohlednit při titraci. Rozdíly v závislosti na dávce nebyly potvrzeny pro QUE (12,3% při 400 mg/die vs. 13,5% při 800mg/die a 5,3% na PLA), (Findling et al., 2012). Příznivý profil pro QUE potvrzují další studie (Castro-Fornieles et al., 2008; McConville, 2003). Ve srovnání s QUE byl zaznamenán u OLA častější výskyt EPS, rozdíl však nebyl signifikantní (Arango et al.,

2009), ve srovnání s RIS byl dokonce referován pro OLA podobný výskyt (58,3% na OLA vs. 51,5% při RIS), jednalo se však o malý soubor a průměrné dávky RIS byly nízké ($1,62 \pm 1,02$ mg/die), (Mozes et al., 2006). V PLA kontrolované studii nebyl výskyt EPS po OLA signifikantně vyšší oproti PLA, signifikantní nebyl rozdíl ani v anticholinergní léčbě (Kryzhanovskaya et al., 2009). Při změně z TAP na OLA bylo popsáno dokonce zlepšení EPS (Alfaro et al., 2002). PLA kontrolované studii byly EPS v léčbě ZIP 11%, pro ZIP však nebyla u EOS prokázána účinnost (Findling et al., 2008).

Výskyt EPS je ovlivněn iniciační dávkou a titrační strategií, v registrovaných studiích může být zkreslen i hojným užíváním anticholinergní medikace, zejména u studií s fixní dávkou a rychlou titrací (Carbon et al., 2015). Např. ve studii Haas et al. (2009a) byl výskyt EPS nižší oproti studii Carbona et al. (2015), ale užívání anticholinergní medikace bylo až 10× vyšší. Vyšší užívání anticholinergik bylo i ve studii TEOSS (Sikich et al., 2008), zde byl i přesto vysoký výskyt EPS (přes 20% u RIS i OLA), což mohlo souviset s rychlejší titrací.

EPS v časně fázi léčby může mít vliv na řadu parametrů výsledku léčby. Byly prokázány souvislosti parkinsonismu s deficitem v pracovní paměti u dospělých pacientů s SSD (Potvin et al., 2015), s nonadherencí (Kane, 2011) a s horší odpovědí na léčbu (např. Chatterjee et al., 1995), což bylo potvrzeno i u adolescentů (Stentebjerg-Olesen et al., 2013).

EPS je možné využít také jako jeden z prediktorů odpovědi na léčbu. Ve studii Stentebjerg-Olesen a kolegů (2013) se u signifikantně většího počtu pacientů ve skupině ENR (early non-responders) rozvinuly EPS oproti pacientům s časnou odpovědí (ER). EPS byly v každém čase měření (4, 8 a 12 týdnů) asociovány s ENR a tento výsledek byl nezávislý na absenci předchozí léčby AP i na chlorpromazinovém ekvivalentu dávek AP. Stejně byl prokázán vztah EPS k ENR a k UNR u pacientů s FEP. U obou skupin, ER i ENR, byly zaznamenány časně parkinsonské EPS, u respondérů došlo v posledních 6 týdnech ke zlepšení, které u nonrespondérů pozorováno nebylo (Stauffer et al., 2011a). U pacientů s chronickou schizofrenií se taková souvislost neprokázala (Kinson et al., 2010b). AIM i EPS představují dobře klinicky zachytitelný a využitelný marker ENR i UNR v časně fázi léčby a téma vyžaduje další výzkum, aby mohl být tento parametr zapracován do algoritmů léčby. Vztah akatizie k odpovědi na léčbu prokázán nebyl, což může souviset s převahou zapojení nor-adrenergního neurotransmitterového systému (Wilbur et al., 1988).

Byla popsána souvislost mezi časnými EPS a pozdějším rozvojem TD (Tenback et al., 2006) a spojení TD s menší účinností a horším výsledkem léčby (Ascher-Svanum et al., 2008b). Ve studii 93 adolescentních pacientů ($19,6 \pm 2,2$ roky) byly zjištěny souvislosti negativní symptomatologie a anergie s rozvojem TD (významnost na úrovni trendu) a signifikantní korelace s parkinsonským syndromem, zatímco výskyt akatizie koreloval signifikantně s hostilním chováním a paranoidním nastavením (Gebhardt et al., 2008).

Premorbidní deteriorace, deficitní syndrom a neuromotorické abnormality by mohly představovat triádu se společným neurobiologickým podkladem, což odpovídá neurovývojovému modelu s postižením bazálních ganglií (Peralta et al., 2014). Deficitní forma schizofrenie může představovat podskupinu s časným začátkem a špatné premorbidní fungování je zde možná spíše nutné považovat za nástup onemocnění nebo stav UHR (Peralta et al., 2014). Vzhledem k důkazům, že vystupňování rozvoje negativních symptomů lze v časně fázi ovlivnit (např. Melle et al., 2008), jsou tyto souvislosti klinicky vysoce relevantní.

VÝZKUM

3. CÍLE A HYPOTÉZY

Poznatky o klinických charakteristikách, léčbě a jejích nežádoucích účincích u schizofrenních onemocnění s časným začátkem (EO-SSD) zůstávají i přes nárůst studií v posledních letech limitované. U prospektivních studií jsou problémem zejména malé velikosti souborů, smíšené populace pacientů, zahrnující někdy i afektivní psychotická onemocnění (bipolární poruchu a depresi s psychotickými příznaky), u DB RCT je to pak bias výběru – vyloučení polymorbidních a často, zejména v případě kontroly placebem, i závažně nemocných pacientů.

Retrospektivní studie 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 zaujímají až 3. úroveň, jejich nespornou výhodou je, že odrážejí reálnou klinickou praxi a mohou tak přinést novou perspektivu či být zdrojem významných doplňujících informací. Proto někteří autoři považují retrospektivní studie za stejně důležité jako prospektivní, kontrolované studie (Akkaya et al., 2007).

Předchozí retrospektivní studie na Dětské psychiatrické klinice (DPK) FN Motol zkoumala účinnost a snášenlivost risperidonu v léčbě EO-SSD u kohorty pacientů léčených za období 5 let (Hrdlička & Dudová, 2007). Na souboru 47 pacientů prokázala účinnost risperidonu v léčbě EO-SSD srovnatelnou s výsledky studií v retrospektivním designu u dospělých pacientů, avšak potvrdila také zvýšenou citlivost populace adolescentů k nežádoucím účinkům. Jako hlavní nežádoucí účinky (NÚ) byly popsány nárůst hmotnosti a extrapyramidové symptomy (EPS).

V návaznosti na předchozí studii jsme se z výše uvedených důvodů rozhodli přispět ke stávajícím poznatkům o EO-SSD další studií v retrospektivním designu, ovšem mapující podstatně delší časový úsek 11 let a širší škálu antipsychotik (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.

Na základě dostupné literatury jsme očekávali, že studie umožní zachycení specifických charakteristik v prodromálním a premorbidním období a v psychopatologii během akutní fáze onemocnění (Joa et al., 2009; Schimmelmann et al., 2007; Matheson et al., 2013; Russell 1994; McClellan et al., 2003; Stentebjerg-Olesen et al., 2016; Díaz-Caneja et al., 2015). V porovnání AP z hlediska nástupu účinku a efektivity léčby jsme předpokládali srovnatelnou účinnost jednotlivých preparátů (viz tab. č. 1), přičemž ale v porovnání typických (TAP) a atypických antipsychotik (AAP) referují některé studie srovnatelnou či lepší účinnost TAP (Armenteros & Davies, 2006; Kumar et al., 2013) a ve srovnání se studii u dospělých bylo možné očekávat u pacientů s EO-SSD obdobné či horší výsledky léčby (Hrdlička & Dudová, 2007; Schimmelmann et al., 2007; Kasper et al., 2001). Zajímaly nás ty charakteristiky souboru, které k takovému výsledku přispěly, tedy potenciální prediktory výsledku léčby. Naopak bylo možné očekávat u pacientů s EO-SSD horší profil z hlediska výskytu nežádoucích účinků oproti dospělé populaci a rozdíly v porovnání TAP a AAP i mezi jednotlivými preparáty (Kumar et al., 2013; Fraguas et al., 2011; Fleischhacker et al., 2007; Armenteros & Davies 2006; Sikich et al., 2004 & 2008).

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.

4. METODA VÝZKUMU

4.1. Postup a design studie

Byla provedena retrospektivní studie pacientů hospitalizovaných v letech 1997-2007 na DPK FN Motol pro schizofrenní onemocnění a léčených vybranými AAP (risperidon, olanzapin, ziprasidon, clozapin) a TAP (haloperidol, perfenazin, sulpirid). Zařazení AP do studie se odvíjelo od počtu léčebných událostí pro daný lék. 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; Wu et al., 2006), ačkoliv někteří autoři vyjadřují opačný názor (např. Gerlach & Peacock, 1995).

Pacienti byli při přijetí podrobeni dvouhodinovému diagnostickému vyšetření dětským psychiatrem. Diagnózy byly stanoveny ošetřujícím dětským psychiatrem dle kritérií ICD-10 (Světová zdravotnická organizace, 1992) na základě interview s jedním či oběma rodiči a dítětem a po vyhodnocení všech dostupných zpráv a předchozích vyšetření (škola, PPP, SPC, psychologické vyšetření, předchozí psychiatrická vyšetření). V procesu stanovení diagnózy nebyly využity žádné strukturované vyšetřovací metody.

U pacientů mladších 15 let v případě risperidonu (RIS) a u všech pacientů v případě olanzapinu (OLA), ziprasidonu (ZIP), quetiapinu (QUE) a clozapinu (CLO) byl z důvodu off-label užití AP před nasazením získán informovaný souhlas zákonného zástupce. Haloperidol (HAL), perfenazin (PER) a sulpirid (SUL) byly pro pedopsychiatrickou populaci schváleny, proto nebyly informované souhlasy u těchto léků třeba.

Na základě záznamů v dokumentaci byla zjištěna diagnóza, vybraná anamnestická data včetně premorbidního vývoje, prodromálního stádia, komorbidit a předchozí léčby, údaje o nynějším onemocnění a stavu při přijetí, typu a dávkách nasazené AP medikace. Dále bylo na základě lékařských záznamů vyhodnoceno první zlepšení a účinnost AP medikace a byly zjištěny údaje o adjuvantní farmakoterapii, hmotnosti při zahájení a v průběhu léčby, o výskytu EPS a jejich léčbě, jiných závažných NÚ medikace, důvodech vysazení či změny medikace a o délce hospitalizace.

Sběr dat byl strukturován dle předem připravených výzkumných protokolů s definicemi jednotlivých položek a operacionalizací položek v případě využití hodnotících škál (hodnocení efektivity léčby).

Jako předchozí léčba AP bylo zaznamenáno podávání AP navazující bezprostředně na přijetí k indexové hospitalizaci, pokud bylo podáno nejméně ve 4 dávkách. Stejné kritérium bylo použito pro záznam léčebného pokusu během hospitalizace.

Farmakorezistence byla pro účely studie definována jako nedostatečný účinek dvou léčebných pokusů antipsychotikem podávaným v dostatečné dávce nejméně po dobu 3 týdnů.

4.1.1. Premorbidní vývoj, prodromální stádium a psychopatologický obraz

Pro vyhodnocení nespecifické symptomatologie byly a priori definovány následující kategorie: sociální stažení, změny nálady, změny chování, změny cyklu spánku a bdění, zhoršení školních výsledků, OC symptomy, sebepoškozování a jiné. Pro vyhodnocení byla použita vstupní dokumentace a vyšetření při přijetí. Při první epizodě byl dále vyhodnocen typ začátku onemocnění – akutní začátek byl definován jako začátek nejdéle 1 měsíc před přijetím.

Psychopatologický obraz byl hodnocen na základě lékařských záznamů o nynějším onemocnění a status praesens psychicus při vstupním vyšetření na začátku každé hospitalizace. Bylo sledováno následujících 8 kategorií: bludy (systematizované či nesystematizované), halucinace (sluchové, zrakové, čichové, tělové, chuťové a intrapsychické), katatonní příznaky, hebefrenní či dezorganizované příznaky, obsedantně kompulzivní příznaky, negativní symptomatologie, depresivní symptomy, manické či hypomanické symptomy.

4.1.2. První zlepšení

První zlepšení bylo ve shodě s metodologií etablovanou pro retrospektivní studie vyhodnocováno jako počet dnů léčby, předcházejících prvnímu záznamu o pacientově zlepšení v dokumentaci.

4.1.3. Účinnost léčby antipsychotiky

Pro vyhodnocení účinnosti léčby byla na základě lékařských záznamů v dokumentaci použita škála globálního klinického dojmu (Clinical Global Impression, CGI; Guy, 1976). Tato škála je užívána u dospělé i dětské psychiatrické populace a vykazuje senzitivitu k zachycení změn při léčbě. CGI-1 (závažnost stavu) se 7 položkami (1=zdráv, 7=extrémně závažně

nemocen) a CGI-2 (zlepšení stavu), taktéž se 7 položkami (1=velmi výrazně zlepšen, 7=velmi výrazně zhoršen), jednotlivé položky CGI-1 i CGI-2 byly pro účely studie operacionalizovány. 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 u léčebných pokusů trvajících nejméně 3 týdny, tedy dle dostupnosti měření po 3 nebo 6 týdnech léčby. Časový úsek 3 týdnů byl zvolen v souladu se současnými poznatky o nástupu účinku AP (Stentebjerg-Olesen et al., 2013 & 2015).

Odpověď na léčbu byla hodnocena ve dvou kategoriích (response /nonresponse) vždy na konci daného léčebného pokusu (změna medikace nebo propuštění), nejdříve však po 3 týdnech léčby. Response byla definována prostřednictvím změny stavu (CGI-2 skóre ≥ 3 byly hodnoceny jako nonresponse, skóre ≤ 2 jako response).

Vyhodnocení prováděl jeden nezávislý posuzovatel, který nebyl ošetřujícím lékařem u žádného z pacientů v souboru a nebyl z technických důvodů zaslepen vůči medikaci.

4.1.4. Nežádoucí účinky – nárůst hmotnosti a extrapyramidové příznaky

Hmotnost je u pacientů hospitalizovaných na DPK FN Motol monitorována rutinně v týdenních intervalech za standardizovaných podmínek (měření ve stejnou denní dobu ve spodním prádle). Měření byla prováděna na elektronických vahách dvou typů (Tonava TH 200 vyrobená v ČR a Tanita BWB-600 vyrobená v Japonsku), přesnost měření je u obou přístrojů $\pm 0,1$ kg, váhy jsou pravidelně kalibrovány. Ve studii byla hmotnost vyhodnocována před zahájením léčby a po 1, 3 a 6 týdnech léčby. Vzhledem k retrospektivnímu designu se týdenní intervaly měření hmotnosti vždy neshodovaly se dnem zahájení terapie AP. Proto byl jako akceptovatelná odchylka stanoven interval 3 dnů. Tato odchylka mohla ovlivnit výsledky zejména po 1. týdnu. Za účelem kontroly této proměnné byl proto zaznamenán také rozptyl měření v týdnu 0 a 1.

EPS byly vyhodnoceny na základě lékařských záznamů v dokumentaci pro každou léčebnou událost po celou dobu léčby daným AP. Byl hodnocen typ EPS (parkinsonismus, akatizie, akutní dystonie), týden, v němž se EPS objevily a jejich léčba.

Stejným způsobem byly vyhodnoceny závažné nežádoucí účinky medikace.

4.2. Soubor

Pro zařazení do studie byla definována následující vstupní kritéria: 1/ diagnóza schizofrenního onemocnění F20-F29; 2/ dostatečná kvalita dokumentace umožňující získání potřebných údajů; 3/ zahájení léčebného pokusu s daným AP po přijetí k hospitalizaci na DPK (tj. léčebná událost zahrnující medikaci, která nebyla užívána před přijetím k indexové hospitalizaci); 4/ v analýze účinnosti AP a nárůstu hmotnosti byla zahrnuta pouze první léčebná událost, s výjimkou CLO ve studii nárůstu hmotnosti. 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 CLO ze čtvrtého kritéria vyjmut. Do analýzy účinnosti medikace clozapin zahrnut nebyl, a to z důvodu množství současně působících faktorů (adjuvantní medikace, různá pořadí, v nichž byl CLO nasazen). Tyto léčebné události byly zpracovány pouze deskriptivně v rámci skupiny farmakorezistentních pacientů.

4.3. 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.

4.3.1. První zlepšení

Pro analýzu rozdílů v prvním zlepšení mezi skupinami léčenými AAP a TAP a mezi jednotlivými léky byl použit T-test a univariální ANOVA.

4.3.2. Účinnost léčby a prediktory účinnosti

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 počtu léčebných pokusů u jednotlivých diagnostických typů byl použit lineární model se smíšenými efekty, kde jako náhodný efekt byl uvažován pacient. Pro analýzu délky hospitalizace u jednotlivých diagnostických typů byl použit Kruskal-Wallisův test. Post-hoc párová srovnání mezi jednotlivými diagnostickými typy byla provedena Wilcoxonovým testem s p-hodnotami upravenými na mnohonásobná porovnání Holmovou metodou.

4.3.3. Nežádoucí účinky - nárůst hmotnosti a extrapyramidové příznaky

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. Za účelem posouzení potenciálního vlivu časové odchylky v měření hmotnosti při zahájení léčby a v týdnu 1 na výsledky byla provedena Pearsonova korelační analýza.

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.

5. VÝSLEDKY

5.1. Charakteristika souboru

V období 1997–2007 bylo identifikováno celkem 173 pacientů (85 chlapců a 88 dívek) léčených na DPK pro schizofrenní poruchu. Průměrný věk při vstupu do studie činil $15,8 \pm 1,61$ let (rozmezí 8,6–18,8 let). Dvacet sedm pacientů bylo ve sledovaném období hospitalizováno na DPK z důvodu relapsu opakovaně, celkový počet indexových hospitalizací činil 203 a celkový počet zahájených léčebných událostí 297, z toho měřitelných bylo 274 léčebných událostí. U šesti pacientů bylo možné vyhodnotit pouze vstupní údaje, z toho 5 pacientů bylo přeloženo do jiného zařízení a léčebný pokus byl kratší než týden, jeden pacient byl vyřazen z důvodu podávání risperidonu v depotní formě. U zbylých pacientů nebylo možné vyhodnotit 17 léčebných událostí, a to z důvodu léčby kratší 1 týden (akutní EPS 12×, zhoršení stavu 2×, předčasná dimise na revers 2×) a jeden pacient byl medikován v rámci klinické studie RIS-USA. Přehled klinických a léčebných charakteristik souboru je uveden v tabulce č. 3. Přehled účastníků jednotlivých studií znázorňuje graf č. 1.

Tabulka č. 3: Charakteristiky souboru

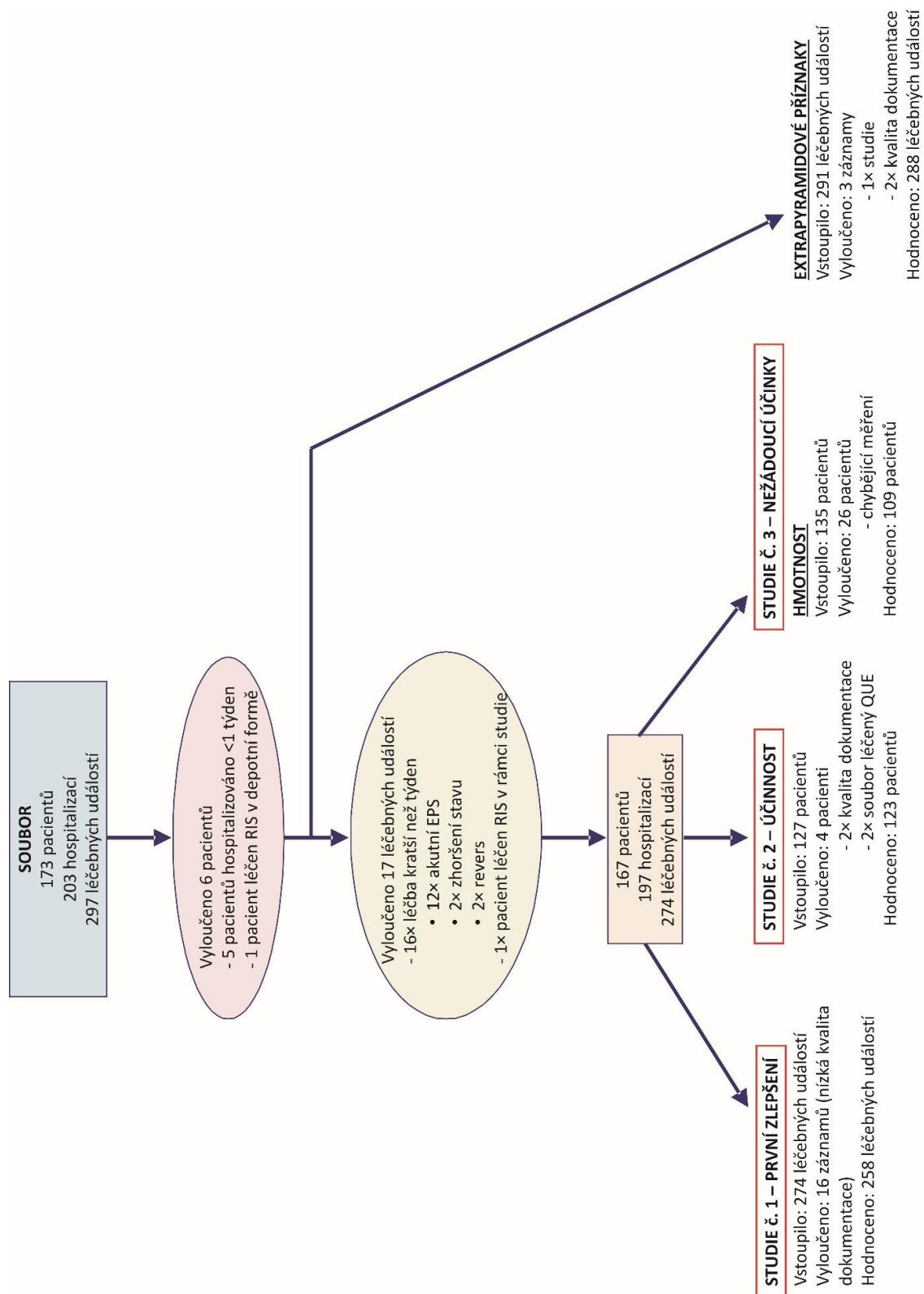
DESKRIPTIVNÍ CHARAKTERISTIKY	N (%), není-li uvedeno jinak
Počet pacientů	173
- chlapců	85 (49%)
- dívek	88 (51%)
Průměrný věk	15,8±1,61 let
Počet hospitalizací	203
- první epizoda	135 (66,5%)
- relaps	68 (33,5%)
Diagnózy:	
- schizofrenie	97 (47,8%)
- schizotypní porucha	6 (3,0%)
- akutní/přechodní psychotické 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%)
Typ začátku onemocnění – hodnotitelné záznamy	153 (88%)
- akutní	59 (38,56%)
- plíživý	94 (61,44%)
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
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
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	
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%)	
Kombinace s jiným AP	22 (8%)
Zkřížená výměna	28 (10%)
Farmakorezistentní pacienti	23 (13,2%)
- léčebných událostí	33 (12%)
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

5.1.1. Klinické charakteristiky

U 135 pacientů (66,5%) se jednalo o první epizodu onemocnění a 68 hospitalizací (33,5%) bylo z důvodu relapsu.

Jednotlivé diagnózy při přijetí k hospitalizaci byly zastoupeny v souboru následovně: schizofrenie 97 pacientů (47,8%), schizotypní porucha 6 pacientů (3,0%), akutní a přechodné psychotické poruchy 65 pacientů (32,0%), schizoafektivní poruchy 34 pacientů (16,7%), jeden pacient (0,5%) měl diagnózu jiné neorganické psychotické poruchy.

U 86 pacientů (49,7%) byly popsány anamnesticky či aktuálně psychiatrická komorbidní onemocnění, u některých pacientů byly komorbidity vícečetné. Zastoupení bylo následující: závislosti 21 pacientů (12,1%), z toho 10 pacientů (5,8%) s abusem cannabis; poruchy nálady 2 pacienti (1,2%); neurotické poruchy 7 pacientů (4,0%), z toho 4 pro OCD (2,3%); poruchy příjmu potravy 6 pacientů (3,5%); 15 pacientů (8,7%) poruchy osobnosti, resp. dysharmonický vývoj osobnosti; specifické vývojové poruchy řeči a jazyka 12 pacientů (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 pacientů (8,7%).

Somatická diagnóza byla zaznamenána u 99 pacientů (57,2%), zejména byl v souboru vysoký výskyt imunologických a endokrinních onemocnění: alergie (n=34, 19,7%), asthma bronchiale (n=8, 4,6%), atopická dermatitida (n=8, 4,6%) a hypotyreóza (n=8, 4,6%). Z neurologicky významných somatických diagnóz bylo u 14 pacientů (8,1%) v anamnéze commotio cerebri, u 5 pacientů (2,9%) nějaký typ záchvatového onemocnění a u 5 pacientů (2,9%) febrilní křeče.

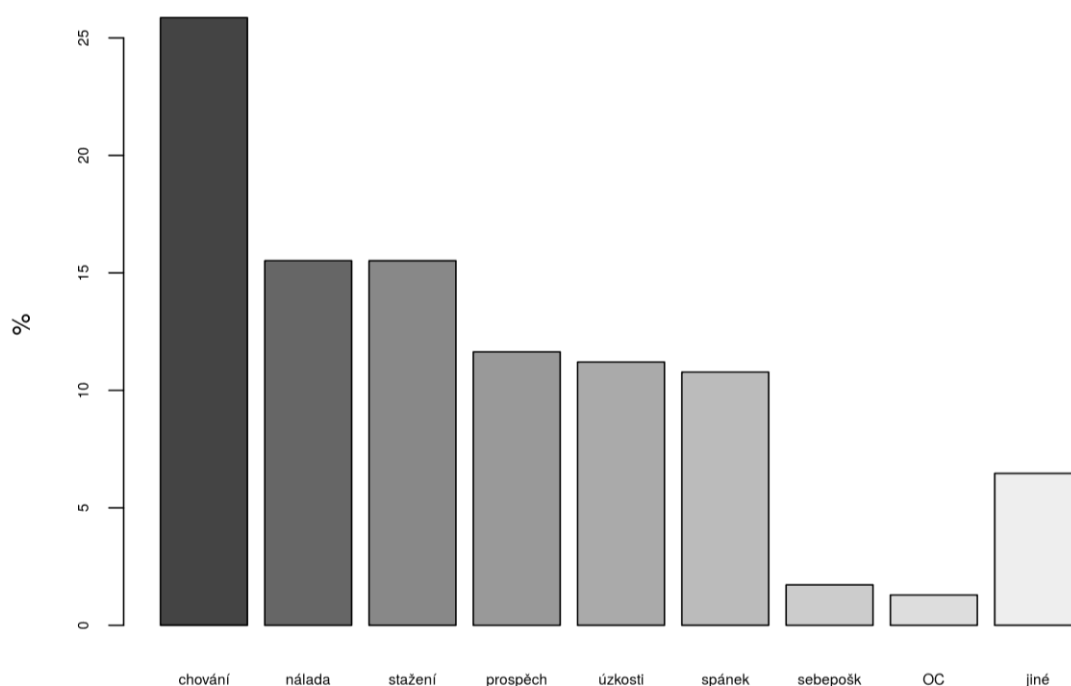
U 62 pacientů (35,8%) byla pozitivní rodinná anamnéza u příbuzenstva prvního stupně, 13 pacientů (7,5%) mělo vícečetnou zátěž. V 7 případech nebyla uvedena diagnóza, u zbývajících pacientů (uveden výskyt nad 5 událostí): schizofrenní onemocnění 19 (11,0%), závislosti 14 (8,0%), poruchy nálady 17 (9,8%) a neurotické poruchy 6 případů (3,5%).

Premorbidní přizpůsobení bylo možné vyhodnotit u 154 pacientů, z toho u 60 pacientů (38,96%) bylo popsáno dobré premorbidní přizpůsobení, u 94 pacientů (61,04%) špatné.

Typ začátku onemocnění bylo možno vyhodnotit u 153 pacientů, z toho akutní 59 (38,56%), plíživý 94 (61,44%).

Nespecifické symptomy v premorbidním období bylo možné vyhodnotit u 149 pacientů, z toho byly přítomny u 132 pacientů (88,59%), často se jednalo o kombinaci více typů příznaků. Doba jejich trvání byla $11,55 \pm 12,66$ měsíců, nejčastěji byly popisovány změny v chování 25,86%, následovány sociálním stažením 15,52%, dále změny nálady 15,52%, zhoršení školních výsledků 11,64%, úzkosti 11,21%, změny cyklu spánku a bdění 10,78%, OC symptomatika 1,29% a sebepoškození 1,72% (viz graf č. 2). Jiné nespecifické příznaky (6,47%) tvořily změny v příjmu potravy, somatizační (pseudoastenicko-hypochondrické) stesky a depersonalizační prožitky, aniž tyto příznaky naplňovaly diagnostická kritéria pro stanovení psychiatrické diagnózy.

Graf č. 2: Výskyt nespecifických symptomů v premorbidním období



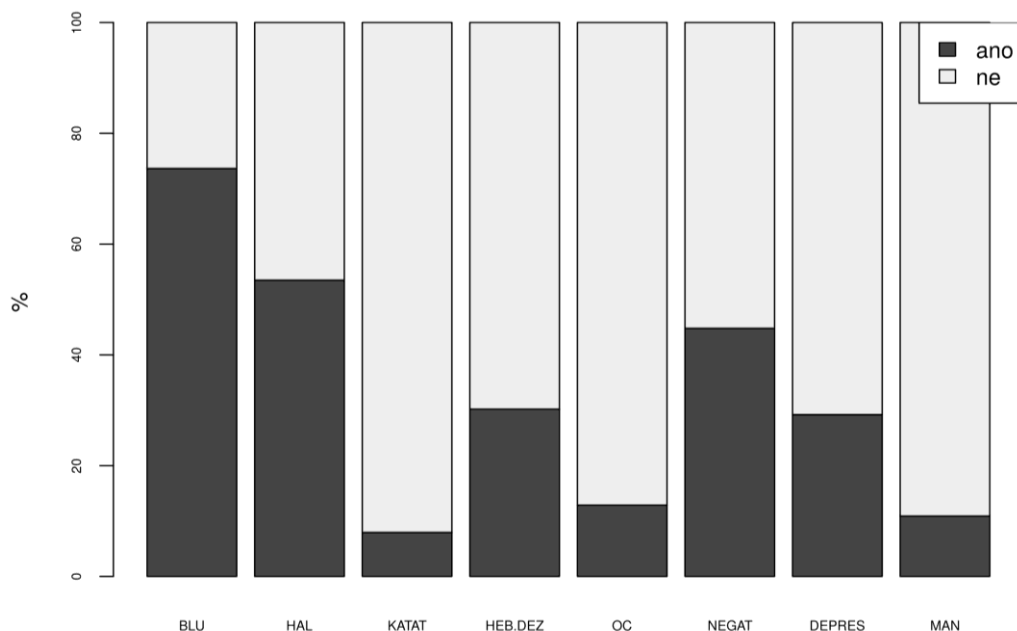
Vysvětlivky: OC – obsedantně kompulzivní symptomy, sebepošk – sebepoškození

Objevení se specifických symptomů v prodromálním stádiu bylo v dokumentaci možné spolehlivě zachytit u 105 pacientů a záznamy o trvání psychotického procesu do zahájení

léčby (duration of untreated psychosis, DUP) pouze v 61 případech, přičemž ze statistického zpracování vyplynulo, že spolehlivost vyhodnocení tohoto parametru byla selektivní ve prospěch případů s akutním vývojem: průměrná doba byla $3,22 \pm 5,83$ měsíců, třetí kvartil 3,00 měsíce.

Psychopatologický obraz bylo možné na základě vstupního vyšetření vyhodnotit v 202 případech (jeden záznam nebyl hodnocen z důvodu nedostatečné kvality). Bludy byly přítomny v 73,63%, výrazně převažovaly nesystematizované nad systematizovanými (79,73% versus 20,27%), halucinace v 53,47% a jejich rozložení dle typů bylo následující: 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% (viz graf č. 3).

Graf č. 3: Přehled psychopatologie při přijetí k indexové hospitalizaci



Vysvětlivky: BLU – bludy, HAL – halucinace, KATAT – katatonní symptomy, HEB.DEZ – hebefrenní nebo dezorganizované symptomy, OC – obsedantně kompulzivní symptomy, NEGAT – negativní symptomy, DEPRES – depresivní symptomy, MAN – manické nebo hypomanické symptomy.

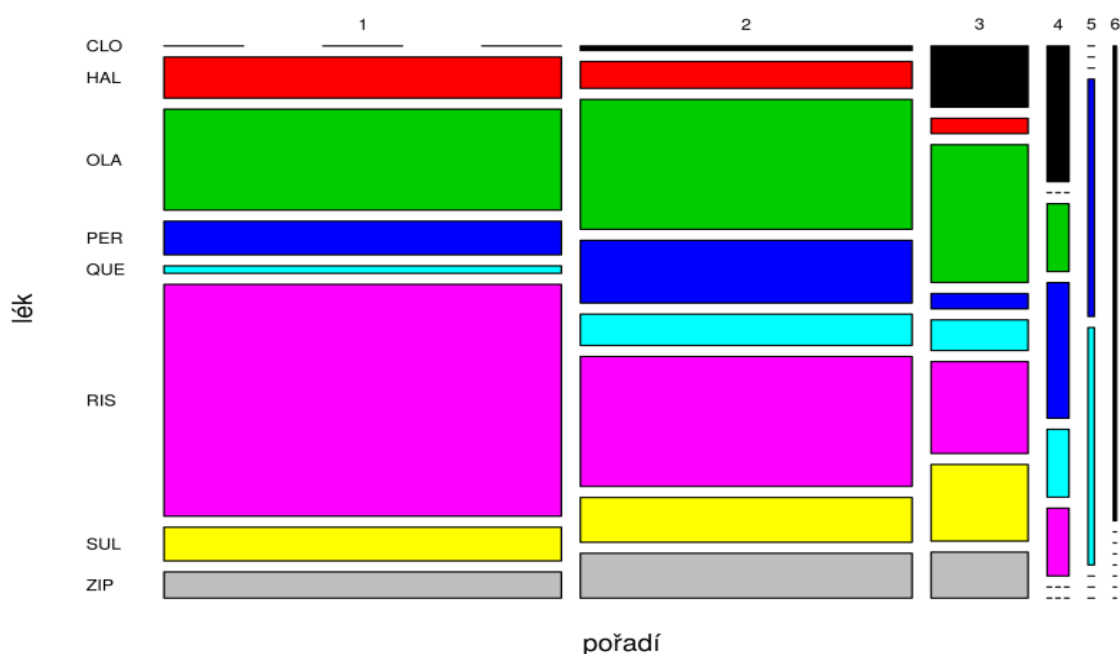
5.1.2. Léčebné charakteristiky

V souboru bylo 108 pacientů (62,43%) bez předchozí expozice AP, naopak léčba AP před přijetím k indexové hospitalizaci byla zaznamenána v 65 případech (37,57%). Délka předchozí léčby byla $7,82 \pm 9,63$ měsíců.

Jinou psychiatrickou medikací v posledních 2 měsících před přijetím k indexové hospitalizaci užívalo 69 pacientů (39,88%), někteří v kombinaci, a to s následující frekvencí výskytu: antidepresiva 31×, anxiolytika 31×, stabilizátory nálady 6×, nootropika 7×, stimulancia (methylenidát) 1×, antiparkinsonika 2× a hypnotika 1 případ.

Léčba u 274 měřitelných léčebných událostí byla rozložena následovně: clozapin 8, haloperidol 18, olanzapin 66, risperidon 98, perfenazin 27, quetiapin 13, sulpirid 24, ziprasidon 20 léčebných událostí (viz graf č. 4 a tabulka č. 4, rozdělení TAP a AAP viz graf č. 5 a tabulka č. 5). Pro jednotlivé léky byly stanoveny průměrné dávky v po 1, 3 a 6 týdnech (viz tabulka č. 6).

Graf č. 4: Zastoupení léků v souboru a pořadí jejich nasazení



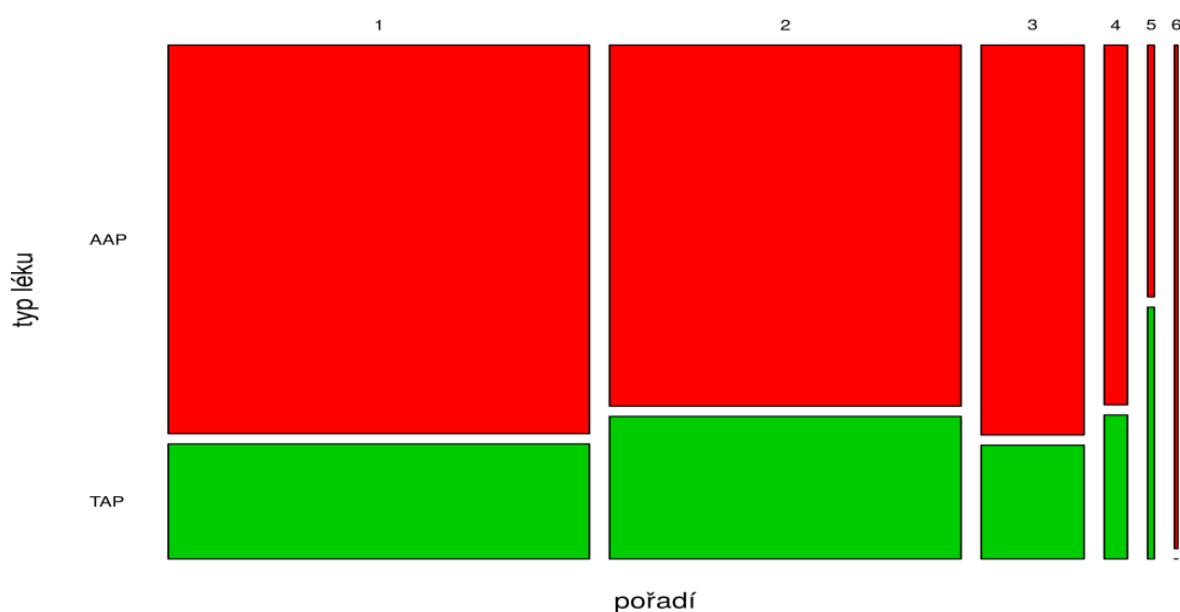
Vysvětlivky: CLO – clozapin, HAL – haloperidol, OLA – olanzapin, PER – perfenazin, QUE – quetiapin, RIS – risperidon, SUL – sulpirid, ZIP – ziprasidon

Tabulka č. 4: Zastoupení jednotlivých léků s ohledem na pořadí nasazení

Lék	1. pořadí N (%)	2. pořadí N (%)	3. pořadí N (%)	4. pořadí N (%)	5. pořadí N (%)	6. pořadí N (%)
Clozapin	0 (0,0%)	1 (12,5%)	4 (50,0%)	2 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Haloperidol	11 (61,1%)	6 (33,3%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Olanzapin	27 (40,9%)	29 (43,9%)	9 (13,7%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Perfenazin	9 (33,3%)	14 (51,9%)	1 (3,7%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)
Quetiapin	2 (15,4%)	7 (53,8%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)
Risperidon	62 (63,3%)	29 (29,6%)	6 (6,1%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sulpirid	9 (37,5%)	10 (41,7%)	5 (20,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ziprasidon	7 (35,0%)	10 (50,0%)	3 (15,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Vysvětlivky: N – počet léčebných událostí v daném pořadí, % - řádková procenta

Graf č. 5: Zastoupení TAP a AAP v souboru s ohledem na pořadí nasazení



Vysvětlivky: AAP – atypická antipsychotika, TAP – typická antipsychotika

Tabulka č. 5: Zastoupení TAP a AAP v souboru s ohledem na pořadí nasazení

Pořadí	1. pořadí N (%)	2. pořadí N (%)	3. pořadí N (%)	4. pořadí N (%)	5. pořadí N (%)	6. pořadí N (%)
AAP	98 (47,8%)	76 (37,1%)	24 (11,7%)	5 (2,4%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)
TAP	29 (42,0%)	30 (43,5%)	7 (10,1%)	2 (2,9%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)

Vysvětlivky: AAP – atypická antipsychotika, TAP – typická antipsychotika, N – počet léčebných událostí v daném pořadí, % - řádková procenta

Z hlediska věku a iniciální závažnosti onemocnění (měřené CGI-1) nebyly mezi souborem léčeným AAP a TAP shledány signifikantní rozdíly (věk – nepárový t-test: $t=1,39$, $df=153,9$, $p=0,167$; iniciální CGI-1 – Wilcoxonův test: $W=6950$, $p=0,919$).

Tabulka č. 6: Průměrné dávky AP pro všechny léčebné události po 1, 3 a 6 týdnech

Lék	po 1. týdnu průměr±SD	po 3. týdnu průměr±SD	po 6. týdnu průměr±SD
Clozapin	120.31 ± 58.22	239.06 ± 102.96	243.75 ± 105.99
Haloperidol	8.38 ± 3.61	6.65 ± 3.40	6.20 ± 1.89
Olanzapin	13.40 ± 5.07	16.32 ± 5.48	17.16 ± 6.72
Perfenazin	21.26 ± 13.49	25.45 ± 11.35	22.18 ± 13.31
Quetiapin	546.15 ± 294.72	650.00 ± 343.51	693.75 ± 467.85
Risperidon	2.93 ± 1.41	3.51 ± 1.40	3.17 ± 1.17
Sulpirid	318.75 ± 161.39	493.75 ± 113.83	559.09 ± 185.50
Ziprasidon	79.50 ± 19.05	100.00 ± 22.11	94.55 ± 25.44

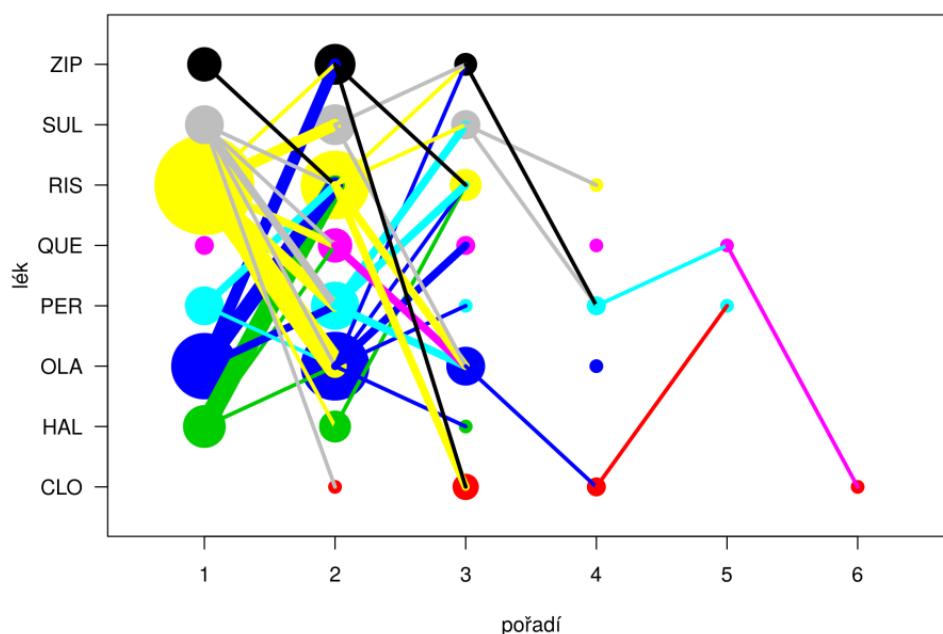
Augmentace jiným AP byla použita ve 22 případech (levopromazin 13×, haloperidol 4×), perfenazin, thioridazin, flupentixol, flufenazin a zuclopenthixol každý 1×) a ve 28 léčebných událostech byla provedena zkřížená výměna. Vývoj užívání adjuvantní terapie v průběhu léčby znázorňuje tabulka č. 7.

Tabulka č. 7: Adjuvantní terapie při zahájení, po 1, 3 a 6 týdnech léčby

	baseline	po 1. týdnu	po 3. týdnu	po 6. týdnu
hypnotika (%)	13.04	10.14	7.79	5.26
neklidová med. (%)	20.65	14.13	5.19	4.51
antiparkinsonika (%)	7.97	8.33	12.99	14.29
anxiolytika (%)	34.78	39.86	33.33	26.32
antidepresiva (%)	10.14	10.14	13.85	21.80
tymoprofylaktika (%)	7.97	10.87	13.42	21.80

Během hospitalizací byly sledovány změny medikace (viz graf č. 6). Ke změně došlo celkem v 96 případech a u jednoho pacienta došlo k vysazení medikace a propuštění bez medikamentózní léčby. V důvodech změny dominovala absence efektu (64 případů; 66%), následovaly nežádoucí účinky (16 případů; 16,5%) a kombinace nedostatečného efektu a nežádoucích účinků (15 případů, 15,5%), u jednoho pacienta byla důvodem noncompliance (proveden převod na depotní AP).

Graf č. 6: Průběh změn medikace



Vysvětlivky: plocha kruhu odpovídá velikosti souboru léčeného v daném pořadí (osa x) příslušným lékem (ZIP-ziprasidon, SUL – sulpirid, RIS – risperidon, QUE – quetiapin, PER – perfenazin, OLA – olanzapin, HAL – haloperidol, CLO – clozapin), tloušťky spojnic jsou úměrné počtu pacientů, kteří přešli na příslušný lék v následujícím pořadí

V souboru bylo identifikováno 23 farmakorezistentních pacientů (13,2%) a proběhlo u nich od stanovení farmakorezistence 33 léčebných událostí následujícími AP: clozapin 8, quetiapin a olanzapin každý 5, sulpirid, perfenazin a risperidon každý 4, haloperidol 2 a ziprasidon 1 léčebný pokus. Průměrná délka hospitalizace FR pacientů byla 75,33±35,23 dní.

Délka hospitalizace v celém souboru byla 68,89±37,64 dní (modus 64 dní).

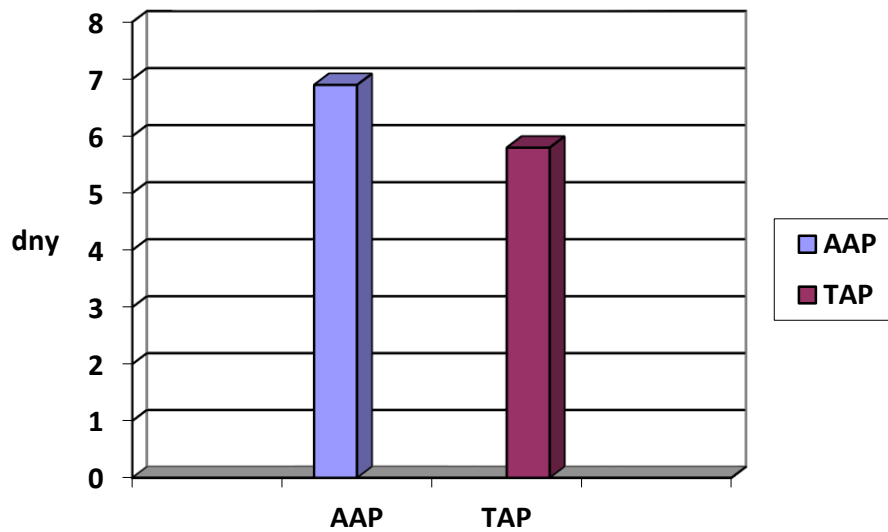
5.2. První zlepšení

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±1,4 mg u risperidonu, 13,4±5,0 mg u olanzapinu, 81,9±18,7 mg u ziprasidonu, 570,8±293,4 mg u quetiapinu, 119,6±62,8 mg u clozapinu, 8,0±3,9 mg u haloperidolu, 21,2±13,7 mg u perfenazinu a 287±147,7mg u sulpiridu.

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

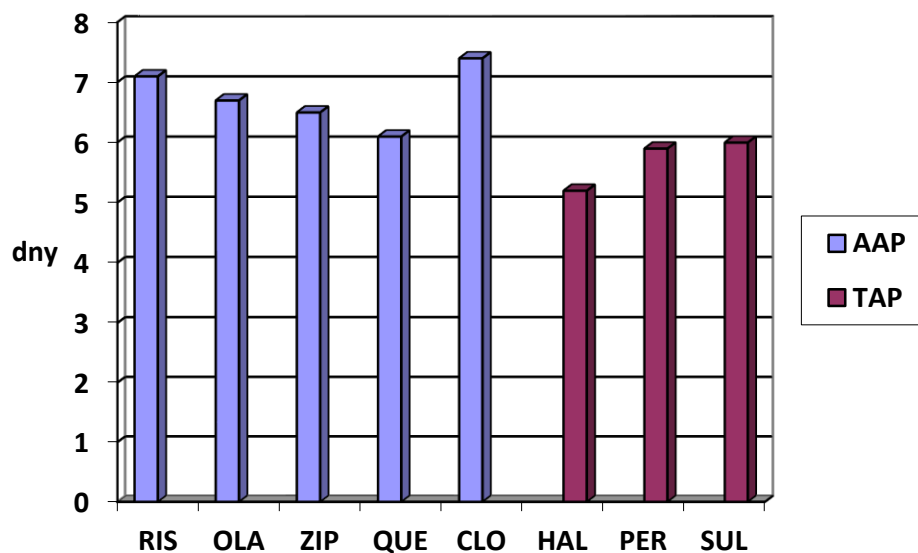
Graf č. 7: Průměrný čas do prvního zlepšení – atypická versus typická antipsychotika



Vysvětlivky: AAP – atypická antipsychotika, TAP – typická antipsychotika

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

Graf č. 8: Průměrný čas do prvního zlepšení – srovnání jednotlivých léků



Vysvětlivky: AAP – atypická antipsychotika, TAP – typická antipsychotika, RIS – risperidon, OLA – olanzapin, ZIP – ziprasodin, QUE – quetiapin, CLO – clozapin, HAL – haloperidol, PER – perfenazin, SUL – sulpirid

Jednosměrná ANOVA: $F=0,690$; $df=7$; $p=0,680$

5.3. Účinnost léčby a prediktory výsledku léčby

Prvním krokem této části studie bylo testování proměnných, které signifikantně ovlivnily měření výsledku léčby. Pomocí lineárního modelu se smíšenými efekty byl prokázán signifikantní vliv pořadí, v němž bylo AP nasazeno a diagnostického typu (schizofrenie vs. akutní a přechodné psychotické poruchy vs. schizoafektivní poruchy) na parametry výsledku léčby. Do výpočtu účinnosti byly proto zahrnuty pouze první léčebné události, přičemž lineární model se smíšenými efekty v tomto podsouboru nepotvrdil signifikantní vliv diagnostického typu na výsledek léčby pro jednotlivé léky ($F=0,97$, $df_1=2,00$, $df_2=97,95$, $p=0,384$), ani skupiny AAP vs. TAP ($F=1,73$, $df_1=2,00$, $df_2=99,65$, $p=0,1832$).

5.3.1. Popis souboru

Ve sledovaném období bylo v souboru zaznamenáno 127 léčebných událostí v prvním pořadí, u jednoho pacienta na ZIP a jednoho na HAL nebylo možno vyhodnotit CGI pro nedostatečnou kvalitu zápisů. Vstupní kritéria tedy 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%), schizotypní porucha 3 pacienti (2,4%), akutní a přechodné psychotické poruchy 48 pacientů (38,4%), schizoafektivní poruchy 17 pacientů (13,6%), jeden pacient (0,8%) měl diagnózu jiné neorganické psychotické poruchy. 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. Třicet šest pacientů (28,4%) bylo před přijetím k indexové hospitalizaci léčeno AP a jejich farmakologická anamnéza zahrnovala následující AP: risperidon 14×, chlorprothixen 10×, olanzapin 8×, sulpirid 7×, haloperidol, chlorpromazin a thioridazin každý 3×, tiaprid, flufenazin, levopromazin každý 2× a perfenazin, melperon, plegomazin, trifluperazin, periciazin, pimozid každý jedenkrát.

AAP bylo léčeno 97 pacientů (77,6%), TAP bylo nasazeno u 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. Průměrné dávky po 1, 3 a 6 týdnech jsou uvedeny v tabulce č. 8.

Tabulka č. 8: 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

Vzhledem k tomu, že ve skupině léčené QUE byli pouze 2 pacienti, byl QUE z měření účinnosti léčby vyřazen. CLO nebyl nasazen jako první v pořadí u žádného pacienta, proto nebyl do výpočtu účinnosti léčby zahrnut.

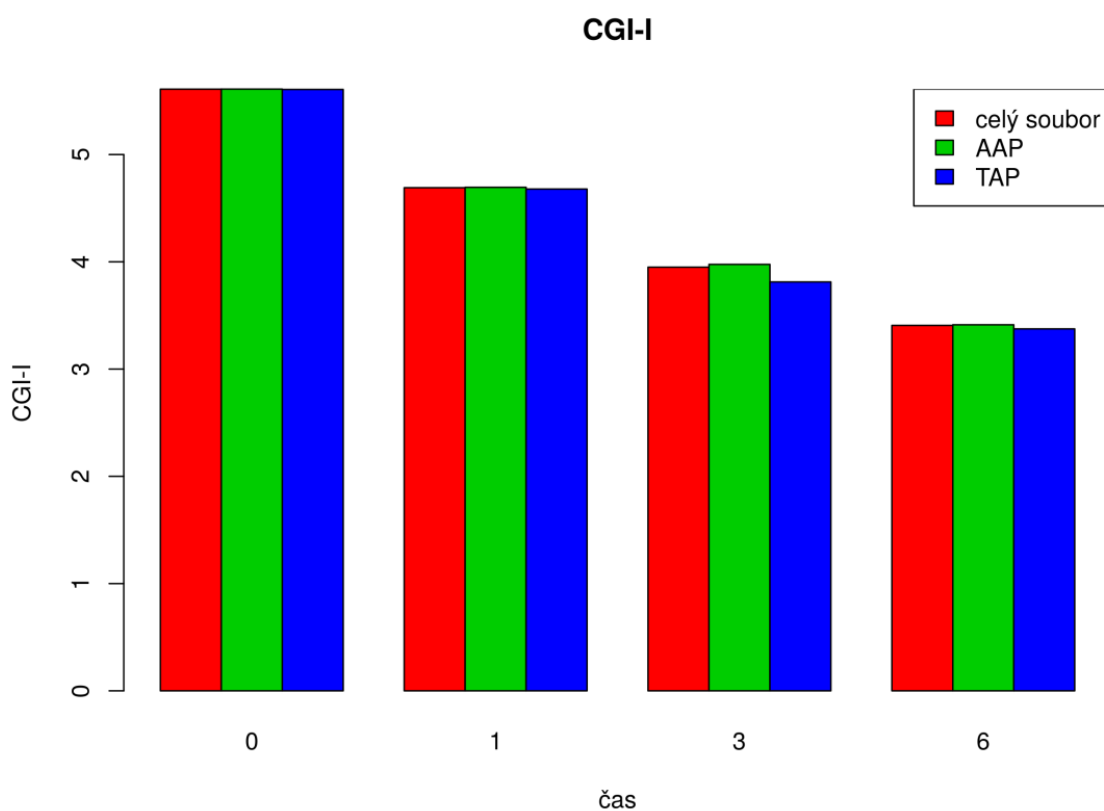
Účinnost tedy bylo možné vyhodnotit u 123 pacientů, z toho 69 (56%) nedokončilo 6 týdenní sledování, a to z následujících důvodů: výborná terapeutická odpověď (n=25); revers či překlad (n=7), změna medikace pro nedostatečný efekt (n=23), nežádoucí účinky (n=8), kombinace nedostatečného efektu a NÚ (n=6). 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.

Augmentace jiným AP byla nutná u 9 pacientů v prvním týdnu, u 6 pacientů ve 3. týdnu a 2 pacientů v 6. týdnu. Nejčastěji byl použit levopromazin (7 případů), haloperidol, perfenazin a flufenazin depot každý v 1 případě.

5.3.2. Účinnost léčby

Skóre CGI-1 při zahájení terapie bylo v celém souboru $5,61 \pm 0,64$, během 6 týdenní léčby došlo k poklesu na $3,41 \pm 0,92$, přičemž pokles CGI-1 byl statisticky signifikantní v průběhu celého měření v čase ($F=403,12$, $df_1=1,00$, $df_2=301,45$, $p<0,001$). Rozdíl v poklesu CGI-1 mezi skupinami AAP versus TAP nedosáhl statistické významnosti ($F=0,15$, $df_1=1,00$, $df_2=124,15$, $p=0,698$; viz graf č. 9 a tabulka č. 9), stejně tak rozdíly mezi jednotlivými léky nebyly statisticky signifikantní ($F=1,43$, $df_1=5,00$, $df_2=108,53$, $p=0,220$).

Graf č. 9.: 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: $F=403,12$, $df_1=1,00$, $df_2=301,45$, $p<0,001$

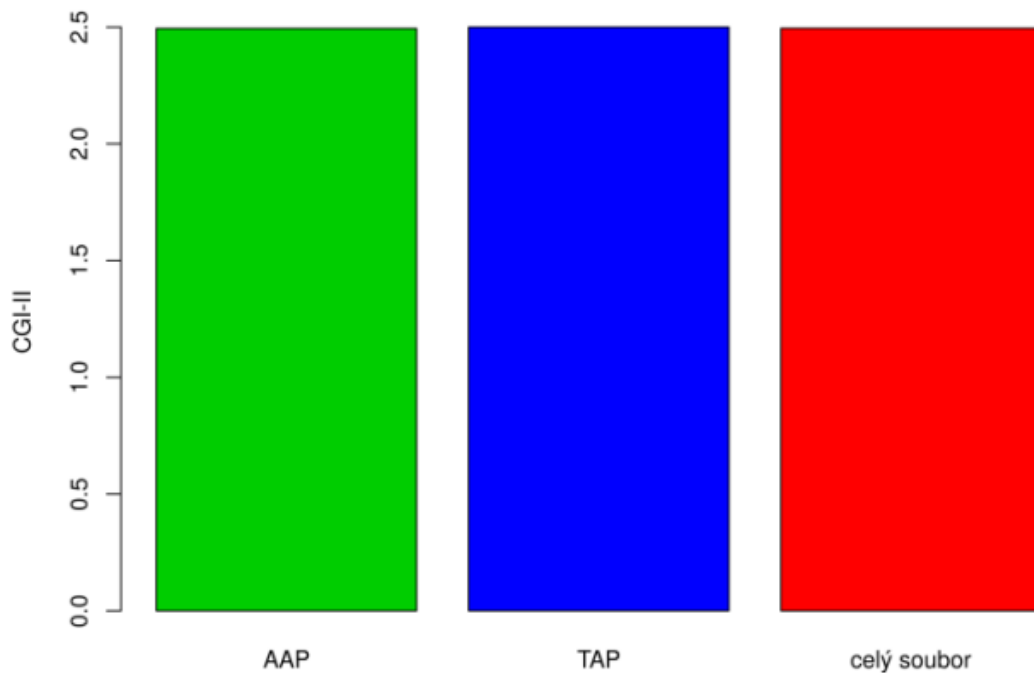
Tabulka č. 9: Hodnoty CGI-1 v průběhu 6 týdenní léčby

	baseline průměr±SD	po 1. týdnu průměr±SD	po 3. týdnu průměr±SD	po 6. týdnu průměr±SD
Celý soubor	5.61 ±0.64	4.69 ±0.89	3.95 ±0.91	3.41 ± 0.92
AAP	5.61 ± 0.62	4.69 ± 0.86	3.98 ± 0.93	3.41 ± 0.96
TAP	5.61 ± 0.69	4.68 ± 0.98	3.81 ± 0.83	3.38 ± 0.74

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

CGI-2 pro celý soubor činilo $2,29 \pm 0,75$, u pacientů léčených AAP $2,49 \pm 0,75$ a TAP $2,5 \pm 0,76$, rozdíl mezi skupinami nedosáhl statistické významnosti ($F=0,01$, $df=6$, $p=0,906$; viz graf č. 10). Hodnoty CGI-2 pro jednotlivé léky byly následující: OLA $2,38 \pm 0,71$, RIS $2,53 \pm 0,72$, ZIP $2,67 \pm 1,21$, HAL $2,5 \pm 0,84$, PER $2,5 \pm 0,76$, ani zde nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl ($F=0,33$, $df=6$, $p=0,920$; viz graf č. 11). Podíl respondérů v souboru činil 68,69%, mezi skupinou léčenou AAP (68,24% respondérů) a TAP (71,43% respondérů) byl statisticky signifikantní rozdíl ($\chi^2=7,69$, $df=2$, $p=0,0302$; viz graf č. 12). 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 ($\chi^2=7,00$, $df=2$, $p=0,360$, viz graf č. 13).

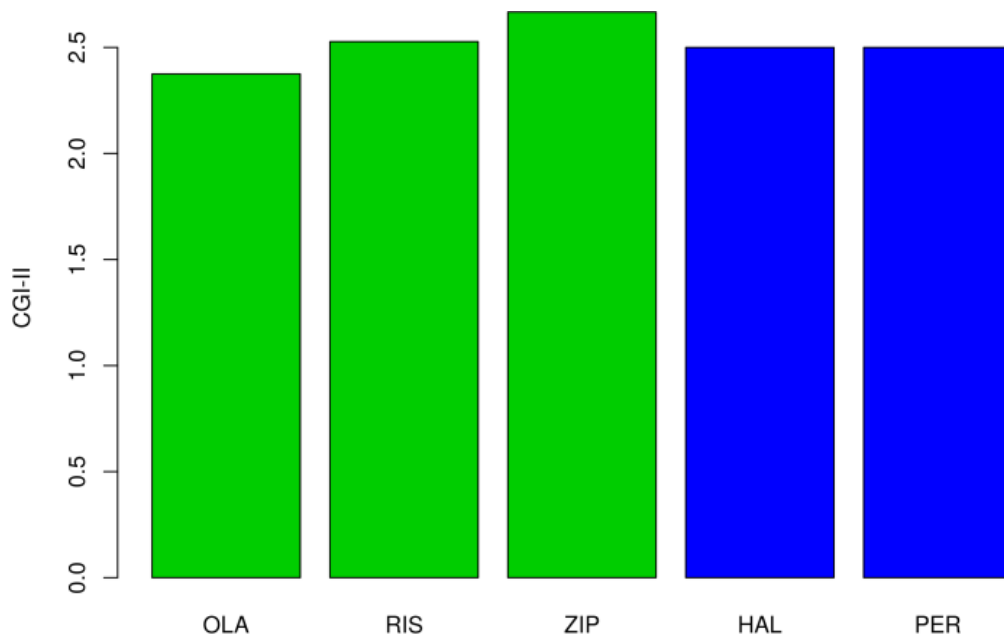
Graf č. 10: CGI-2 v celém souboru a v souboru léčeném AAP versus TAP



Vysvětlivky: CGI-2 – škála globálního klinického dojmu – zlepšení stavu, AAP – atypická antipsychotika, TAP – typická antipsychotika

Lineární model se smíšenými efekty: $F=0,01$, $df=6$, $p=0,906$

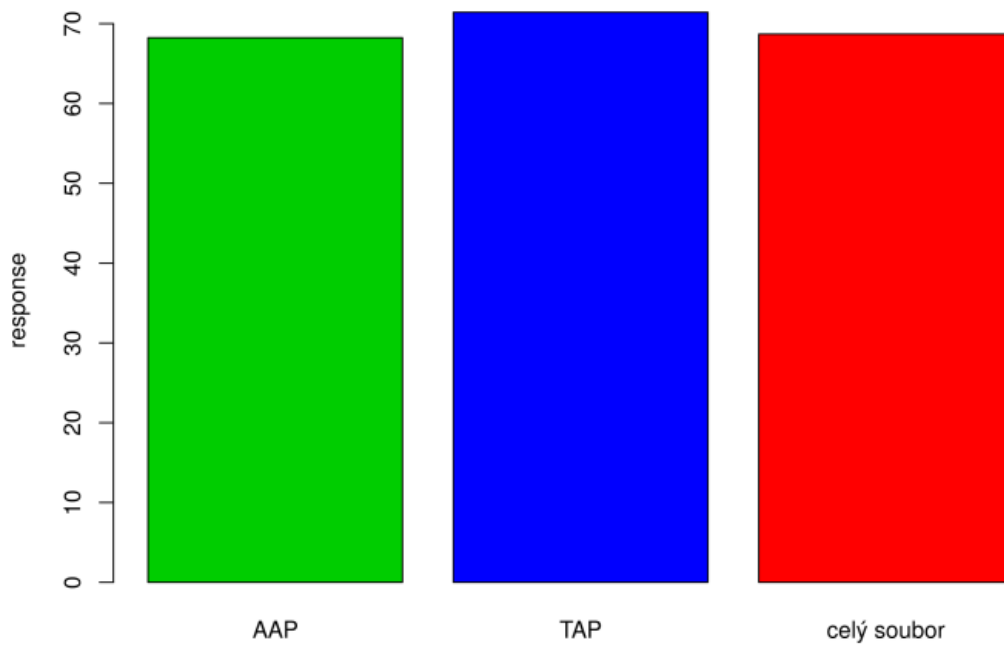
Graf č. 11.: CGI-2 u jednotlivých lékových skupin



Vysvětlivky: CGI-2 – škála globálního klinického dojmu – zlepšení stavu, HAL – haloperidol, OLA – olanzapin, PER – perfenazin, RIS – risperidon, SUL – sulpirid, ZIP – ziprasidon

Lineární model se smíšenými efekty: $F=0,33$, $df=6$, $p = 0,920$

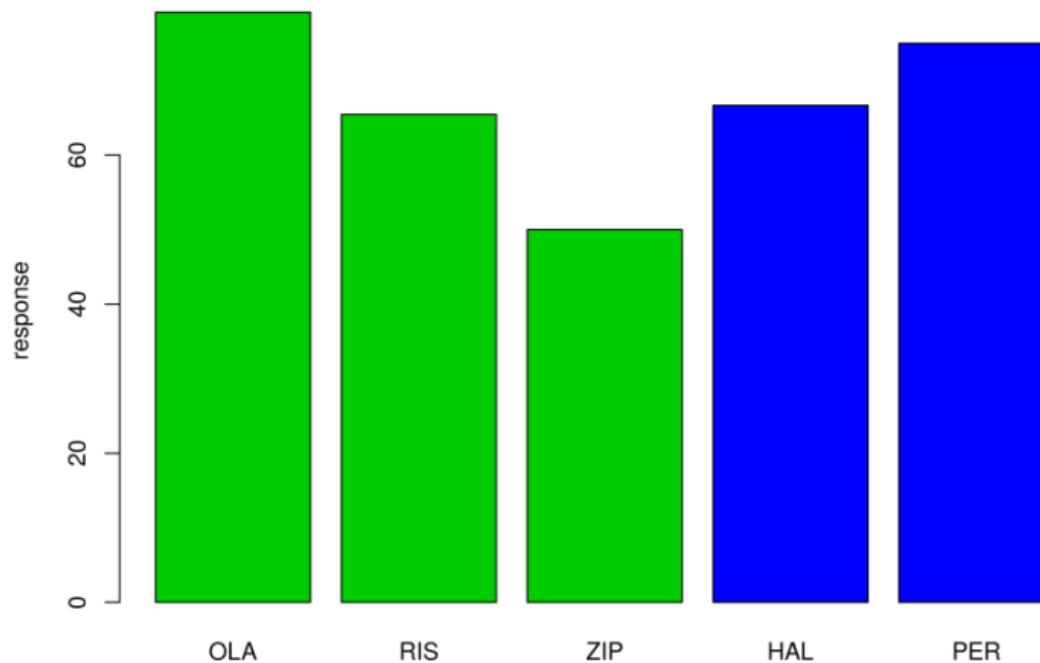
Graf č. 12.: Response (%) při léčbě AAP versus TAP



Vysvětlivky: AAP – atypická antipsychotika, TAP – typická antipsychotika

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

Graf č. 13.: Response (%) pro jednotlivé lékové skupiny



Vysvětlivky: OLA – olanzapin, RIS – risperidon, ZIP – ziprasidon, HAL – haloperidol, PER – per-fenazin

Chí-kvadrát test: $\chi^2=7,00$, $df=2$, $p=0,360$

5.3.3. Analýza premorbidních a iniciálních prediktorů výsledku léčby

U pacientů s první epizodou byl testován vliv premorbidního přízpůsobení (kategorie dobré/špatné), typu začátku onemocnění (akutní/plíživý), výskytu nespecifické symptomatologie v premorbidním období a negativní symptomatologie při přijetí na výsledek léčby.

Pacienti s dobrým premorbidním přízpůsobením dosáhli signifikantně většího zlepšení CGI-2 ve srovnání s pacienty se špatným premorbidním přízpůsobením ($2,30 \pm 0,74$ vs. $2,53 \pm 0,74$; $W=1281$, $p=0,046$), rozdíl mezi oběma skupinami v sekundárním výsledku léčby – status respondér/nonrespondér – však signifikantní nebyl ($\chi^2=0,946$, $df=1$, $p=0,331$).

Pacienti s negativní symptomatologií dosáhli v měření CGI-2 signifikantně menšího zlepšení oproti pacientům bez negativní symptomatologie ($2,75 \pm 0,77$ vs. $2,46 \pm 0,77$; $W=3516$, $p=0,016$), v dosažení response byly výsledky léčby u pacientů s negativní symptomatologií signifikantně horší na úrovni trendu ($\chi^2=3,407$, $df=1$, $p=0,065$).

Typ začátku onemocnění ani výskyt nespecifické symptomatologie neprokázali signifikantní vliv na CGI-2 ani na status respondér/nonrespondér.

Vzhledem k tomu, že výsledky léčby byly signifikantně ovlivňovány diagnostickým typem (schizofrenie vs. schizoafektivní porucha vs. akutní psychotické poruchy) i pořadím nasazení AP, bylo provedeno srovnání diagnostických typů prostřednictvím nepřímých ukazatelů – počet léčebných pokusů na hospitalizaci a délku hospitalizace. Pacienti s akutními psychotickými poruchami měli oproti pacientům se schizofrenií ($z= -4,017$, $p=0,0002$) i pacientům se schizoafektivní poruchou ($z= -3,593$, $p= 0,0010$) signifikantně méně léčebných pokusů na hospitalizaci a signifikantně kratší délku hospitalizace (schizofrenie $78,55 \pm 41,82$ dní vs. schizoafektivní porucha $78,39 \pm 32,77$ dní vs. akutní psychotické poruchy $50,61 \pm 25,55$ dní; Kruskal-Wallisův test: $\chi^2=26,16$, $df=2$, $p<0,0001$). Mezi souborem pacientů se schizofrenií a se schizoafektivní poruchou nebyl v těchto parametrech signifikantní rozdíl (počet léků: $z=0,540$, $p=0,850$; délka hospitalizace: $p=0,708$; post-hoc párová porovnání viz tabulka č. 10).

Tabulka č. 10: Párová porovnání diagnostických typů (Wilcoxonův test)

	Schizofrenie	Schizoafektivní porucha
Schizoafektivní porucha	p=0,708	
Akutní / přechodné PP	p<0,0001	p=0,0001

Vysvětlivky: PP – psychotické poruchy

U pacientů s první epizodou bylo zaznamenáno signifikantně méně léčebných pokusů než u pacientů hospitalizovaných pro relaps ($1,57 \pm 0,79$ vs. $2,04 \pm 0,89$; $t = -4,31$, $df = 193$, $p < 0,0001$).

V celém souboru bylo z 228 léčebných událostí, u nichž bylo možno hodnotit status response/nonresponse, vyhodnoceno 143 (62,72%) jako response a 85 (37,28%) jako nonresponse pro danou léčbu.

5.4. Nežádoucí účinky

5.4.1. Nárůst hmotnosti

Vstupní kritéria pro měření nárůstu hmotnosti naplnilo ve sledovaném období 1997 až 2007 celkem 109 pacientů (52 chlapců a 57 dívek). Průměrný věk tohoto souboru byl $15,8 \pm 1,6$ let (rozpětí 10,5 až 18,8 let). Padesát šest pacientů (51%) mělo schizofrenii, 15 pacientů (14%) schizoafektivní poruchu a 38 pacientů (35%) mělo jinou schizofrenní poruchu (35 pacientů akutní a přechodné psychotické poruchy, 2 pacienti schizotypní a jeden pacient jinou psychotickou poruchu). U 89 pacientů (82%) se jednalo o první epizodu a u 20 pacientů (18%) se jednalo o relaps. Devatenáct pacientů (17%) bylo léčeno před přijetím k indexové hospitalizaci AP, a to v následujícím zastoupení: risperidon 7x, olanzapin 4x, chlorprothixen 3x, levopromazin, pimozid a sulpirid každý ve dvou případech a flupenthixol, chlorpromazin, melperon, perfenazin, quetiapin, tiaprid, thioridazin, trifluoperazin a flufenazin depot vždy v jednom případě.

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 účincích.

Medikace a hmotnost při zahájení terapie

Většina pacientů užívala risperidon (52 pacientů), následoval olanzapin (20 pacientů). Další léky byly zastoupeny v těchto počtech: clozapin (7 pacientů), ziprasidon (6 pacientů), haloperidol (9 pacientů), perfenazin (9 pacientů) a sulpirid (6 pacientů). Výchozí hmotnost se mezi jednotlivými soubory signifikantně nelišila (viz tabulka č. 11). Průměrné dávky po 1, 3 a 6 týdnech jsou uvedeny v tabulce č. 12.

Tabulka č. 11: Výchozí průměrná hmotnost v jednotlivých léčebných skupinách

Lék	N	průměr (kg)	SD (kg)
Risperidon	52	58,9	12,8
Olanzapin	20	56,4	10,4
Ziprasidon	6	53,3	16,2
Clozapin	7	63,3	8,4
Haloperidol	9	61,8	6,7
Perfenazin	9	62,0	15,5
Sulpirid	6	64,4	6,9
Celkem	109	59,2	12,0

N – počet pacientů, SD – směrodatná odchylka

Jednosměrná ANOVA: $F = 0,905$; $df = 6$; $p = 0,494$

Tabulka č. 12: Průměrné dávky léků v miligramech

Lék	týden 1 průměr ±SD	týden 3 průměr ±SD	týden 6 průměr ±SD
Risperidon	2,8 ±1,4	3,3 ±1,5	2,7 ±1,3
Olanzapin	11,4 ± 4,4	15,3 ±6,1	15,0 ±6,1
Ziprasidon	66,7 ±10,3	96,7 ±19,7	80,0 ±0,0
Clozapin	126,8 ±60,0	244,6 ±109,9	247,5 ±118,0
Haloperidol	7,0 ±2,9	4,6 ±3,4	6,8 ±1,1
Perfenazin	16,2 ±5,1	20,5 ±9,9	12,0 ±6,9
Sulpirid	258,3 ±58,4	266,7 ±251,7	450,0 ±409,3

SD - směrodatná odchylka

Byly vytvořeny dvě podskupiny: skupina pacientů léčených AAP, která zahrnovala 85 pacientů a TAP s 24 pacienty. Výchozí hmotnost se mezi těmito podskupinami signifikantně nelišila ($58,3 \pm 12,2$ kg vs. $62,5 \pm 10,5$ kg; $t = -1,551$, $df = 107$, $p = 0,124$).

Změny hmotnosti – srovnání AAP a TAP

Prvním krokem byla korelační analýza odchylek měření hmotnosti při zahájení terapie se změnami hmotnosti mezi zahájením terapie a týdny 1, 3 a 6. Nebyly nalezeny signifikantní korelace s ohledem na absolutní změny hmotnosti ($r = -0,029$, $p = 0,765$; $r = -0,068$, $p = 0,533$; $r = 0,037$, $p = 0,813$), ani relativní změny hmotnosti ($r = -0,044$, $p = 0,647$; $r = -0,060$, $p = 0,583$; $r = 0,043$, $p = 0,781$). Podobně byly zachyceny nesignifikantní korelace pro odchylky v měření hmotnosti po 1. týdnu a absolutními změnami v hmotnosti mezi výchozí hodnotou a týdny 1, 3 a 6 ($r = 0,094$, $p = 0,0330$; $r = -0,085$, $p = 0,436$; $r = -0,044$, $p = 0,776$) a relativními změnami v hmotnosti mezi výchozí hodnotou a týdny 1, 3 a 6 ($r = 0,110$, $p = 0,253$; $r = -0,059$, $p = 0,592$; $r = 0,043$, $p = 0,784$). Z těchto výpočtů vyplývá, že odchylky v iniciálních hodnotách neměly signifikantní vliv na výsledky.

Absolutní změny hmotnosti mezi soubory AAP a TAP nebyly signifikantní mezi výchozí hodnotou a měřeními 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 3 týdnech léčby. 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. 13.

Tabulka č. 13: Změny hmotnosti AAP vs. TAP v průběhu léčby

	AAP průměr ±SD	TAP průměr ±SD	Statistická významnost
Absolutní změny (v kg)			
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
Relativní změny (v %)			
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 iniciační hmotností; hmotnost 0_3 – změna hmotnosti mezi koncem 3. týdne a iniciační hmotností; hmotnost 0_6 – změna hmotnosti mezi koncem 6. týdne a iniciační hmotností

Změny hmotnosti při léčbě jednotlivými AP

Absolutní změny hmotnosti mezi výchozím měřením a týdny 1, 3 a 6 jsou znázorněny v tabulce č. 14. Vzhledem ke klesajícímu počtu pacientů v souboru v čase (časná propuštění, změna medikace), musely být některé léky ze statistické analýzy v pozdějších týdnech vyřazeny: haloperidol a sulpirid v měření po 3 a 6 týdnech; ziprasidon a perfenazin po 6 týdnech. Pouze skupiny léčené risperidonem, 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±2,6 kg na risperidonu, 4,4±2,5 kg na olanzapinu a 2,1±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 týdně ($\chi^2 = 0,752$; 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. 14: Absolutní změny v hmotnosti mezi léčebnými skupinami v průběhu léčby

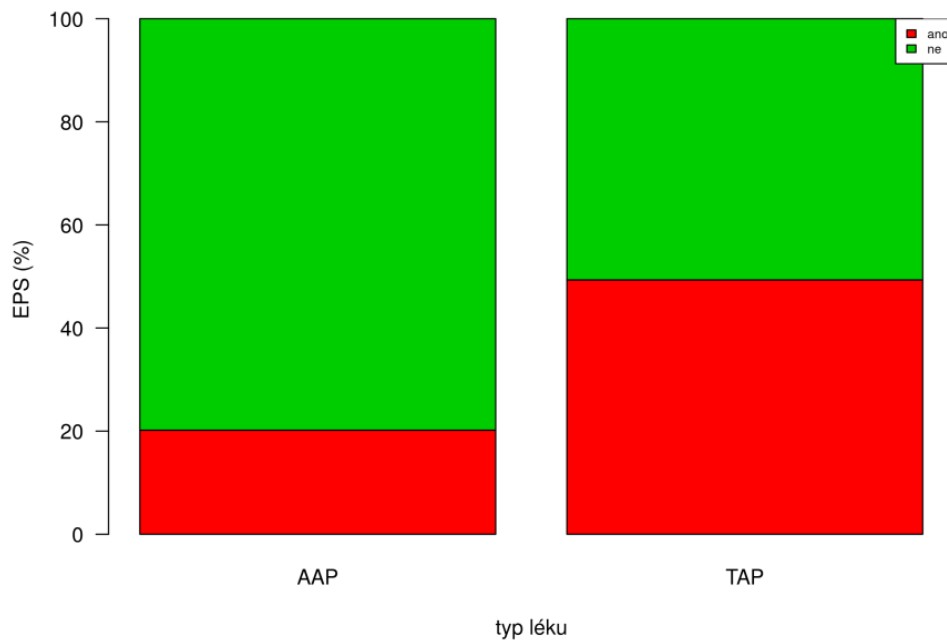
Lék	hmotnost 0_1 (kg) průměr ±SD	hmotnost 0_3 (kg) průměr ±SD	hmotnost 0_6 (kg) průměr ±SD
Risperidon	0,6 ±1,3	1,4 ±1,8	3,6 ±2,6
Olanzapin	0,9 ±1,6	2,3 ±2,3	4,4 ±2,5
Ziprasidon	1,6 ±4,5	-0,2 ±3,8	n/a
Clozapin	0,8 ±0,9	0,9 ±2,0	2,1 ±4,0
Haloperidol	-0,2 ±1,5	n/a	n/a
Perfenazin	0,8 ±1,3	2,4 ±1,8	n/a
Sulpirid	-0,2 ±0,8	n/a	n/a
Statistická významnost	chi ² = 6,874; df = 6; p = 0,333	chi ² = 5,123; df = 4; p = 0,275	chi ² = 2,504; df = 2; p = 0,286

Vysvětlivky: 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; SD – směrodatná odchylka; n/a – není k dispozici pro statistickou analýzu vzhledem k malému souboru

5.4.2. 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. 14). 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. 15). 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 (viz tabulka č. 15).

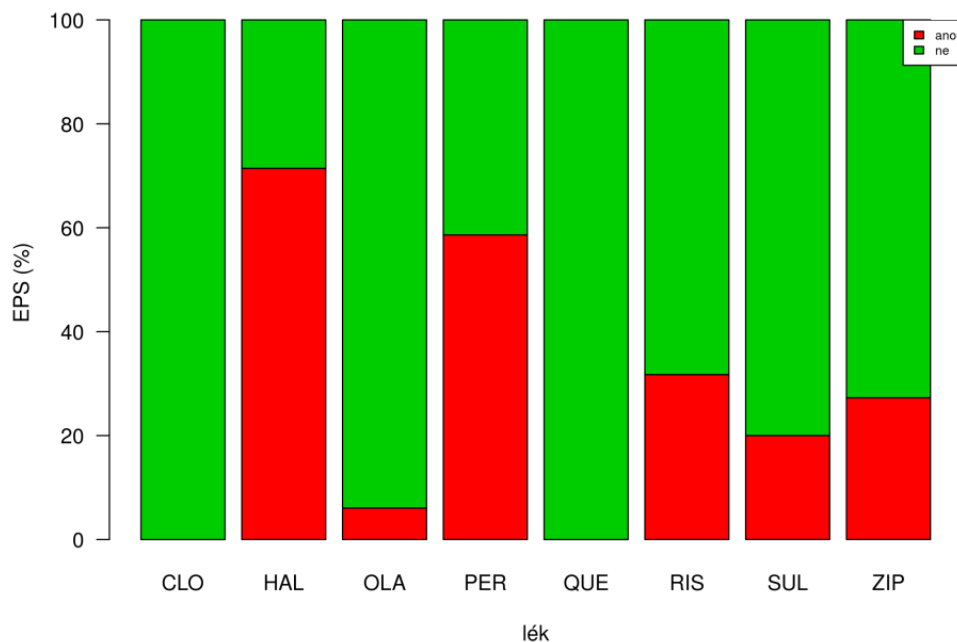
Graf č. 14: Výskyt EPS při léčbě AAP versus TAP



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

Fisherův přesný test: $p < 0,0001$

Graf č. 15: Výskyt EPS při léčbě jednotlivými AP



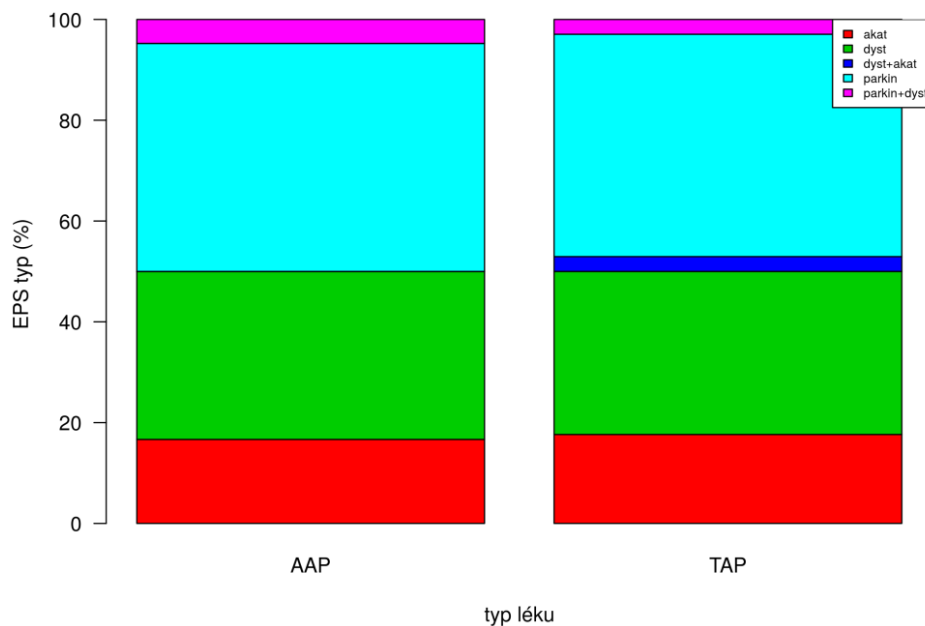
Vysvětlivky: EPS – extrapyramidové symptomy, AP – antipsychotika, CLO – clozapin, HAL – haloperidol, OLA – olanzapin, PER – perfenazin, QUE – quetiapin, RIS - risperidon, SUL - sulpirid, ZIP – ziprasidon

Tabulka č. 15: Porovnání EPS mezi jednotlivými léky (Wilcoxonův test – párová porovnání)

	Clozapin	Haloperidol	Olanzapin	Perfenazin	Quetiapin	Risperidon	Sulpirid
Haloperidol	0,0160						
Olanzapin	1,0000	0,0000					
Perfenazin	0,0746	1,0000	0,0000				
Quetiapin		0,0016	1,0000	0,0100			
Risperidon	0,5992	0,0145	0,0020	0,1279	0,2416		
Sulpirid	1,0000	0,0122	0,5388	0,0793	0,8347	1,0000	
Ziprasidon	0,8949	0,0793	0,1141	0,3659	0,5298	1,0000	1,0000

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 ($p=0,295$). Výskyt jednotlivých typů EPS znázorňují grafy č. 16 a 17.

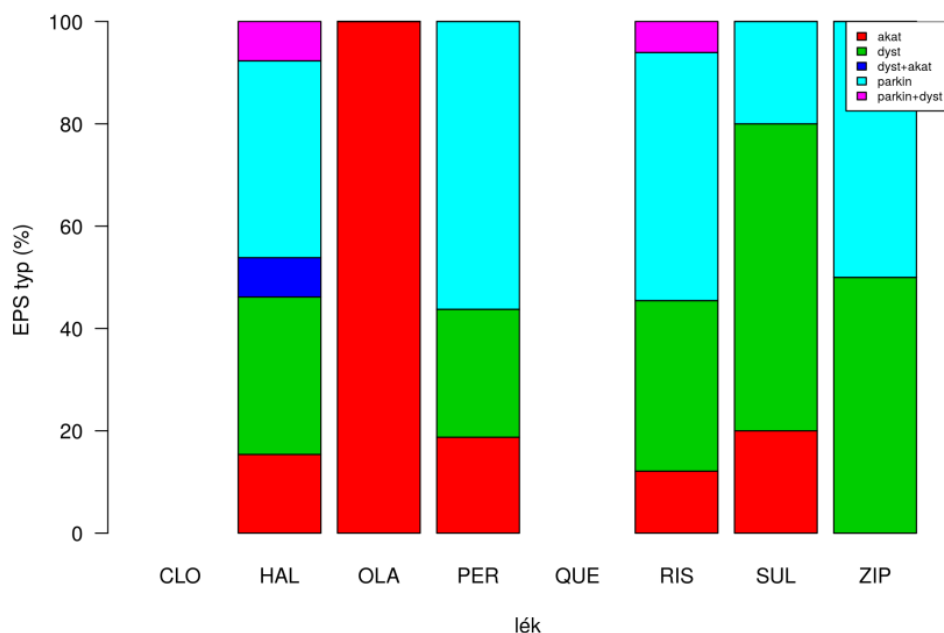
Graf č. 16: Výskyt typů EPS při léčbě AAP versus TAP



Vysvětlivky: EPS – extrapyramidové symptomy, akat – akatizie, dyst – dystonie, parkin – parkinsonismus, AAP – atypická antipsychotika, TAP – typická antipsychotika

Fisherův přesný test: $p=0,966$

Graf č. 17: Výskyt typů EPS při léčbě jednotlivými preparáty.



Vysvětlivky: EPS – extrapyramidové symptomy, akat – akatizie, dyst – dystonie, parkin – parkinsonismus, CLO – clozapin, HAL – haloperidol, OLA – olanzapin, PER – perfenazin, QUE – quetiapin, RIS - risperidon, SUL - sulpirid, ZIP – ziprasidon

Fisherův přesný test: $p=0,295$

Během prvních 2 týdnů léčby se rozvinulo 59,5% všech EPS.

V léčbě byl nejčastěji použit biperiden (58 případů), apo-benzotropin a promethazin byly použity každý ve 3 případech, clonazepam ve dvou a v 1 případě diazepam. Ke snížení dávky bylo přistoupeno v 8 případech (3 při současné léčbě biperidenem) a k vysazení v 19 případech (10 pouze vysazení, 9 v kombinaci s biperidenem).

Závažné nežádoucí účinky, jako neuroleptický maligní syndrom, agranulocytóza, epileptické záchvaty nebo rhabdomyolýza nebyly v souboru zaznamenány.

6. DISKUSE

Předložená retrospektivní studie pacientů s EO-SSD přináší výsledky dle stanovených cílů a definovaných hypotéz ve čtyřech hlavních oblastech: deskriptivní analýza premorbidních, prodromálních a psychopatologických charakteristik pacientů s EO-SSD, měření nástupu účinku AP pomocí parametru prvního zlepšení, testování účinnosti AP a vybraných prediktorů výsledku léčby a měření dvou nejčastějších NÚ – nárůstu hmotnosti a EPS.

Mezi přednosti této retrospektivní studie patří velikost celkového souboru, který čítá 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%). Studie nabízí díky retrospektivnímu designu klinicky relevantní data a naturalistický pohled na problematiku EO-SSD. 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 je tvořen z převážné většiny z adolescentních pacientů, zahrnuje pouze 4 pacienty mladší 13 let, což znemožnilo srovnání AdOS a COS a výsledky tedy nevypovídají 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.

6.1. 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 (Stentebjerg-Olesen et al., 2016), kde se vyskytovaly bludy v 77,5% a výskyt negativní symptomatologie byl 50,4%. Stentebjerg-Olesen a kolegové (2016) však popisují podstatně vyšší míru halucinací (70% vs. 53,5%) a bizarního či dezorganizovaného chování (52,8% vs. 30,2% v našem souboru). Tento rozdíl může být dán skutečností, že psychopatologický obraz je u EOS v počátku onemocnění značně proměnlivý (Fragues et al., 2008; Castro-Fornielles et al., 2011). Základní rysy psychopatologického profilu v našem souboru se však shodují s předchozími pracemi (Stentebjerg-Olesen et al., 2016; Joa et al., 2009; McClellan et al., 2003; Russell, 2994), včetně vysokého zastoupení afektivních symptomů, které jsou často důvodem diferenciálně diagnostických obtíží (Werry et al., 1991; Castro-Fornieles 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, což spolu s charakteristickým plíživým vývojem, který se týkal 2/3 souboru, poukazuje na obtížnost včasného rozpoznání rozvíjejícího se onemocnění. 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. Tyto výsledky ilustrují, jak kombinace plíživého vývoje, nespecifických příznaků a predominance negativních symptomů maskují vynořující se psychotický proces a zvyšují riziko pozdní diagnostiky u EOS, které bylo opakovaně prokázáno v předchozích studiích (Stentebjerg-Olesen et al., 2016; Joa et al., 2009; Schimmelmann et al., 2007; Ballageer et al., 2005).

V psychiatrických komorbiditách byl nejvyšší výskyt závislostí (12,1%, z toho téměř polovinu tvořil abusus cannabis), následován hyperkinetickými poruchami (11,6%). Vysoký byl i podíl sebevražedných pokusů (8,7%). Zastoupení komorbidních psychiatrických onemocnění v našem souboru je však podstatně nižší ve srovnání s počty, referovanými u prospektivních studií. Např. ve studii dětí a adolescentů podobného věku ($15,5 \pm 1,8$ let) s FEP bylo 30% závislých na tabáku a 30% užívalo cannabis (Baeza et al., 2009), podobně v systematickém review Stentebjerg-Olesen a kolegů (2016) byl zaznamenán abusus psychoaktivních látek u 32%, podíl pacientů s komorbidním ADHD byl 33,5%. 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 ve všech případech nemusela být komorbidní onemocnění v našem souboru zaznamenána. Navíc lze předpokládat, že abusus psychoaktivních látek se mohou snažit adolescenti aktivně zatajovat, traumatizující události mohou být v rámci nevědomých procesů vytěsňeny. U ADHD a PDD může být vysvětlením nárůst těchto diagnóz sledovaný v posledních letech (Stárková, 2013).

Počet zaznamenaných suicidálních pokusů byl 8,7%, což je blízké prospektivnímu sledování pacientů s FE-EOP, kde bylo zaznamenáno během prvního roku onemocnění u 10,9% pacientů (Sanchez-Gistau et al., 2013).

6.2. 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 (Heinrich et al., 1994; Conley a Mahmoud, 2001; Simpson et al., 2004; Zhong et al., 2006; 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 (Zimbroff 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).

S opatrností je nutné přistupovat také k interpretaci výsledku, že CLO vykazoval, ač nesignifikantně, nejpomalejší nástup účinku (7,4 dny). Vzhledem k tomu, že je CLO vyhrazen pro léčbu farmakorezistentních pacientů, je v naturalistickém designu, jako je tento, vždy znevýhodněn. Lze usuzovat, že tito pacienti představují skupinu s nevýhodnější trajektorií odpovědi na léčbu a odpověď na léčbu u nich bude pomalejší ve srovnání se standardní populací pacientů s EOS. Jiným možným vysvětlením je, jak ukazují dosažené průměrné dávky na konci prvního týdne, pomalá titrace CLO oproti ostatním AP.

6.3. Účinnost terapie 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. Naproti tomu podstatně nižší počty respondérů byly zaznamenány v BD RCT srovnání RIS (46%), OLA (34%) a MOL (50%), (Sikich et al., 2008). Je ovšem známo, že v retrospektivních studiích jsou obecně počty respondérů vyšší oproti DB RCT. Ve srovnání s dospělými pacienty bylo opakovaně prokázáno, že děti a adolescenti z AP medikace profitují méně (Stafford et al., 2015).

Mezi jednotlivými preparáty, ani mezi skupinou AAP zastoupenými risperidonem, olanzapinem a ziprasidonem a TAP reprezentovanými perfenazinem, haloperidolem a sulpiridem nebyly v primárních výsledcích (měření CGI-1 a s výjimkou sulpiridu CGI-2) prokázány signifikantní rozdíly v účinnosti. Srovnatelnost účinku jednotlivých preparátů, s výjimkou clozapinu a ziprasidonu, byla u dětí a adolescentů opakovaně potvrzena (viz tab. č. 1; Stafford et al., 2013; Kumar et al., 2013). 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. Ačkoliv operacionalizace položek CGI negativní symptomatologii zohledňovala, záznamy v dokumentaci popisovaly především vývoj symptomatologie pozitivní.

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

Ve srovnání TAP a AAP byl v sekundárních výstupech (podíl respondérů) prokázán signifikantně vyšší podíl respondérů ve skupině léčené TAP (71,4%) oproti AAP (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. Jelikož response byla stanovena vždy na konci léčebného pokusu (dimise či změna medikace), mohla část pacientů reagující pozvolněji dosáhnout v době měření odpovědi na léčbu, která v měření CGI 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). Vzhledem k chybějícím důkazům, že by AAP převyšovala svým účinkem TAP, jsou aktuálně o indikacích užití TAP v léčbě EOS vedeny odborné diskurzy.

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, což jsou limity, které potenciálně dále snižují výpovědní hodnotu výsledků.

Analýza vybraných prediktivních faktorů prokázala signifikantní vliv premorbidního přizpůsobení na výsledek léčby měřený CGI-2, nikoliv však na sekundární parametr response. Vzhledem k tomu, že response byla měřena vždy na konci léčebného pokusu (dimise či změna medikace), může být tento výsledek dán skutečností, že pacienti se špatným premorbidním přizpůsobením reagovali na léčbu pomaleji, a tedy došlo k vyrovnání výsledku léčby mezi pacienty s dobrým a špatným premorbidním přizpůsobením. Dalším vysvětlením nesignifikantního výsledku může být i zde zjednodušení, které rozdělení na respondéry a nonrespondéry představuje. 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 ($p=0,065$). I zde lze usuzovat na vliv času, přičemž spojení negativní symptomatologie s horší odpovědí na léčbu by odpovídalo výsledkům jiných studií (Levine & Leucht, 2012; Crespo-Facorro et al., 2013; Schennach-Wolff et al., 2011b).

Překvapivě se v naší studii neprokázal signifikantní vliv plíživého rozvoje onemocnění na výsledek léčby. Jedná se o opakovaně dobře potvrzený prediktor, který však nebyl v posledním systematickém review 75 studií s využitím multivariantní a bivariantní analýzy také signifikantním prediktorem (Díaz-Caneja et al., 2015). 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, vyeskalovat v podobě akutního klinického obrazu, lze výsledek přičíst limitaci retrospektivního designu.

Ve shodě se současnými poznatky byla také v naší studii spojena s horším výsledkem léčby (měřenou nepřímými ukazateli – délkou hospitalizace a počtem léčebných pokusů na hospitalizaci) diagnóza schizofrenie a opakovaná versus první léčba (Vernal et al., 2015; Crespo-Facorro et al., 2013).

Studie nabízí také vhled do léčebných strategií v případě neúspěšného léčebného pokusu. Jak ukazuje graf č. 6, jako první byl nasazován nejčastěji RIS, následován OLA

a v případě neúspěšného léčebného pokusu byl nejčastěji zvolen opačný z těchto dvou léků. V případě, že byl první volbou jiný lék, byly RIS či OLA nejčastější druhou, případně třetí volbou. V současné době však již není pro metabolické NÚ OLA jako první volba doporučován (McClellan & Stock).

6.4. Nežádoucí účinky

6.4.1. 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. 13). 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. 13).

S ohledem na jednotlivá farmaka přinesla naše studie nejkonzistentnější výsledky pro 3 AAP, u nichž bylo možné provést analýzu za celé období 6 týdnů: risperidon, olanzapin a clozapin (viz tab. 14). 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 Fleischhackerova 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. Průměrné dávky jednotlivých léků v naší studii (risperidon 2,7 mg; olanzapin 15,0 mg; a clozapin 247,5 mg) byly také podobné Fleischhackerově studii (2,9 mg RIS, 16,1 mg OLA a 294,9 mg CLO). Mezi oběma studii jsou však rozdíly v designu a v některých charakteristikách souboru: retrospektivní versus prospektivní otevřený design, schizofrenní onemocnění versus diagnosticky smíšená pedopsychiatrická 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). Důležitou roli z hlediska zvýšené citlivosti může hrát expozice AP v minulosti, která je u dětí a adolescentů méně častá.

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. Podstatnějším limitem je skutečnost, že soubor sestává z pacientů, u nichž se jednalo o první expozici a z pacientů již vystavených v minulosti léčbě AP (17% souboru), což mohlo vést ke zkreslení výsledků, neboť první expozice bývá spojena s výrazným nárůstem hmotnosti a může být významnějším faktorem než věk (Correll et al., 2009; Panagiotoupoulos et al., 2009).

6.1.2. Extrapyramidové příznaky

Celkový výskyt EPS v naší studii byl 27,8%, při léčbě TAP jsme zaznamenali signifikantně vyšší výskyt EPS než při léčbě 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 blízké 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. (2011a). 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 obtížná. 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, popisující typy EPS u pacientů s EO-SSD ve srovnatelném designu, 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 pedo-psychiatrických 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 nejčastější spojeny s léčbou risperidonem (8 případů), následovaným haloperidolem a perfenazinem (každý 4 případy).

Vzhledem k délce trvání studie nebylo možné posoudit tardivní EPS, tardivní dyskinese byly popsány v jednom případě u opakovaně léčeného pacienta s anamnézou léčby TAP.

7. ZÁVĚRY

Předložená retrospektivní studie nabízí komplexní pohled na kohortu pacientů léčených pro schizofrenní onemocnění s časným začátkem za období 11 let. Vedle obsáhlých deskriptivních dat přináší ve třech samostatných studiích výsledky týkající se účinnosti a snášenlivosti AP v léčbě těchto vážných psychiatrických onemocnění. Jedná se o klinicky relevantní studii na poměrně rozsáhlém souboru pacientů.

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 – jako je 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, negativních symptomů a dlouhotrvajícím nespecifickým obrazem se špatně čitelným začátkem onemocnění.

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 jejích 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 (Kumar

et al., 2013). Role TAP v léčbě EOS by měla být podrobena dalšímu zkoumání a v určitých případech by mělo být zvažováno jejich znovuzařazení do spektra léčebných možností.

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 nějž doposud neznáme ani patogenezi ani etiologii a jehož jednotlivé podoby jsou spoluurčovány řadou faktorů. To vše činí terapii obtížnou a naději na kauzální léčbu nepravděpodobnou (Libiger, 1991). 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.

SEZNAM ZKRATEK

AAP – atypická antipsychotika

AD – antidepressiva

AdOS – schizofrenie se začátkem v adolescenci (adolescent-onset schizophrenia)

AIM – abnormální mimovolní pohyby (abnormal involuntary movements)

AL – aktivní látka

ANOVA – analýza roptylu (Analysis of Variance)

AOS – schizofrenie se začátkem v dospělosti (adult-onset schizophrenia)

AP – antipsychotika

ARI – aripiprazol

BOP – na tělo zaměřená terapie (body-oriented therapy)

BPRS/BPRS-C – Stručná psychiatrická hodnotící škála/pro děti (The Brief Psychiatric Rating Scale/for Children)

CGI – škála Globálního klinického dojmu (The Clinical Global Impression Scale)

CHR – stav klinického rizika rozvoje psychotického onemocnění (clinical high risk)

CLO – clozapin

CNS – centrální nervová soustava

COS – schizofrenie se začátkem v dětství (childhood-onset schizophrenia)

DB RCT – dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná studie (double blind randomized controlled trial)

DM – diabetes mellitus

DMT – tanečně pohybová terapie (dance movement therapy)

DUI – trvání neléčené nemoci (duration of untreated illness)

DUP – trvání neléčené psychózy (duration of untreated psychosis)

EOP – psychotické onemocnění s časným začátkem (early-onset psychosis)

EOS – schizofrenie s časným začátkem (early-onset schizophrenia)

EO-SSD – schizofrenní onemocnění s časným začátkem (early-onset schizophrenia spectrum disorders)

EPS – extrapyramidové symptomy

ER/ENR – časná response / časná nonresponse (early response / early non-response)

FEP – první epizoda psychotického onemocnění (first episode psychosis)

FR – farmakorezistence
HAL – haloperidol
IRR – incidence risk ratio
KBT – kognitivně behaviorální terapie
KRT – kognitivní remediační terapie
MOL – molindon
NPV – negativní prediktivní hodnota (negativ predictive value)
NÚ – nežádoucí účinky
OC – obsedantně kompulzivní
OLA – olanzapin
PAL – paliperidon
PANSS – Škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie (The Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia)
PDD – pervazivní vývojové poruchy (pervasive developmental disorders)
PER – perfenazin
PLA – placebo
PTSD – posttraumatická stresová porucha (posttraumatic stress disorder)
PVV – pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)
QUE – quetiapin
RCT – randomizovaná kontrolovaná studie (randomized controlled trial)
RIS – risperidon
RT – rodinná terapie
SMD – spontánní motorické poruchy (spontaneous motor disorders)
SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitor)
SUL – sulpirid
TAP – typická antipsychotika
TAU – běžná léčba
UHR – vysoce rizikový stav pro rozvoj psychotického onemocnění (ultra high risk)
UR/UNR – pozdější response / nonresponse (ultimate response/ ultimate nonresponse)
ZIP – ziprasidon

SEZNAM LITERATURY

ABU AKEL A, BO S. Superior mentalizing abilities of female patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2013, 210(3), 794-799. ISSN 01651781.

ADDINGTON AM, RAPOPORT JL. The genetics of childhood-onset schizophrenia: when madness strikes the prepubescent. *Current Psychiatry Reports*. 2009, 11(2), 156-161. ISSN 15233812.

ARDIZZONE I, NARDECCHIA F, MARCONI A, CARRATELLI TI, FERRARA M. Antipsychotic medication in adolescents suffering from schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychopharmacology Bulletin*. 2010, 43(2), 45-66. ISSN 00485764.

AGID O, SIU CO, PAPPADOPULOS E, VANDERBURG D, REMINGTON G. Early prediction of clinical and functional outcome in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2013, 23(8), 842-851. ISSN 0924977X.

AGID O, KAPUR S, WARRINGTON L, LOEBEL A, SIU C. Early onset of antipsychotic response in the treatment of acutely agitated patients with psychotic disorders. *Schizophrenia Research*. 2008, 102(1-3), 241-248. ISSN 09209964.

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. ISSN 11804882.

AGID O, KAPUR S, ARENOVICH T, ZIPURSKY RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Archives of General Psychiatry*. 2003, 60(12), 1228-1235. ISSN 0003990X.

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. ISSN 08856222.

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. ISSN 17430585.

ALMANDIL NB, LIU Y, MURRAY ML, BESAG FM, AITCHISON KJ, WONG IC. Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Drugs*. 2013, 15(2), 139-150. ISSN 11745878.

ALVAREZ JIMÉNEZ M, GONZÁLEZ-BLANCH C, CRESPO-FACORRO B, HETRICK S, RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ JM, PÉREZ-IGLESIAS R, VÁZQUEZ-BARQUERO JL. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs*. 2008, 22(7), 547-562. ISSN 11727047.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION APA: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, 2nd ed. *American Journal of Psychiatry*, 2004; 161(Feb suppl):1-56.

AMMINGER GP, HENRY LP, HARRIGAN SM, HARRIS MG, ALVAREZ-JIMENEZ M, HERRMAN H, JACKSON HJ, 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. ISSN 09209964.

AMMINGER GP, HARRIS MG, CONUS P, LAMBERT M, ELKINS KS, YUEN HP, MCGORRY PD. Treated incidence of first-episode psychosis in the catchment area of EPPIC between 1997 and 2000. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006, 114(5), 337-345. ISSN 0001690X.

ANDREASEN NC, CARPENTER WT JR, KANE JM, LASSER RA, MARDER SR, WEINBERGER DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry*. 2005, 162(3), 441-449. ISSN 0002953X.

ARANGO C, FRAGUAS D, PARELLADA M. Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophrenia Bulletin*. 2014, 40 Suppl 2, S138-S146. ISSN 05867614.

ARANGO, C. Attenuated psychotic symptoms syndrome: how it may affect child and adolescent psychiatry. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2011, 20(2), 67-70. ISSN 10188827.

ARANGO C, ROBLES O, PARELLADA M, FRAGUAS D, RUIZ-SANCHO A, MEDINA O, ZABALA A, BOMBÍN I, MORENO D. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2009, 18(7), 418-428. ISSN 10188827.

ARMANDO M, PONTILLO M, VICARI S. Psychosocial interventions for very early and early-onset schizophrenia: a review of treatment efficacy. *Current Opinion in Psychiatry*. 2015, 28(4), 312-323. ISSN 09517367.

ARMENTEROS JL, DAVIES M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2006, 15(3), 141-148. ISSN 10188827.

ASCHER SVANUM H, NYHIUS AW, FARIES E, KINON BJ, BAKER RW, SHEKHAR A. Clinical, functional, and economic ramifications of early nonresponse to antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2008a, 34(6), 1163-1171. ISSN 05867614.

ASCHER SVANUM H, ZHU B, FARIES D, PENG X, KINON BJ, TOHEN M. Tardive dyskinesia and the 3-year course of schizophrenia: results from a large, prospective, naturalistic study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008b, 69(10), 1580-1588. ISSN 01606689.

BAEZA I, GRAELL M, MORENO D, CASTRO-FORNIELES J, PARELLADA M, GONZÁLEZ-PINTO A, PAYÁ B, SOUTULLO C, DE LA SERNA E, 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. ISSN 09209964.

BACHMANN CJ, GEBHARDT S, LEHR D, HABERHAUSEN M, KAISER C, OTTO B, THEISEN FM. Subjektive und biologische gewichtsbezogene Parameter bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Schizophrenie unter Therapie mit Clozapin oder Olanzapin. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2012, 40(3), 151-8. ISSN:1664-2880.

BACHMANN CJ, THEISEN FM, PREISS M. Aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a retrospective chart review. *Pharmacopsychiatry*. 2009, 42(4), 153-157. ISSN 01763679.

BACHMANN CJ, HABERHAUSEN M, HEINZEL-GUTENBRUNNER M, REMSCHMIDT H, THEISEN FM. Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2008a, 30(1), 108-112. ISSN 01634356.

BACHMANN CJ, RIEGER-GIES A, HEINZEL-GUTENBRUNNER M, HIEMKE C, REMSCHMIDT H, THEISEN FM. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2008b, 30(4), 462-466. ISSN 01634356.

BAK M, FRANSEN A, JANSSEN J, VAN OS J, DRUKKER M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014, 9(4), e94112-e94112. ISSN 19326203.

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. ISSN 08908567.

BANASCHEWSKI T, SCHULZ E, MARTIN M, REMSCHMIDT H. Cognitive functions and psychopathological symptoms in early-onset schizophrenia. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2000, 9(1), 11-20. ISSN 10188827.

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. ISSN 0172780X.

BARNES TR, LEESON VC, PATON C, COSTELLOE C, SIMON J, KISS N, OSBORN D, KILLASPY H, CRAIG TK, LEWIS S, KEOWN P, ISMAIL S, CRAWFORD M, BALDWIN D, LEWIS G, GEDDES J, KUMAR M, PATHAK R, TAYLOR S. Antidepressant Controlled Trial For Negative Symptoms In Schizophrenia (ACTIONS): a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *Health Technology Assessment*. 2016, 20(29), 1-46. ISSN 13665278.

BIRMAHER B, AXELSON D, STROBER M, GILL MK, YANG M, RYAN N, GOLDSTEIN B, HUNT J, ESPOSITO-SMYTHERS C, IYENGAR S, GOLDSTEIN T, CHIAPETTA L, KELLER M, LEONARD H. Comparison of manic and depressive symptoms between children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disorders*. 2009, 11(1), 52-62. ISSN 13985647.

BITTNER RA, LINDEN DE, ROEBROECK A, HÄRTLING F, ROTARSKA-JAGIELA A, MAURER K, GOEBEL R, SINGER W, HAENSCHEL C. The When and Where of Working Memory Dysfunction in Early-Onset Schizophrenia-A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebral Cortex*. 2015, 25(9), 2494-2506. ISSN 10473211.

BISWAS P, MALHOTRA S, MALHOTRA A, GUPTA N. Comparative study of neuropsychological correlates in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2006, 15(6), 360-366. ISSN 10188827.

BLEULER E. Lehrbuch der Psychiatrie. 6. Aufl. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1937. 496 s.

BOBO WV, COOPER WO, STEIN CM, OLFSO M, GRAHAM D, DAUGHERTY J, FUCHS DC, RAY WA. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*. 2013, 70(10), 1067-1075. ISSN 2168622X.

BOMBIN I, MAYORAL M, CASTRO-FORNIELES J, GONZALEZ-PINTO A, DE LA SERNA E, RAPADO-CASTRO M, BARBEITO S, PARELLADA M, BAEZA I, GRAELL M, PAYÁ B, ARANGO C. Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses. *Psychological Medicine*. 2013, 43(4), 757-768. ISSN 00332917.

BRICKMAN AM, BUCHSBAUM MS, BLOOM R, BOKHOVEN P, PAUL-ODOUARD R, HAZNEDAR MM, DAHLMAN KL, HAZLETT EA, ARONOWITZ J, HEATH D, SHIHABUDDIN L. Neuropsychological functioning in first-break, never-medicated adolescents with psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2004, 192(9), 615-622. ISSN 00223018.

BROWN S, KIM M, MITCHELL C, INSKIP H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2010, 196(2), 116-121. ISSN 00071250.

BUNK D, EGGERS C, KLAPAL M. Symptom dimensions in the course of childhood-onset schizophrenia. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 1999, 8 Suppl 1, I29-I35. ISSN 10188827.

BUOLI M, SERATI M, CIAPPOLINO V, ALTAMURA AC. May selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) provide some benefit for the treatment of schizophrenia? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016, 17(10), 1375-85. ISSN 14656566.

CACCIA, S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Pediatric Drugs*. 2013, 15(3), 217-233. ISSN 11745878.

CALARGE CA, NICOL G, SCHLECHTE JA, BURNS TL. Cardiometabolic outcomes in children and adolescents following discontinuation of long-term risperidone treatment. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2014, 24(3), 120-129. ISSN 10445463.

CALARGE CA, XIE D, FIEDOROWICZ JG, BURNS TL, HAYNES WG. Rate of weight gain and cardiometabolic abnormalities in children and adolescents. *Journal of Pediatrics*. 2012, 161(6), 1010-1015. ISSN 00223476.

- CALARGE CA, ELLINGROD VL, ZIMMERMAN B, ACION L, SIVITZ WI, SCHLECHTE JA. Leptin gene -2548G/A variants predict risperidone-associated weight gain in children and adolescents. *Psychiatric Genetics*. 2009, 19(6), 320-327. ISSN 09558829.
- CALLAWAY DA, PERKINS DO, WOODS SW, LIU L, ADDINGTON J. Movement abnormalities predict transitioning to psychosis in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*. 2014, 159(2-3), 263-266. ISSN 09209964.
- CALVO A, MORENO M, RUIZ-SANCHO A, RAPADO-CASTRO M, MORENO C, SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ T, ARANGO C, MAYORAL M. Intervention for adolescents with early-onset psychosis and their families: a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014, 53(6), 688-696. ISSN 08908567.
- CARBON M, KAPOOR S, SHERIDAN E, AL-JADIRI A, AZZO S, SARKARIA T, KANE JM, SAITO E, 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. ISSN 08908567.
- CARBON M, CORRELL CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014, 16(4), 505-524. ISSN 12948322.
- CASE M, STAUFFER VL, ASCHER-SVANUM H, CONLEY R, KAPUR S, KANE JM, KOLLACK-WALKER S, JACOB J, KINON BJ. The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia. *Psychological Medicine*. 2011, 41(6), 1291-1300. ISSN 00332917.
- CRESPO FACORRO B, DE LA FOZ VO, AYESA-ARRIOLA R, PÉREZ-IGLESIAS R, MATA I, SUAREZ-PINILLA P, TABARES-SEISDEDOS 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. ISSN 02785846.
- CASTRO FORNIELES J, BAEZA I, DE LA SERNA E, GONZALEZ-PINTO A, PARELLADA M, GRAELL M, MORENO D, OTERO S, ARANGO C.. Two-year diagnostic stability in early-onset first-episode psychosis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2011, 52(10), 1089-1098. ISSN 00219630.
- CASTRO FORNIELES J, PARELLADA M, SOUTULLO CA, BAEZA I, GONZALEZ-PINTO A, GRAELL M, PAYA B, MORENO D, DE LA SERNA E, ARANGO C. Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis: a longitudinal naturalistic approach. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2008, 18(4), 327-336. ISSN 10445463.
- CATTS VS, FUNG SJ, LONG LE, JOSHI D, VERCAMMEN A, ALLEN KM, FILLMAN SG, ROTHMOND DA, SINCLAIR D, TIWARI Y, TSAI SY, WEICKERT TW, SHANNON WEICKERT C. Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013, 7:60. ISSN 16625102.
- CLEMMENSEN L, VERNAL DL, STEINHAUSEN HC. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012, 12:150. ISSN 1471244X.

CLOUTIER M, AIGBOGUN MS, GUERIN A, NITULESCU R, RAMANAKUMAR AV, KAMAT SA, DELUCIA M, DUFFY R, LEGACY SN, HENDERSON C, FRANCOIS C, WU E. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2016, 77(6), 764-771. ISSN 01606689.

COHEN D, BONNOT O, BODEAU N, CONSOLI A, LAURENT C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012, 32(3), 309-316. ISSN 02710749.

CONLEY RR, MAHMOUD R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001, 158(5), 765-774. ISSN 0002953X.

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. ISSN 08908567.

CORRELL CU, CAÑAS F, LARMO I, LEVY P, MONTES JM, FAGIOLINI A, PAPAGEORGIOU G, ROSSI A, STURLASON R, ZINK M. Individualizing antipsychotic treatment selection in schizophrenia: characteristics of empirically derived patient subgroups. *European Psychiatry*. 2011a, 26(1 Suppl 1), 3-16 . ISSN 09249338.

CORRELL CU, KISHIMOTO T, NIELSEN J, KANE JM. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia. *Clinical Therapeutics*. 2011b, 33(12), B16-B39. ISSN 01492918.

CORRELL CU. Safety and tolerability of antipsychotic treatment in young patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011c, 72(8), e26-e26. ISSN 01606689.

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. ISSN 00987484.

CORRELL CU. Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *International Review of Psychiatry*. 2008, 20(2), 195-201. ISSN 09540261.

CORRELL CU, SCHENK EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Current Opinion in Psychiatry*. 2008, 21(2), 151-156. ISSN 09517367.

CORRELL CU, KANE JM. One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2007, 17(5), 647-656. ISSN 10445463.

CORRELL CU, CARLSON HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006, 45(7), 771-791. ISSN 08908567.

CORRELL CU. Metabolic side effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a different story? *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005, 66(10), 1331-1332. ISSN 01606689.

CORRELL CU, MALHOTRA AK, KAUSHIK S, MCMENIMAN M, KANE JM. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2003, 160(11), 2063-2065. ISSN 0002953X.

CUESTA MJ, SÁNCHEZ-TORRES AM, DE JALÓN EG, CAMPOS MS, IBÁÑEZ B, MORENO-IZCO L, PERALTA V. Spontaneous parkinsonism is associated with cognitive impairment in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis: a 6-month follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*. 2014, 40(5), 1164-1173. ISSN 05867614.

ČEŠKOVÁ E, PŘIKRYL R, KAŠPÁREK T, ONDRUŠOVÁ M. Psychopathology and treatment responsiveness of patients with first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2005, 1(2), 179-185. ISSN 11766328.

ČEŠKOVÁ E. Deprese u schizofrenní poruchy. *Česká a slovenská psychiatrie*. 2011; 107(3): 155-159., ISSN 1212-0383.

DANION JM, REIN W, FLEUROT O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *American Journal of Psychiatry*. 1999, 156(4), 610-616. ISSN 0002953X.

DAVID CN, GREENSTEIN D, CLASEN L, GOCHMAN P, MILLER R, TOSSELL JW, MATTAI AA, GOGTAY N, RAPOPORT JL. DAVID, CHRISTOPHER. Childhood onset schizophrenia: high rate of visual hallucinations. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011, 50(7), 681-686. ISSN 08908567.

DE HAAN L, NIMWEGEN LV, AMELSVOORT TV, DINGEMANS P, LINSZEN D. Improvement of subjective well-being and enduring symptomatic remission, a 5-year follow-up of first episode schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2008, 41(4), 125-128. ISSN 01763679.

DE HERT M, DOBBELAERE M, SHERIDAN EM, COHEN D, CORRELL CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *European Psychiatry*. 2011, 26(3), 144-158. ISSN 09249338.

DELBELLO MP, CARLSON GA, TOHEN M, BROMET EJ, SCHWIERS M, STRAKOWSKI SM. Rates and predictors of developing a manic or hypomanic episode 1 to 2 years following a first hospitalization for major depression with psychotic features. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2003, 13(2), 173-185. ISSN 10445463.

DE LA SERNA E, MAYORAL M, BAEZA I, ARANGO C, ANDRÉS P, BOMBIN I, GONZÁLEZ C, RAPADO M, ROBLES O, RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ JM, ZABALA A, CASTRO-FORNIELES J. Cognitive functioning in children and adolescents in their first episode of psychosis: differences between previous cannabis users and nonusers. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2010, 198(2), 159-162. ISSN 00223018.

DEL REY-MEJÍAS Á, FRAGUAS D, DÍAZ-CANEJA CM, PINA-CAMACHO L, CASTRO-FORNIELES J, BAEZA I, ESPLIEGO A, MERCHÁN-NARANJO J, GONZÁLEZ-PINTO A, DE LA SERNA E, PAYÁ B, GRAELL M, ARANGO C, PARELLADA M. Functional deterioration from the premorbid period to 2 years after the first episode of psychosis in early-onset psychosis. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2015, 24(12), 1447-1459. ISSN 10188827.

DERKS EM, FLEISCHHACKER WW, BOTER H, PEUSKENS J, KAHN RS. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010, 30(2), 176-180. ISSN 02710749.

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. ISSN 2334265X.

DI FORTI M, SALLIS H, ALLEGRI F, TROTTA A, FERRARO L, STILO SA, MARCONI A, LA CASCIA C, REIS MARQUES T, PARIANTE C, DAZZAN P, MONDELLI V, PAPARELLI A, KOLLIAKOU A, PRATA D, GAUGHRAN F, DAVID AS, MORGAN C, STAHL D, KHONDOKER M, MACCABE JH, MURRAY RM. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophrenia Bulletin*. 2014, 40(6), 1509-1517. ISSN 05867614.

DICKSON H, LAURENS KR, CULLEN AE, HODGINS S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychological Medicine*. 2012, 42(4), 743-755. ISSN 00332917.

DOEY T. Aripiprazole in pediatric psychosis and bipolar disorder: a clinical review. *Journal of Affective Disorders*. 2012, 138 Suppl, S15-S21. ISSN 01650327.

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. ISSN 10564993.

EAPEN V, JOHN G. Weight gain and metabolic syndrome among young patients on antipsychotic medication: what do we know and where do we go? *Australasian Psychiatry*. 2011, 19(3), 232-235. ISSN 10398562.

EBERT T, MIDBARI Y, SHMILOVITZ R, KOSOV I, KOTLER M, WEIZMAN A, RAM A. Metabolic effects of antipsychotics in prepubertal children: a retrospective chart review. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2014, 24(4), 218-222. ISSN 10445463.

EBISH SJ, SALONE A, FERRI F, DE BERARDIS D, ROMANI GL, FERRO FM, GALLESE V. Out of touch with reality? Social perception in first-episode schizophrenia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2013, 8(4), 394-403. ISSN 1749-5024.

EDLINGER M, HOFER A, RETTENBACHER MA, BAUMGARTNER S, WIDSCHWENDTER CG, KEMMLER G, NECO NA, FLEISCHHACKER WW. Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2009, 113(2-3), 246-251. ISSN 09209964.

EGGERS C, BUNK D, VOLBERG G, RÖPCKE B. The ESSEN study of childhood-onset schizophrenia: selected results. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 1999, 8 Suppl 1, I21-I28. ISSN 10188827.

EGGERS C, BUNK D. The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophrenia Bulletin*. 1997, 23(1), 105-117. ISSN 05867614.

ELLERSGAARD D, MORS O, THORUP A, JØRGENSEN P, JEPPESEN P, NORDENTOFT M. Prospective study of the course of delusional themes in first-episode non-affective psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*. 2014, 8(4), 340-347. ISSN 17517885.

ELKES J, ELKES C. Effect of chlorpromazine on the behavior of chronically overactive psychotic patients. *British Medical Journal*. 1954, 2(4887), 560-565. ISSN 00071447.

EMSLEY R, RABINOWITZ J, MEDORI R. Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophrenia Research*. 2007, 89(1-3), 129-139. ISSN 09209964.

EMSLEY R, OOSTHUIZEN PP, KIDD M, KOEN L, NIEHAUS DJ, TURNER HJ. Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006a, 67(11), 1707-1712. ISSN 01606689.

EMSLEY R, RABINOWITZ J, MEDORI R. Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2006b, 163(4), 743-745. ISSN 0002953X.

ENGLISCH S, ZINK M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2008, 32(6), 1386-1392. ISSN 02785846.

FAGERLUND B, PAGSBERG AK, HEMMINGSEN RP. Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophrenia Research*. 2006, 85(1-3), 30-39. ISSN 09209964.

FARVER D. Antipsychotic adverse effects in children or adolescents: monitoring is needed. *South Dakota Journal of Medicine*. 2014, 67(11), 469-470. ISSN 00383317.

FEDOROWICZ VJ, FOMBONNE E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *Journal of Psychopharmacology*. 2005, 19(5), 533-550. ISSN 02698811.

FINDLING RL, CAVUŞ I, PAPPADOPULOS E, VANDERBURG DG, SCHWARTZ JH, GUNDAPANENI BK, 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. ISSN 10445463.

FINDLING RL, MCKENNA K, EARLEY WR, STANKOWSKI J, PATHAK S. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2012, 22(5), 327-342. ISSN 10445463.

FINDLING RL, JOHNSON JL, MCCLELLAN J, FRAZIER JA, VITIELLO B, HAMER RM, LIEBERMAN JA, RITZ L, MCNAMARA NK, LINGLER J, HLASTALA S, PIERSON L, PUGLIA M, MALONEY AE, KAUFMAN EM, NOYES N, SIKICH L. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010, 49(6):583-94. ISSN 08908567.

FINDLING RL, NYILAS M, FORBES RA, MCQUADE RD, JIN N, IWAMOTO T, IVANOVA S, CARSON WH, CHANG K. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009, 70(10), 1441-1451. ISSN 01606689.

FINDLING RL, ROBB A, NYILAS M, FORBES RA, JIN N, IVANOVA S, MARCUS R, MCQUADE RD, IWAMOTO T, CARSON WH. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2008, 165(11), 1432-1441. ISSN 0002953X.

FISH B, KENDLER KS. Abnormal infant neurodevelopment predicts schizophrenia spectrum disorders. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2005, 15(3), 348-361. ISSN 10445463.

FLEISCHHAKER C, HEISER P, HENNIGHAUSEN K, HERPERTZ-DAHLMANN B, HOLTkamp K, MEHLER-WEX C, RAUH R, REMSCHMIDT H, SCHULZ E, WARNKE A. Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *Journal of Neural Transmission*. 2008, 115(11), 1599-1608. ISSN 03009564.

FLEISCHHAKER C, HEISER P, HENNIGHAUSEN K, HERPERTZ-DAHLMANN B, HOLTkamp K, MEHLER-WEX C, RAUH R, REMSCHMIDT H, SCHULZ E, WARNKE A. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *Journal of Neural Transmission*. 2007, 114(2), 273-280. ISSN 03009564.

FLEISCHHACKER WW, HUMMER M. Drug treatment of schizophrenia in the 1990s. Achievements and future possibilities in optimising outcomes. *Drugs*. 1997, 53(6), 915-929. ISSN 00126667.

FOUSSIAS G, REMINGTON G. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophrenia Bulletin*. 2010, 36(2), 359-369. ISSN 05867614.

FRAGUAS D, DÍAZ-CANEJA CM, PINA-CAMACHO L, JANSSEN J, ARANGO C. Progressive brain changes in children and adolescents with early-onset psychosis: A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophrenia Research*. 2016, 173(3), 132-139. ISSN 09209964.

FRAGUAS D, MERCHÁN-NARANJO J, DEL REY-MEJÍAS Á, CASTRO-FORNIELES J, GONZÁLEZ-PINTO A, RAPADO-CASTRO M, PINA-CAMACHO L, DÍAZ-CANEJA CM, GRAELL M, OTERO S, BAEZA I, MORENO C, MARTÍNEZ-CENGOTITABENGOA M, RODRÍGUEZ-TOSCANO E, ARANGO C, PARELLADA M. A longitudinal study on the relationship between duration of untreated psychosis and executive function in early-onset first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2014, 158(1-3), 126-133. ISSN 09209964.

FRAGUAS D, CORRELL CU, MERCHÁN-NARANJO J, RAPADO-CASTRO M, PARELLADA M, MORENO C, 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. ISSN 0924977X.

FRAGUAS D, DE CASTRO MJ, MEDINA O, PARELLADA M, MORENO D, GRAELL M, MERCHÁN-NARANJO J, ARANGO C. Does diagnostic classification of early-onset psychosis change over follow-up? *Child Psychiatry & Human Development*. 2008a, 39(2), 137-145. ISSN 0009398X.

FRAGUAS D, MERCHÁN-NARANJO J, LAITA P, PARELLADA M, MORENO D, RUIZ-SANCHO A, CIFUENTES A, GIRÁLDEZ M, ARANGO C. Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008b, 69(7), 1166-1175. ISSN 01606689.

FRANGO S. Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2010, 3:79. ISSN 16625161.

FRANGO S, HADJULIS M, VOUDAS A. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophrenia Bulletin*. 2008, 34(1), 52-59. ISSN 05867614.

FRAZIER J A, GIULIANO AJ, JOHNSON JL, YAKUTIS L, YOUNGSTROM EA, BREIGER D, SIKICH L, FINDLING RL, MCCLELLAN J, HAMER RM, VITIELLO B, LIEBERMAN JA, HOOPER SR. Neurocognitive outcomes in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012, 51(5), 496-505. ISSN 08908567.

FUCHS T. Psychopathologie der Hyperreflexivität. *Deutsche Zeitschrift für Philosophie*. 2011, 59 (4), 565–576. ISSN 16173325.

GAGLIANO A, MASI G. Clozapine-aripiprazole association in a 7-year-old girl with schizophrenia: clinical efficacy and successful management of neutropenia with lithium. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2009, 19(5), 595-598. ISSN 10445463.

GALLAGHER BJ, JONES BJ, PARDES M. GALLAGHER, BERNARD. Stressful life events, social class and symptoms of schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 2013, 25, 1-25. ISSN 19351232.

GALLEGO JA, ROBINSON DG, SEVY SM, NAPOLITANO B, MCCORMACK J, LESSER ML, KANE JM. Time to treatment response in first-episode schizophrenia: should acute treatment trials last several months? *Journal of Clinical Psychiatry*. 2011, 72(12), 1691-1696. ISSN 01606689.

GALLING B, ROLDÁN A, RIETSCHER L, HAGI K, WALYZADA F, ZHENG W, CAO XL, XIANG YT, KANE JM, CORRELL CU. Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016, 15(5), 591-612. ISSN 14740338.

GARRALDA ME. Psychotic children with hallucinations. *British Journal of Psychiatry*. 1984, 145, 74-77. ISSN 00071250.

GEBHARDT S, THEISEN FM, HABERHAUSEN M, HEINZEL-GUTENBRUNNER M, WEHMEIER PM, KRIEG JC, KÜHNAU W, SCHMIDTKE J, REMSCHMIDT H, HEBEBRAND J. Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*. 2010, 35(2), 207-211. ISSN 02694727.

GEBHARDT S, HÄRTLING F, HANKE M, THEISEN FM, VON GEORGI R, GRANT P, MITTENDORF M, MARTIN M, FLEISCHHAKER C, SCHULZ E, REMSCHMIDT H. Relations between movement disorders and psychopathology under predominantly atypical antipsychotic treatment in adolescent patients with schizophrenia. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2008, 17(1), 44-53. ISSN 10188827.

GEBHARDT S, HÄRTLING F, HANKE M, MITTENDORF M, THEISEN FM, WOLF-OSTERMANN K, GRANT P, MARTIN M, FLEISCHHAKER C, SCHULZ E, 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. ISSN 10188827.

GEBHARDT S, HABERHAUSEN M, HEINZEL-GUTENBRUNNER M, GEBHARDT N, REMSCHMIDT H, KRIEG JC, HEBEBRAND J, THEISEN FM. Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *Journal of Psychiatric Research*. 2009, 43(6), 620-626. ISSN 00223956.

GEE S, HOWES O. Optimising treatment of schizophrenia: the role of adjunctive fluvoxamine. *Psychopharmacology*. 2016, 233(5), 739-740. ISSN 00333158.

GERLACH J, PEACOCK L. New antipsychotics: the present status. *International Clinical Psychopharmacology*. 1995, 10 Suppl 3, 39-48. ISSN 02681315.

GHATE SR, PORUCZNIK CA, SAID Q, HASHIBE M, JOY E, BRIXNER DI. Association between second-generation antipsychotics and changes in body mass index in adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 2013, 52(3), 336-343. ISSN 1054139X.

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. ISSN 02710749.

GOCHMAN P, MILLER R, RAPOPORT JL. Childhood-onset schizophrenia: the challenge of diagnosis. *Current Psychiatry Reports*. 2011, 13(5), 321-322. ISSN 15233812.

GOGTAY N, VYAS NS, TESTA R, WOOD SJ, PANTELIS C. Age of onset of schizophrenia: perspectives from structural neuroimaging studies. *Schizophrenia Bulletin*. 2011, 37(3), 504-513. ISSN 05867614.

GOGTAY N, GREENSTEIN D, LENANE M, CLASEN L, SHARP W, GOCHMAN P, BUTLER P, EVANS A, RAPOPORT J. Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with

childhood-onset schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2007, 64(7), 772-780. ISSN 0003990X.

GOGTAY N, SPORN A, CLASEN LS, NUGENT TF 3RD, GREENSTEIN D, NICOLSON R, GIEDD JN, LENANE M, GOCHMAN P, EVANS A, RAPOPORT JL. Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses. *Archives of General Psychiatry*. 2004, 61(1), 17-22. ISSN 0003990X.

GOODWIN G, FLEISCHHACKER W, ARANGO C, BAUMANN P, DAVIDSON M, DE HERT M, FALKAI P, KAPUR S, LEUCHT S, LICHT R, NABER D, O'KEANE V, PAPA KOSTAS G, VIETA E, ZOHAR J. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *European Neuropsychopharmacology*. 2009, 19(7), 520-532. ISSN 0924977X.

GOTHELF D, APTER A, REIDMAN J, BRAND-GOTHELF A, BLOCH Y, GAL G, KIKINZON L, TYANO S, WEIZMAN R, RATZONI G. Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescent patients with schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*. 2003, 110(5), 545-560. ISSN 03009564.

GOTHELF D, FALK B, SINGER P, KAIRI M, PHILLIP M, ZIGEL L, PORAZ I, FRISHMAN S, CONSTANTINI N, ZALSMAN G, WEIZMAN A, APTER A. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *American Journal of Psychiatry*. 2002, 159(6), 1055-1057. ISSN 0002953X.

GRACE, AA. The depolarization block hypothesis of neuroleptic action: implications for the etiology and treatment of schizophrenia. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*. 1992, 36, 91-131. ISSN 03036995.

GREENSTEIN D, KATARIA R, GOCHMAN P, DASGUPTA A, MALLEY JD, RAPOPORT J, GOGTAY N. Looking for childhood-onset schizophrenia: diagnostic algorithms for classifying children and adolescents with psychosis. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2014, 24(7), 366-373. ISSN 10445463.

GRIFFITH-LENDERING MF, WIGMAN JT, PRINCE VAN LEEUWEN A, HUIJBREGTS SC, HUIZINK AC, ORMEL J, VERHULST FC, VAN OS J, SWAAB H, VOLLEBERGH WA. Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence--a TRAILS study. *Addiction*. 2013, 108(4), 733-740. ISSN 09652140.

GUY W. Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology — revised, Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976, pp 218–222.

HAAS M, UNIS AS, ARMENTEROS J, COPENHAVER MD, QUIROZ JA, KUSHNER SF. A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2009a, 19(6), 611-621. ISSN 10445463.

HAAS M, EERDEKENS M, KUSHNER S, SINGER J, AUGUSTYNS I, QUIROZ J, PANDINA G, KUSUMAKAR V. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *British Journal of Psychiatry*. 2009b; 194(2), 158-164. ISSN 00071250.

HAAS M, DELBELLO MP, PANDINA G, KUSHNER S, VAN HOVE I, AUGUSTYNS I, QUIROZ J, KUSUMAKAR V. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disorders*. 2009c, 11(7), 687-700. ISSN 13985647.

HADDOCK G, LEWIS S, BENTALL R, DUNN G, DRAKE R, TARRIER N. Influence of age on outcome of psychological treatments in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*. 2006, 188, 250-254. ISSN 00071250.

HÄFNER H, NOWOTNY B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1995, 245(2), 80-92. ISSN 09401334.

HARRISON PJ, WEINBERGER DR. Schizophrenia genes, gene expression and schizophrenia: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*. 2005, 10(1), 40-68. ISSN: 1359-4184.

HARROW M, JOBE TH, FAULL RN. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychological Medicine*. 2014, 44(14), 3007-3016. ISSN 00332917.

HARROW M, JOBE TH. Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? *Schizophrenia Bulletin*. 2013, 39(5), 962-965. ISSN 05867614.

HARVEY RC, JAMES AC, SHIELDS GE. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2016, 30(1), 27-39. ISSN 11727047.

HASAN A, FALKAI P, WOBROCK T, LIEBERMAN J, GLENTHOJ B, GATTAZ WF, THIBAUT F, MÖLLER HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2012, 13(5), 318-378. ISSN 15622975.

HELGELAND MI, TORGERSEN S. Stability and prediction of schizophrenia from adolescence to adulthood. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2005, 14(2), 83-94. ISSN 10188827.

HEINRICH K, KLIESER E, LEHMANN E, KINZLER E, HRUSCHKA H. Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double blind, randomized trial. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 1994, 18(1), 129-137. ISSN 02785846.

HENNEKENS CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007, 68 Suppl 4, 4-7. ISSN 01606689.

HENNEKENS CH, HENNEKENS AR, HOLLAR D, CASEY DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal*. 2005, 150(6), 1115-1121. ISSN 00028703.

HLASTALA SA, McCLELLAN J. Phenomenology and diagnostic stability of youths with atypical psychotic symptoms. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2005, 15(3), 497-509. ISSN 10445463.

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. ISSN 00071250.

HOLLIS, C. Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *American Journal of Psychiatry*. 2000, 157(10), 1652-1659. ISSN 0002953X.

HORT V, HRDLIČKA M, KOCOURKOVÁ J, MALÁ E a kol. Dětská a adolescentní psychiatrie. 492 stran. Portál, Praha: 2000. ISBN: 80-7178-472-9.

HORTON LE, TARBOX SI, OLINO TM, HAAS GL. Trajectories of premorbid childhood and adolescent functioning in schizophrenia-spectrum psychoses: A first-episode study. *Psychiatry Research*. 2015, 227(2-3), 339-346. ISSN 01651781.

HORWOOD J, SALVI G, THOMAS K, DUFFY L, GUNNELL D, HOLLIS C, LEWIS G, MENEZES P, THOMPSON A, WOLKE D, ZAMMIT S, HARRISON G. IQ and non-clinical psychotic symptoms in 12-year-olds: results from the ALSPAC birth cohort. *British Journal of Psychiatry*. 2008, 193(3), 185-191. ISSN 00071250.

HOWES OD, BOSE SK, TURKHEIMER F, VALLI I, EGERTON A, VALMAGGIA LR, MURRAY RM, MCGUIRE P. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *American Journal of Psychiatry*. 2011, 168(12), 1311-1317. ISSN 0002953X.

HRDLIČKA M, DUDOVÁ I. Atypical antipsychotics in the treatment of early-onset schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease & Treatment*. 2015, 11, 907-913. ISSN 11766328.

HRDLIČKA M, DUDOVÁ I. Risperidone in adolescent schizophrenic psychoses: A retrospective study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2007, 11(4), 273-278. ISSN 13651501.

HRDLIČKA M. Schizofrenie v dětském a adolescentním věku. *Pediatric pro praxi*. 2005. 205-207. ISSN 18035264.

CHANG JS, AHN YM, PARK HJ, LEE KY, KIM SH, KANG UG, KIM YS. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008, 69(5), 720-731. ISSN 01606689.

CHANG YC, LANE HY, YANG KH, HUANG CL. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006, 26(6), 554-559. ISSN 02710749.

CHATTERJEE A, CHAKOS M, KOREEN A, GEISLER S, SHEITMAN B, WOERNER M, KANE JM, ALVIR J, LIEBERMAN JA. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*. 1995, 152(12), 1724-1729. ISSN 0002953X.

IMRAN S, DATTA SS, VINCENT E, WHITFIELD J, CLARK A. Antipsychotic prescribing: old wine in new bottles? *Child & Adolescent Mental Health*. 2011, 16(4), 218-21. ISSN 14753588.

JÄÄSKELÄINEN, E, JUOLA P, HIRVONEN N, MCGRATH JJ, SAHA S, ISOHANNI M, VEIJOLA J, MIETTUNEN J. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2013, 39(6), 1296-1306. ISSN 05867614.

JÄGER M, RIEDEL M, OBERMEIER M, SCHENNACH-WOLFF R, SEEMÜLLER F, MESSER T, LAUX G, PFEIFFER H, NABER D, SCHMIDT LG, GAEBEL W, KLOSTERKÖTTER J, HEUSER I, KÜHN KU, LEMKE MR, RÜTHER E, KLINGBERG S, GASTPAR M, BOTTLENDER R, MÖLLER HJ. Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophrenia Research*. 2010, 118(1-3), 183-188. ISSN 09209964.

JARBIN H, VON KNORRING AL. Diagnostic stability in adolescent onset psychotic disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2003, 12(1), 15-22. ISSN 10188827.

JENSEN JB, KUMRA S, LEITTEN W, OBERSTAR J, ANJUM A, WHITE T, WOZNIAK J, LEE SS, SCHULZ SC. A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2008, 18(4), 317-326. ISSN 10445463.

JEPPESEN P, CLEMMENSEN L, MUNKHOLM A, RIMVALL MK, RASK CU, JØRGENSEN T, LARSEN JT, PETERSEN L, VAN OS J, SKOVGAARD AM. Psychotic experiences co-occur with sleep problems, negative affect and mental disorders in preadolescence. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*. 2015, 56(5), 558-565. ISSN 00219630.

JOA I, JOHANNESSEN JO, LANGEVELD J, FRIIS S, MELLE I, OPJORDSMOEN S, SIMONSEN E, VAGLUM P, MCGLASHAN T, 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. ISSN 0001690X.

KAMBEITZ J, ABI-DARGHAM A, KAPUR S, HOWES OD. Alterations in cortical and extrastriatal subcortical dopamine function in schizophrenia: systematic review and meta-analysis of imaging studies. *British Journal of Psychiatry*. 2014, 204(6), 420-429. ISSN 00071250.

KANE JM. Addressing side effects from antipsychotic treatment in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2011, 72(2):e07. ISSN 01606689.

KAPUR S, ARENOVICH T, AGID O, ZIPURSKY R, LINDBORG S, JONES B. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *American Journal of Psychiatry*. 2005, 162(5), 939-946. ISSN 0002953X.

KASOFF LI, AHN K, GOCHMAN P, BROADNAX DD, RAPOPORT JL. Strong Treatment Response and High Maintenance Rates of Clozapine in Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2016, 26(5), 428-435. ISSN 10445463.

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. ISSN 02681315.

KELLEHER I, CONNOR D, CLARKE MC, DEVLIN N, HARLEY M, CANNON M. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychological Medicine*. 2012, 42(9), 1857-1863. ISSN 00332917.

KINDLER J, SCHULTZE-LUTTER F, MICHEL C, MARTZ-IRNGARTINGER A, LINDER C, SCHMIDT SJ, STEGMAYER K, SCHIMMELMANN BG, WALTHER S. Abnormal involuntary movements are linked to psychosis-risk in children and adolescents: Results of a population-based study. *Schizophrenia Research*. 2016, ISSN 09209964.

KINON BJ, CHEN L, ASCHER-SVANUM H, STAUFFER VL, KOLLACK-WALKER S, ZHOU W, KAPUR S, KANE JM, NABER D. Challenging the assumption that improvement in functional outcomes is delayed relative to improvement in symptoms in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2010a,118(1-3), 176-182. ISSN 09209964.

KINON BJ, CHEN L, ASCHER-SVANUM H, STAUFFER VL, KOLLACK-WALKER S, ZHOU W, KAPUR S, KANE JM, NABER D. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010b, 35(2), 581-590. ISSN 0893133X.

KINON BJ, CHEN L, STAUFFER VL, SNIADOCKI J, ASCHER-SVANUM H, KOLLACK-WALKER S, JACOB J, KAPUR S. Early onset of antipsychotic action in schizophrenia: evaluating the possibility of shorter acute efficacy trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010c, 30(3), 286-289. ISSN 02710749.

KINON BJ, ASCHER-SVANUM H, ADAMS DH, CHEN L. The temporal relationship between symptom change and treatment discontinuation in a pooled analysis of 4 schizophrenia trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008a, 28(5), 544-549. ISSN 02710749.

KINON BJ, CHEN L, ASCHER-SVANUM H, STAUFFER VL, KOLLACK-WALKER S, SNIADOCKI JL, KANE JM. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2008b, 102(1-3), 230-240. ISSN 09209964.

KINROS J, REICHENBERG A, FRANGOU S. The neurodevelopmental theory of schizophrenia: evidence from studies of early onset cases. *Israel Journal of Psychiatry & Related Sciences*. 2010, 47(2), 110-117. ISSN 03337308.

KIRKPATRICK B, FENTON WS, CARPENTER WT JR, MARDER SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*. 2006, 32(2), 214-219. ISSN 05867614.

KOLVIN I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *British Journal of Psychiatry*. 1971a, 118(545), 381-384. ISSN 00071250.

KOLVIN I. Studies in the childhood psychoses. II. The phenomenology of childhood psychoses. *British Journal of Psychiatry*. 1971b, 118(545), 385-395. ISSN 00071250.

KOUTEK J, KOCOURKOVÁ J. Sebevražené chování. Současné poznatky o suicidalitě a její specifika u dětí a dospívajících. Praha: Portál, 2003, 127 stran. ISBN: 80-7178-732-9.

KRAEPELIN E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aertzte, 6. Aufl., Band II: Klinische Psychiatrie. Leipzig: J.A.Brath: 1899.

KRYZHANOVSKAYA LA, XU W, MILLEN BA, ACHARYA N, JEN KY, OSUNTOKUN O. Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2012, 22(2), 157-165. ISSN 10445463.

KRYZHANOVSKAYA LA, SCHULZ SC, MCDOUGLE C, FRAZIER J, DITTMANN R, ROBERTSON-PLOUCH C, BAUER T, XU W, WANG W, CARLSON J, TOHEN M. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009, 48(1), 60-70. ISSN 08908567.

KUMAR A, DATTA SS, WRIGHT SD, FURTADO VA, RUSSELL PS. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, (10):CD009582. ISSN 13616137.

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*. 2008a, 63(5), 524-529. ISSN 00063223.

KUMRA S, OBERSTAR JV, SIKICH L, FINDLING RL, MCCLELLAN JM, VINOGRADOV S, CHARLES SCHULZ S. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2008b, 34(1), 60-71. ISSN 05867614.

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. ISSN 08908567.

KUMRA S, FRAZIER JA, JACOBSEN LK, MCKENNA K, GORDON CT, LENANE MC, HAMBURGER SD, SMITH AK, ALBUS KE, ALAGHBAND-RAD J, RAPOPORT JL. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Archives of General Psychiatry*. 1996, 53(12), 1090-1097. ISSN 0003990X.

KYRIAKOPOULOS M, PEREZ-IGLESIAS R, WOOLLEY JB, KANAAN RA, VYAS NS, BARKER GJ, FRANGO S, MCGUIRE PK. Effect of age at onset of schizophrenia on white matter abnormalities. *British Journal of Psychiatry*. 2009, 195(4), 346-353. ISSN 00071250.

LACHMAN A. New developments in diagnosis and treatment update: Schizophrenia/first episode psychosis in children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Mental Health*. 2014,26(2), 109-124. ISSN 17280583.

LAMBERT TJ, NEWCOMER JW. Are the cardiometabolic complications of schizophrenia still neglected? Barriers to care. *Medical Journal of Australia*. 2009, 190(4 Suppl), S39-S42. ISSN 0025729X.

LAMBERT M, SCHIMMELMANN BG, NABER D, EICH FX, SCHULZ H, HUBER CG, KAROW A. Early- and delayed antipsychotic response and prediction of outcome in 528 severely impaired patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry*. 2009, 42(6), 277-283. ISSN 01763679.

LANGEVELD J, JOA I, FRIIS S, TEN VELDEN HEGELSTAD W, MELLE I, JOHANNESSEN JO, OPJORDSMOEN S, SIMONSEN E, VAGLUM P, AUESTAD B, MCGLASHAN T, LARSEN TK. A comparison of adolescent- and adult-onset first-episode, non-affective psychosis: 2-year follow-up. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*. 2012, 262(7), 599-605. ISSN 09401334.

LAU, CI, WANG HC, HSU JL, LIU ME. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Reviews in the Neurosciences*. 2013, 24(4), 389-400. ISSN 03341763.

LAURENS KR, CULLEN AE. Toward earlier identification and preventative intervention in schizophrenia: evidence from the London Child Health and Development Study. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*. 2016, 51(4), 475-491. ISSN 09337954.

LEUCHT S, HELFER B, DOLD M, KISSLING W, MCGRATH JJ. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* . 2015, (10):CD003834. ISSN 13616137.

LEUCHT S, HELFER B, DOLD M, KISSLING W, MCGRATH J. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014a, (5):CD001258. ISSN 13616137.

LEUCHT S, ZHAO J. Early improvement as a predictor of treatment response and remission in patients with schizophrenia: a pooled, post-hoc analysis from the asenapine development program. *Journal of Psychopharmacology*. 2014b, 28(4), 387-394. ISSN 02698811.

LEUCHT S, BUSH R, KISSLING W, KANE JM. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007, 68(3), 352-360. ISSN 01606689.

LEUCHT S, KANE JM, ETSCHEL E, KISSLING W, HAMANN J, ENGEL RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2006, 31(10), 2318-2325. ISSN 0893133X.

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. ISSN 0893133X.

LEUCHT S, BUSH R, HAMANN J, KISSLING W, KANE JM. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biological Psychiatry*. 2005, 57(12), 1543-1549. ISSN 00063223.

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. ISSN 0924977X.

LEVINE SZ, RABINOWITZ J, CASE M, ASCHER-SVANUM H. Treatment response trajectories and their antecedents in recent-onset psychosis: a 2-year prospective study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010, 30(4), 446-449. ISSN 02710749.

LEVINE S, LEUCHT S. Elaboration on the early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: treatment response trajectories. *Biological Psychiatry*. 2010, 68(1), 86-92. ISSN 00063223.

LIBIGER J. Schizofrenie. Praha, Psychiatrické centrum, 1990, 134 s., ISBN 80-85121-13-1.

LIN, A, WOOD SJ, NELSON B, BREWER WJ, SPILIOTACOPOULOS D, BRUXNER A, BROUSSARD C, PANTELIS C, YUNG AR. Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*. 2011, 132(1), 1-7. ISSN 09209964.

LINDSAY RL, LEONE S, AMAN MG. Discontinuation of risperidone and reversibility of weight gain in children with disruptive behavior disorders. *Clinical Pediatrics*. 2004, 43(5), 437-444. ISSN 00099228.

LIU-SEIFERT H, ADAMS DH, KINON BJ. Discontinuation of treatment of schizophrenic patients is driven by poor symptom response: a pooled post-hoc analysis of four atypical antipsychotic drugs. *BMC Medicine*. 2005,3:21. ISSN 17417015.

MAAYAN L, CORRELL CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2011, 21(6), 517-535. ISSN 10445463.

MALÁ E. Schizofrenie v dětství a adolescenci. Praha: Grada Publishing, 2005, 194 stran, ISBN: 80-247-0737-3.

MALHOTRA AK, CORRELL CU, CHOWDHURY NI, MÜLLER DJ, GREGERSEN PK, LEE AT, TIWARI AK, KANE JM, FLEISCHACKER WW, KAHN RS, OPHOFF RA, MELTZER HY, LENCZ T, KENNEDY JL. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Archives of General Psychiatry*. 2012, 69(9), 904-912. ISSN 0003990X.

MANGALORE, R, KNAPP M. Cost of schizophrenia in England. *Journal of Mental Health Policy & Economics*. 2007, 10(1), 23-41. ISSN 10914358.

MARQUES TR, ARENOVICH T, AGID O, SAJEEV G, MUTHÉN B, CHEN L, KINON BJ, KAPUR S. The different trajectories of antipsychotic response: antipsychotics versus placebo, *Psychological Medicine*. 2010, 41,1481-1488.

MARTIN LA, KOCH SC, HIRJAK D, FUCHS T. Overcoming Disembodiment: The Effect of Movement Therapy on Negative Symptoms in Schizophrenia-A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Psychology*. 2016, 7, 483-483. ISSN 16641078.

MARTIN A, SCAHILL L, ANDERSON GM, AMAN M, ARNOLD LE, MCCRACKEN J, MCDUGLE CJ, TIERNEY E, CHUANG S, VITIELLO B. Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data. *American Journal of Psychiatry*. 2004, 161(6), 1125-1127. ISSN 0002953X.

MARTÍNEZ-ORTEGA JM, FUNES-GODOY S, DÍAZ-ATIENZA F, GUTIÉRREZ-ROJAS L, PÉREZ-COSTILLAS L, 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. ISSN 10188827.

MARTÍNEZ-ORTEGA JM, DIAZ-ATIENZA F, GUTIÉRREZ-ROJAS L, JURADO D, GURPEGUI M. Confounding by indication of a specific antipsychotic and the increase of body mass index among children and adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2011, 20(11-12), 597-598. ISSN 10188827.

MASI G, MILONE A, VELTRI S, IULIANO R, PFANNER C, PISANO S. Use of quetiapine in children and adolescents. *Pediatric Drugs*. 2015, 17(2), 125-140. ISSN 11745878.

MASI G, LIBONI F. Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy. *Drugs*. 2011, 71(2), 179-208. ISSN 00126667.

MATHESON SL, VIJAYAN H, DICKSON H, SHEPHERD AM, CARR VJ, LAURENS KR. Systematic meta-analysis of childhood social withdrawal in schizophrenia, and comparison with data from at-risk children aged 9-14 years. *Journal of Psychiatric Research*. 2013, 47(8), 1061-1068. ISSN 00223956.

MATTAI AA, WEISINGER B, GREENSTEIN D, STIDD R, CLASEN L, MILLER R, TOSSELL JW, RAPOPORT JL, GOGTAY N. Normalization of cortical gray matter deficits in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011, 50(7), 697-704. ISSN 08908567.

MATTAI, A, FUNG L, BAKALAR J, OVERMAN G, TOSSELL J, MILLER R, RAPOPORT J, GOGTAY N. Adjunctive use of lithium carbonate for the management of neutropenia in clozapine-treated children. *Human Psychopharmacology*. 2009, 24(7), 584-589. ISSN 08856222.

MAYORAL M, MERCHÁN-NARANJO J, RAPADO M, LEIVA M, MORENO C, GIRÁLDEZ M, ARANGO C, PARELLADA M. Neurological soft signs in juvenile patients with Asperger syndrome, early-onset psychosis, and healthy controls. *Early Intervention in Psychiatry*. 2010, 4(4), 283-290. ISSN 17517885.

MAYORAL M, ZABALA A, ROBLES O, BOMBÍN I, ANDRÉS P, PARELLADA M, MORENO D, GRAELL M, MEDINA O, ARANGO C. Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: a two-year follow-up study. *European Psychiatry*. 2008, 23(5), 375-383. ISSN 09249338.

MAZIADE M, ROY MA, MARTINEZ M, CLICHE D, FOURNIER JP, GARNEAU Y, NICOLE L, MONTGRAIN N, DION C, PONTON AM. Negative, psychoticism, and disorganized dimensions in patients with familial schizophrenia or bipolar disorder: continuity and discontinuity between the major psychoses. *American Journal of Psychiatry*. 1995, 152(10), 1458-1463. ISSN 0002953X.

MCCLELLAN J, STOCK S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). 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. ISSN 08908567.

MCCLELLAN J, SIKICH L, FINDLING RL, FRAZIER JA, VITIELLO B, HLASTALA SA, WILLIAMS E, AMBLER D, HUNT-HARRISON T, MALONEY AE, RITZ L, ANDERSON R, HAMER RM, LIEBERMAN JA. Treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS): rationale, design, and methods. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007, 46(8), 969-978. ISSN 08908567.

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. ISSN 08908567.

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. ISSN 08908567.

MCCLELLAN J, MCCURRY C, SNELL J, DUBOSE A. Early-onset psychotic disorders: course and outcome over a 2-year period. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1999, 38(11), 1380-1388. ISSN 08908567.

MCCLELLAN J, MCCURRY C. Early onset psychotic disorders: diagnostic stability and clinical characteristics. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 1999, 8 Suppl 1, I13-I19. ISSN 10188827.

MCCONVILLE B, CARRERO L, SWEITZER D, POTTER L, CHANEY R, FOSTER K, SORTER M, FRIEDMAN L, BROWNE K. Long-term safety, tolerability, and clinical efficacy of quetiapine in adolescents: an open-label extension trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2003, 13(1), 75-82. ISSN 10445463.

MCGORRY P D, NELSON B, AMMINGER GP, BECHDOLF A, FRANCEY SM, BERGER G, RIECHER-RÖSSLER A, KLOSTERKÖTTER J, RUHRMANN S, SCHULTZE-LUTTER F, NORDENTOFT M, HICKIE I, MCGUIRE P, BERK M, CHEN EY, KESHAVAN MS, YUNG AR. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009, 70(9), 1206-1212. ISSN 01606689.

MCGRATH JJ. Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. *Schizophrenia Bulletin*. 2006, 32(1), 195-197. ISSN 05867614.

MELLE I, LARSEN TK, HAAHR U, FRIIS S, JOHANNESSEN JO, OPJORDSMOEN S, RUND BR, SIMONSEN E, VAGLUM P, MCGLASHAN T. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Archives of General Psychiatry*. 2008, 65(6), 634-640. ISSN 0003990X.

MEYER N, GEE S, WHISKEY E, TAYLOR D, MIJOVIC A, GAUGHRAN F, SHERGILL S, MACCABE JH. Optimizing outcomes in clozapine rechallenge following neutropenia: a cohort analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2015. 76(11), e1410-e1416. ISSN 01606689.

MIKLOWITZ DJ, O'BRIEN MP, SCHLOSSER DA, ADDINGTON J, CANDAN KA, MARSHALL C, DOMINGUES I, WALSH BC, ZINBERG JL, DE SILVA SD, FRIEDMAN-YAKOBIAN M, CANNON TD. Family-focused treatment for adolescents and young adults at high risk for psychosis: results of a randomized trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014, 53(8), 848-858. ISSN 08908567.

MITTAL VA, JALBRZIKOWSKI M, DALEY M, ROMAN C, BEARDEN CE, CANNON TD. Abnormal movements are associated with poor psychosocial functioning in adolescents at high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*. 2011, 130(1-3), 164-169. ISSN 09209964.

MITTAL VA, WALKER EF, BEARDEN CE, WALDER D, TROTTMAN H, DALEY M, SIMONE A, CANNON TD. Markers of basal ganglia dysfunction and conversion to psychosis: neurocognitive deficits and dyskinesias in the prodromal period. *Biological Psychiatry*. 2010, 68(1), 93-99. ISSN 00063223.

MITTAL VA, NEUMANN C, SACZAWA M, WALKER EF. Longitudinal progression of movement abnormalities in relation to psychotic symptoms in adolescents at high risk of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2008, 65(2), 165-171. ISSN 0003990X.

MITTAL VA, TESSNER KD, TROTTMAN HD, ESTERBERG M, DHRUB SH, SIMEONOVA DI, MCMILLAN AL, MURPHY E, SACZAWA ME, WALKER EF. Movement abnormalities and the progression of prodromal symptomatology in adolescents at risk for psychotic disorders. *Journal of Abnormal Psychology*. 2007, 116(2), 260-267. ISSN 0021843X.

MORRENS M, DOCX L, WALTHER S. Beyond boundaries: in search of an integrative view on motor symptoms in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. 2014, 5:145. ISSN 16640640.

MORKEN G, WIDEN JH, GRAWE RW. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2008, 8:32. ISSN 1471244X.

MOZES T, EBERT T, MICHAL SE, SPIVAK B, WEIZMAN A. An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2006, 16(4), 393-403. ISSN 10445463.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) 2014: Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management (NICE Clinical Guideline NR.178). London: NICE, 2014. ISBN: 978-1-4731-0429-7.

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. ISBN: 978-1-908020-60-4.

NICOLSON, R, LENANE M, HAMBURGER SD, FERNANDEZ T, BEDWELL J, RAPOPORT JL. Lessons from childhood-onset schizophrenia. *Brain Research Reviews*. 2000a, 31(2-3), 147-156. ISSN 01650173.

NICOLSON R, LENANE M, SINGARACHARLU S, MALASPINA D, GIEDD JN, HAMBURGER SD, GOCHMAN P, BEDWELL J, THAKER GK, FERNANDEZ T, WUDARSKY M, HOMMER DW, RAPOPORT JL. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors. *American Journal of Psychiatry*. 2000b, 157(5), 794-800. ISSN 0002953X.

NICOLSON, R., RAPOPORT JL. Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying. *Biological Psychiatry*. 1999, 46(10), 1418-1428. ISSN 00063223.

NICOLSON R, GIEDD JN, LENANE M, HAMBURGER S, SINGARACHARLU S, BEDWELL J, FERNANDEZ T, THAKER GK, MALASPINA D, RAPOPORT JL. Clinical and neurobiological correlates of cytogenetic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1999, 156(10), 1575-1579. ISSN 0002953X.

NOGUERA A, BALLESTA P, BAEZA I, ARANGO C, DE LA SERNA E, GONZÁLEZ-PINTO A, PARELLADA M, GRAELL M, MORENO C, OTERO S, CASTRO-FORNIELES J. Twenty-four months of antipsychotic treatment in children and adolescents with first psychotic episode: discontinuation and tolerability. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2013, 33(4), 463-471. ISSN 02710749.

NYHUIS AW, FARIES DE, ASCHER-SVANUM H, STAUFFER VL, KINON BJ. Predictors of switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2010, 10:75. ISSN 1471244X.

O'DONOGHUE B, SCHÄFER MR, BECKER J, PAPAGEORGIOU K, AMMINGER GP. Metabolic changes in first-episode early-onset schizophrenia with second-generation antipsychotics. *Early Intervention in Psychiatry*. 2014, 8(3), 276-280. ISSN 17517885.

OKKELS N, VERNAL DL, JENSEN SO, MCGRATH JJ, NIELSEN RE. Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013, 127(1), 62-68. ISSN 0001690X.

OLFSON M. Epidemiologic and clinical perspectives on antipsychotic treatment of children and adolescents. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2012, 57(12), 715-716. ISSN 07067437.

PAGSBERG AK, JEPPESEN P, KLAUBER DG, JENSEN KG, RUDÅ D, STENTEBJERG-OLESEN M, JANTZEN P, RASMUSSEN S, SALDEEN EA, LAURITSEN MB, BILENBERG N, STENSTRØM AD, PEDERSEN J, NYVANG L, MADSEN S, LAURITSEN MB, VERNAL DL, THOMSEN PH, PALUDAN J, WERGE TM, WINGE K, JUUL K, GLUUD C, SKOOG M, WETTERSLEV J, JEPSEN JR, CORRELL CU, FINK-JENSEN A, FAGERLUND B. Quetiapine versus aripiprazole in children and adolescents with psychosis--protocol for the randomised, blinded clinical Tolerability and Efficacy of Antipsychotics (TEA) trial. *BMC Psychiatry*. 2014, 14:199. ISSN 1471244X.

PAPPA S, DAZZAN P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychological Medicine*. 2009, 39(7), 1065-1076. ISSN 00332917.

PANAGIOTOPOULOS C, RONSLEY R, DAVIDSON J. Increased prevalence of obesity and glucose intolerance in youth treated with second-generation antipsychotic medications. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2009, 54(11), 743-749. ISSN 07067437.

PARELLADA M, CASTRO-FORNIELES J, GONZALEZ-PINTO A, PINA-CAMACHO L, MORENO D, RAPADO-CASTRO M, OTERO S, DE LA SERNA E, MORENO C, BAEZA I, GRAELL M, ARANGO C. Predictors of functional and clinical outcome in early-onset first-episode psychosis: the child and adolescent first episode of psychosis (CAFEPS) study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2015, 76(11):e1441. ISSN 01606689.

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. ISSN 00071250.

PENG X, ASCHER-SVANUM H, FARIES DE, STAUFFER VL, KOLLACK-WALKER S, KINON BJ, KANE JM. Cost-effectiveness of early responders versus early nonresponders to atypical antipsychotic therapy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2011, 3, 79-87. ISSN 11786981.

PENCER A, ADDINGTON J, ADDINGTON D. Outcome of a first episode of psychosis in adolescence: a 2-year follow-up. *Psychiatry Research*. 2005, 133(1), 35-43. ISSN 01651781.

PERALTA V, MORENO-IZCO L, SANCHEZ-TORRES A, GARCÍA DE JALÓN E, CAMPOS MS, CUESTA MJ. Characterization of the deficit syndrome in drug-naive schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. *Schizophrenia Bulletin*. 2014, 40(1), 214-224. ISSN 05867614.

PERALTA V, CUESTA MJ. Neuromotor abnormalities in neuroleptic-naive psychotic patients: antecedents, clinical correlates, and prediction of treatment response. *Comprehensive Psychiatry*. 2011, 52(2), 139-145. ISSN 0010440X.

PINA CAMACHO L, DÍAZ-CANEJA CM, PINA-CAMACHO L, JANSSEN J, ARANGO C. Age at First Episode Modulates Diagnosis-Related Structural Brain Abnormalities in Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2016, 42(2), 344-357. ISSN 05867614.

- 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. ISSN 01606689.
- POTKIN SG, GHARABAWI GM, GREENSPAN AJ, MAHMOUD R, KOSIK-GONZALEZ C, RUPNOW MF, BOSSIE CA, DAVIDSON M, BURTEA V, ZHU Y, 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. ISSN 09209964.
- POTVIN S, AUBIN G, STIP E. Antipsychotic-induced parkinsonism is associated with working memory deficits in schizophrenia-spectrum disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2015, 265(2), 147-154. ISSN 09401334.
- PRIEBE S, SAVILL M, WYKES T, BENTALL R, LAUBER C, REININGHAUS U, MCCRONE P, MOSWEU I, BREMNER S, ELDRIDGE S, RÖHRICHT F; NESS TEAM. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of body psychotherapy in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a multicentre randomised controlled trial. *Health Technology Assessment*. 2016, 20(11), vii-xxiii, 1-100. ISSN 13665278.
- 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*. 2011a, 34(8), 651-668. ISSN 01145916.
- PRINGSHEIM T, PANAGIOTOPOULOS C, DAVIDSON J, HO J; CAMESA GUIDELINE GROUP. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. *Journal of the Canadian Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011b, 20(3), 218-233. ISSN 17198429.
- PUIG O, PENADÉS R, BAEZA I, DE LA SERNA E, SÁNCHEZ-GISTAU V, BERNARDO M, CASTRO-FORNIELES J. Cognitive remediation therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014, 53(8), 859-868. ISSN 08908567.
- PULKKI RÅBACK L, ELOVAINIO M, KIVIMÄKI M, MATTSSON N, RAITAKARI OT, PUTTONEN S, MARNIEMI J, VIKARI JS, KELTIKANGAS-JÄRVINEN L. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. *Health Psychology*. 2009, 28(1), 108-116. ISSN 02786133.
- R CORE TEAM (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <https://www.R-project.org/>.
- RABINOWITZ J, BERARDO CG, BUGARSKI-KIROLA D, MARDER S. Association of prominent positive and prominent negative symptoms and functional health, well-being, healthcare-related quality of life and family burden: a CATIE analysis. *Schizophrenia Research*. 2013, 150(2-3), 339-342. ISSN 09209964.

- RABINOWITZ J, HORNIK T, DAVIDSON M. Rapid onset of therapeutic effect of risperidone versus haloperidol in a double-blind randomized trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2001, 62(5), 343-346. ISSN 01606689.
- RABOCH J, HRDLIČKA M, MOHR P, PAVLOVSKÝ P, PTÁČEK R (eds.). DSM-5 – Diagnostický a statistický manuál duševních poruch. Praha: Testcentrum, 2015. ISBN 978-80-86471-52-5.
- RABOCH J, ANDERS M, HELLEROVÁ P, UHLÍKOVÁ P. Doporučené postupy psychiatrické péče III, Brno: Tribun EU, 2010, 267 stran. ISBN: 978-80-7399-984-1.
- RAMOS LOYO J, MORA-REYNOSO L, SÁNCHEZ-LOYO LM, MEDINA-HERNÁNDEZ V. Sex differences in facial, prosodic, and social context emotional recognition in early-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research & Treatment*. 2012, 2012:584725. ISSN 20902085.
- RAPOPORT JL, GIEDD JN, GOGTAY N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry*. 2012, 17(12), 1228-1238. ISSN 13594184.
- RAPOPORT JL, GOGTAY N. Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2011, 29(3), 251-258. ISSN 07365748.
- 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. ISSN 08908567.
- RATZONI G, GOTHELF D, BRAND-GOTHELF A, REIDMAN J, KIKINZON L, GAL G, PHILLIP M, APTER A, 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. ISSN 08908567.
- REMBERK B, BAŽYŃSKA AK, KREMPA-KOWALEWSKA A, RYBAKOWSKI F. Adolescent insanity revisited: course and outcome in early-onset schizophrenia spectrum psychoses in an 8-year follow-up study. *Comprehensive Psychiatry*. 2014, 55(5), 1174-1181. ISSN 0010440X.
- REMSCHMIDT H, THEISEN F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012, 66(1), 63-69. ISSN 0302282X.
- REMSCHMIDT H, MARTIN M, FLEISCHHAKER C, THEISEN FM, HENNIGHAUSEN K, GUTENBRUNNER C, SCHULZ E. Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*. 2007, 114(4), 505-512. ISSN 03009564.
- REYNOLDS GP, ZHANG ZJ, ZHANG XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet*. 2002, 359(9323), 2086-2087. ISSN 01406736.
- ROBLES O, ZABALA A, BOMBÍN I, PARELLADA M, MORENO D, RUIZ-SANCHO A, ARANGO C. Cognitive efficacy of quetiapine and olanzapine in early-onset first-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2011, 37(2), 405-415. ISSN 05867614.

RODDAY A, PARSONS SK, MANKIW C, CORRELL CU, ROBB AS, ZIMABT, SAUNDERS TS, LESLIE LK. Child and adolescent psychiatrists' reported monitoring behaviors for second-generation antipsychotics. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2015, 25(4), 351-361. ISSN 10445463.

RÖHRICHT F, PRIEBE S. Effect of body-oriented psychological therapy on negative symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Psychological Medicine*. 2006, 36(5), 669-678. ISSN 00332917.

ROMM KL, ROSSBERG JI, BERG AO, BARRETT EA, FAERDEN A, AGARTZ I, ANDREASSEN OA, MELLE I. Depression and depressive symptoms in first episode psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2010, 198(1), 67-71. ISSN 00223018.

RÖPCKE B, EGGERS C. Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2005, 14(6), 341-350. ISSN 10188827.

ROY G, BEDARD A, DESMARAIS PA, JOURDAIN F, ALLEN S, MICHAUD D, BEN AMOR L. Age-dependent metabolic effects of second-generation antipsychotics in second-generation antipsychotic-naïve French Canadian patients. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2010, 20(6), 479-487. ISSN 10445463.

RUBINO T, PAROLARO D. Cannabis abuse in adolescence and the risk of psychosis: a brief review of the preclinical evidence. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2014, 52, 41-44. ISSN 02785846.

RUHRMANN S, SCHULTZE-LUTTER F, SALOKANGAS RK, HEINIMAA M, LINSZEN D, DINGEMANS P, BIRCHWOOD M, PATTERSON P, JUCKEL G, HEINZ A, MORRISON A, LEWIS S, VON REVENTLOW HG, KLOSTERKÖTTER J. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Archives of General Psychiatry*. 2010, 67(3), 241-251. ISSN 0003990X.

RUSSELL, AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1994, 20(4), 631-646. ISSN 05867614.

RUTTER, M. Childhood schizophrenia reconsidered. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*. 1972, 2(4), 315-337. ISSN 00219185.

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. ISSN 09209964.

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. ISSN 09209964.

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

SAHA S, CHANT D, WELHAM J, MCGRATH J. SAHA, SUKANTA. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*. 2005, 2(5), 413-433. ISSN 15491277.

SALVATORE P, BALDESSARINI RJ, TOHEN M, KHALSA HM, SANCHEZ-TOLEDO JP, ZARATE CA JR, VIETA E, MAGGINI C. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009, 70(4), 458-466. ISSN 01606689.

SAMARA MT, LEUCHT C, LEEFLANG MM, ANGHELESCU IG, CHUNG YC, CRESPO-FACORRO B, ELKIS H, HATTA K, GIEGLING I, KANE JM, KAYO M, LAMBERT M, LIN CH, MÖLLER HJ, PELAYO-TERÁN JM, RIEDEL M, RUJESCU D, SCHIMMELMANN BG, SERRETTI A, CORRELL CU, 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. ISSN 0002953X.

SANCHEZ GISTAU V, BAEZA I, ARANGO C, GONZÁLEZ-PINTO A, DE LA SERNA E, PARELLADA M, GRAELL M, PAYA B, LLORENTE C, 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. ISSN 00219630.

SANCHEZ GISTAU V, BAEZA I, ARANGO C, GONZÁLEZ-PINTO A, DE LA SERNA E, PARELLADA M, GRAELL M, PAYA B, LLORENTE C, 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. ISSN 01606689.

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. ISSN 08908567.

SAVITZ A, LANE R, NUAMAH I, SINGH J, HOUGH D, GOPAL S. Long-Term Safety of Paliperidone Extended Release in Adolescents with Schizophrenia: An Open-Label, Flexible Dose Study. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2015b, 25(7), 548-557. ISSN 10445463.

SHAW P, SPORN A, GOGTAY N, OVERMAN GP, GREENSTEIN D, GOCHMAN P, TOSSELL JW, LENANE M, RAPOPORT JL. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Archives of General Psychiatry*. 2006, 63(7), 721-730. ISSN 0003990X.

SCHENNACH, R, RIESBECK M, MAYR A, SEEMÜLLER F, MAIER W, KLINGBERG S, HEUSER I, KLOSTERKÖTTER J, GASTPAR M, SCHMITT A, SAUER H, SCHNEIDER F, JÄGER M, WÖLWER W, GAEBEL W, MÖLLER HJ, RIEDEL M. Should early improvement be re-defined to better predict the maintenance of response in first-episode schizophrenia patients? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013, 127(6), 474-481. ISSN 0001690X.

SCHENNACH R, MEYER S, SEEMÜLLER F, JÄGER M, SCHMAUSS M, LAUX G, PFEIFFER H, NABER D, SCHMIDT LG, GAEBEL W, KLOSTERKÖTTER J, HEUSER I, MAIER W, LEMKE MR, RÜTHER E, KLINGBERG S, GASTPAR M, MUSIL R, MÖLLER HJ, RIEDEL M. Response trajectories in "real-world" naturalistically treated schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*. 2012, 139(1-3), 218-224. ISSN 09209964.

SCHENNACH WOLFF R, MEYER S, SEEMÜLLER F, JÄGER M, SCHMAUSS M, LAUX G, PFEIFFER H, NABER D, SCHMIDT LG, GAEBEL W, KLOSTERKÖTTER J, HEUSER I, MAIER W, LEMKE MR, RÜTHER E, KLINGBERG S, GASTPAR M, MÖLLER HJ, RIEDEL M. Influencing factors and predictors of early improvement in the acute treatment of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2011a, 45(12), 1639-1647. ISSN 00223956.

SCHENNACH-WOLFF R, JÄGER M, MAYR A, MEYER S, KÜHN KU, KLINGBERG S, HEUSER I, KLOSTERKÖTTER J, GASTPAR M, SCHMITT A, SCHLÖSSER R, SCHNEIDER F, GAEBEL W, SEEMÜLLER F, MÖLLER HJ, RIEDEL M. Predictors of response and remission in the acute treatment of first-episode schizophrenia patients –is it all about early response? *European Neuropsychopharmacology*. 2011b, 21(5), 370-378. ISSN 0924977X.

SCHIMMELMANN BG, WALGER P, SCHULTZE-LUTTER F. The significance of at-risk symptoms for psychosis in children and adolescents. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2013a, 58(1), 32-40. ISSN 07067437.

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*. 2013b, 26(2), 219-230. ISSN 09517367.

SCHIMMELMANN BG, CONUS P, COTTON SM, KUPFERSCHMID S, KAROW A, SCHULTZE-LUTTER F, MCGORRY PD, LAMBERT M. Prevalence and impact of cannabis use disorders in adolescents with early onset first episode psychosis. *European Psychiatry*. 2012, 27(6), 463-469. ISSN 09249338.

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. ISSN 09209964.

SCHIMMELMANN BG, PAULUS S, SCHACHT M, TILGNER C, SCHULTE-MARKWORT M, LAMBERT M. Subjective distress related to side effects and subjective well-being in first admitted adolescents with early-onset psychosis treated with atypical antipsychotics. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2005, 15(2), 249-258. ISSN 10445463.

SCHNEIDER C, PAPACHRISTOU E, WIMBERLEY T, GASSE C, DIMA D, MACCABE JH, MORTENSEN PB, FRANGO S. Clozapine use in childhood and adolescent schizophrenia: A nationwide population-based study. *European Neuropsychopharmacology*. 2015, 25(6), 857-863. ISSN 0924977X.

SCHNEIDER C, CORRIGALL R, HAYES D, KYRIAKOPOULOS M, FRANGOU S. Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *European Psychiatry*. 2014, 29(1), 1-10. ISSN 09249338.

SCHUEPBACH D, HILL SK, SANDERS RD, HELL D, KESHAVAN MS, SWEENEY JA. Early treatment-induced improvement of negative symptoms predicts cognitive functioning in treatment-naive first episode schizophrenia: a 2-year followup. *Schizophrenia Bulletin*. 2004, 30(4), 837-848. ISSN 05867614.

SCHWARTZ JE, FENNIG S, TANENBERG-KARANT M, CARLSON G, CRAIG T, GALAMBOS N, LAVELLE J, BROMET EJ. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Archives of General Psychiatry*. 2000, 57(6), 593-600. ISSN 0003990X.

SIKICH L, FRAZIER JA, MCCLELLAN J, FINDLING RL, VITIELLO B, RITZ L, AMBLER D, PUGLIA M, MALONEY AE, MICHAEL E, DE JONG S, SLIFKA K, NOYES N, HLASTALA S, PIERSON L, MCNAMARA NK, DELPORTO-BEDOYA D, ANDERSON R, HAMER RM, LIEBERMAN JA. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *American Journal of Psychiatry*. 2008, 165(11), 1420-1431. ISSN 0002953X.

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. ISSN 0893133X.

SIMON V, VAN WINKEL R, DE HERT M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009, 70(7), 1041-1050. ISSN 01606689.

SIMPSON GM, GLICK ID, WEIDEN PJ, ROMANO SJ, SIU CO. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2004, 161(10), 1837-1847. ISSN 0002953X.

SINGH J, ROBB A, VIJAPURKAR U, NUAMAH I, HOUGH D. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biological Psychiatry*. 2011, 70(12), 1179-1187. ISSN 00063223.

SPORN AL, ADDINGTON AM, GOGTAY N, ORDOÑEZ AE, GORNICK M, CLASEN L, GREENSTEIN D, TOSSELL JW, GOCHMAN P, LENANE M, SHARP WS, STRAUB RE, 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. ISSN 00063223.

SPORN A, GOGTAY N, ORTIZ-AGUAYO R, ALFARO C, TOSSELL J, LENANE M, GOCHMAN P, RAPOPORT JL. Clozapine-induced neutropenia in children: management with lithium carbonate. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2003, 13(3), 401-404. ISSN 10445463.

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. ISSN 19326203.

STAR K, IESSA N, ALMANDIL NB, WILTON L, CURRAN S, EDWARDS IR, WONG IC. Rhabdomyolysis reported for children and adolescents treated with antipsychotic medicines: a case series analysis. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2012,22(6), 440-451. ISSN 10445463.

STÁRKOVÁ L. Stigmatizace v pedopsychiatrii. *Psychiatrie pro praxi*. 2013, 14(1), 10-13. ISSN: 1803-5272.

STAUFFER VL, CASE M, KINON BJ, CONLEY R, ASCHER-SVANUM H, KOLLACK-WALKER S, KANE J, MCEVOY J, LIEBERMAN J. Early response to antipsychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Research*. 2011a, 187(1-2), 42-48. ISSN 01651781.

STAUFFER VL, ASCHER-SVANUM H, CONLEY R, KAPUR S, KANE JM, KOLLACK-WALKER S, JACOB J, KINON BJ. Trajectories of response to treatment with atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia pooled from 6 double-blind, randomized clinical trials. *Schizophrenia Research*. 2011b, 130(1-3), 11-19. ISSN 09209964.

STENTEBJERG OLESEN M, PAGESBERG 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. ISSN 10445463.

STENTEBJERG OLESEN M, GANOCY SJ, FINDLING RL, CHANG K, DELBELLO MP, KANE JM, TOHEN M, JEPPESEN P, 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. ISSN 10188827.

STENTEBJERG OLESEN M, JEPPESEN P, PAGESBERG AK, FINK-JENSEN A, KAPOOR S, CHEKURI R, CARBON M, AL-JADIRI A, KISHIMOTO T, KANE JM, 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. ISSN 10445463.

STIGLER KA, POTENZA MN, POSEY DJ, MCDOUGLE CJ. Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents: prevalence, clinical relevance, and management. *Pediatric Drugs*. 2004, 6(1), 33-44. ISSN 11745878.

SVAČINA Š. Metabolické účinky psychofarmak. Praha: Triton, 2004. 187 stran. ISBN: 80-7254-599-X.

SWADI HS, CRAIG BJ, PIRWANI NZ, BLACK VC, BUCHAN JC, BOBIER CM. A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15- to 18-year-old adolescents. *International Clinical Psychopharmacology*. 2010, 25(1), 1-6. ISSN 02681315.

TANDON R, KESHAVAN MS, NASRALLAH HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*. 2008, 102(1-3), 1-18. ISSN 09209964.

TAUSCHER J, JONES C, REMINGTON G, ZIPURSKY RB, KAPUR S. Significant dissociation of brain and plasma kinetics with antipsychotics. *Molecular Psychiatry*. 2002, 7(3), 317-321. ISSN 13594184.

TENBACK DE, VAN HARTEN PN, SLOOFF CJ, VAN OS J. Evidence that early extrapyramidal symptoms predict later tardive dyskinesia: a prospective analysis of 10,000 patients in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *American Journal of Psychiatry*. 2006, 163(8), 1438-1440. ISSN 0002953X.

TEREVNIKOV V, JOFFE G, STENBERG JH. Randomized Controlled Trials of Add-On Antidepressants in Schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015, 18(9), 1-14. ISSN 14611457.

THASE ME. Methodology to measure onset of action. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001, 62 Suppl 15, 18-21. ISSN 01606689.

THEISEN FM, GEBHARDT S, HABERHAUSEN M, HEINZEL-GUTENBRUNNER M, WEHMEIER PM, KRIEG JC, KÜHNAU W, SCHMIDTKE J, REMSCHMIDT H, HEBEBRAND J. Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatric Genetics*. 2005, 15(4), 285-289. ISSN 09558829.

TORTORA S. The Dancing Dialogue. Using the Communicative Power of Movement with Young Children. 532 stran. Baltimore: Paul H. Books, 2006.

THOMPSON C. Onset of action of antidepressants: results of different analyses. *Human psychopharmacology*. 2002, 17 Suppl 1, S27-S32. ISSN 08856222.

TIIHONEN J, WAHLBECK K, KIVINIEMI V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2009, 109(1-3), 10-14. ISSN 09209964.

TRACY DK, JOYCE DW, SARKAR SN, MATEOS FERNANDEZ MJ, SHERGILL SS. Skating on thin ice: pragmatic prescribing for medication refractory schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2015, 15:174. ISSN 1471244X.

TROTTA A, DI FORTI M, MONDELLI V, DAZZAN P, PARIANTE C, DAVID A, MULÈ A, FERRARO L, FORMICA I, MURRAY RM, FISHER HL. Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophrenia Research*. 2013, 150(1), 169-175. ISSN 09209964.

UELAND T, RUND BR. A controlled randomized treatment study: the effects of a cognitive remediation program on adolescents with early onset psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004, 109(1), 70-74. ISSN 0001690X.

UPTHEGROVE R, BIRCHWOOD M, ROSS K, BRUNETT K, MCCOLLUM R, JONES L. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010, 122(3), 211-218. ISSN 0001690X.

VAN HARTEN PN, BAKKER PR, MENTZEL CL, TIJSSEN MA, TENBACK DE. Movement disorders and psychosis, a complex marriage. *Frontiers in Psychiatry*. 2015, 5:190. ISSN 16640640.

VAN OS J, LINSKOTT RJ, MYIN-GERMEYS I, DELESPAUL P, KRABBENDAM L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*. 2009, 39(2), 179-195. ISSN 00332917.

VARLEY CK, MCCLELLAN J. Implications of marked weight gain associated with atypical antipsychotic medications in children and adolescents. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2009, 302(16), 1811-1812. ISSN 00987484.

VERNAL DL, KAPOOR S, AL-JADIRI A, SHERIDAN EM, BORENSTEIN Y, MORMANDO C, DAVID L, SINGH S, SEIDMAN AJ, CARBON M, GERSTENBERG M, SAITO E, KANE JM, STEINHAUSEN HC, CORRELL CU. Outcome of Youth with Early-Phase Schizophrenia-Spectrum Disorders and Psychosis Not Otherwise Specified Treated with Second-Generation Antipsychotics: 12 Week Results from a Prospective, Naturalistic Cohort Study. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2015, 25(7), 535-547. ISSN 10445463.

VERNON JA, GRUDNIKOFF E, SEIDMAN AJ, FRAZIER TW, VEMULAPALLI MS, PAREEK P, GOLDBERG TE, KANE JM, CORRELL CU. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia – a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2014, 159(2-3), 385-394. ISSN 09209964.

VITIELLO B, CORRELL C, VAN ZWIETEN-BOOT B, ZUDDAS A, PARELLADA M, ARANGO C. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *European Neuropsychopharmacology*. 2009, 19(9), 629-635. ISSN 0924977X.

VOURDAS A, PIPE R, CORRIGALL R, FRANGOU S. Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2003, 62(1-2), 13-22. ISSN 09209964.

VYAS NS, PATEL NH, PURI BK. Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*. 2011, 5(1), 3-14. ISSN 17517885.

WALTHER S, RAMSEYER F, HORN H, STRIK W, TSCHACHER W. Less structured movement patterns predict severity of positive syndrome, excitement, and disorganization. *Schizophrenia Bulletin*. 2014, 40(3), 585-591. ISSN 05867614.

WALTHER S, STRICK W. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012, 66(2), 77-92. ISSN 0302282X.

WEISS R, DZIURA J, BURGERT TS, TAMBORLANE WV, TAKSALI SE, YECKEL CW, ALLEN K, LOPES M, SAVOYE M, MORRISON J, SHERWIN RS, CAPRIO S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2004, 350(23), 2362-2374. ISSN 00284793.

WERRY JS, MCCLELLAN JM, ANDREWS LK, HAM M. Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1994, 20(4), 619-630. ISSN 05867614.

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. ISSN 08908567.

WHITTY PF, OWOEYE O, WADDINGTON JL. Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia: intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophrenia Bulletin*. 2009, 35(2), 415-424. ISSN 05867614.

WILBUR R, KULIK FA, KULIK AV. Noradrenergic effects in tardive dyskinesia, akathisia and pseudoparkinsonism via the limbic system and basal ganglia. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 1988, 12(6), 849-864. ISSN 02785846.

WIMBERLEY T, STØVRING H, SØRENSEN HJ, HORSDAL HT, MACCABE JH, GASSE C. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2016, 3(4), 358-366. ISSN 22150366.

WOODBERRY KA, SERUR RA, HALLINAN SB, MESHOLAM-GATELY RI, GIULIANO AJ, WOJCIK JD, KESHAVAN MS, FRAZIER JA, GOLDSTEIN JM, SHENTON ME, MCCARLEY RW, SEIDMAN LJ. Frequency and pattern of childhood symptom onset reported by first episode schizophrenia and clinical high risk youth. *Schizophrenia Research*. 2014, 158(1-3), 45-51. ISSN 09209964.

World Health Organisation. International classification of diseases. 10th ed. Geneva: WHO, 1992.

WU RR, ZHAO JP, JIN H, SHAO P, FANG MS, GUO XF, HE YQ, LIU YJ, CHEN JD, LI LH. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2008, 299(2), 185-193. ISSN 00987484.

WU RR, ZHAO JP, LIU ZN, ZHAI JG, GUO XF, GUO WB, TANG JS. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2006, 186(4), 572-578. ISSN 00333158.

YÜCEL M, BORA E, LUBMAN DI, SOLOWIJ N, BREWER WJ, COTTON SM, CONUS P, TAKAGI MJ, FORNITO A, WOOD SJ, MCGORRY PD, PANTELIS C. The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophrenia Bulletin*. 2012, 38(2), 316-330. ISSN 05867614.

YUNG, AR, PHILLIPS LJ, YUEN HP, MCGORRY PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophrenia Research*. 2004, 67(2-3), 131-142. ISSN 09209964.

ZABALA A, RAPADO M, ARANGO C, ROBLES O, DE LA SERNA E, GONZÁLEZ C, RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ JM, ANDRÉS P, MAYORAL M, BOMBÍN I. Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*. 2010, 260(3), 225-233. ISSN 09401334.

ZHONG KX, SWEITZER DE, HAMER RM, LIEBERMAN JA. Comparison of quetiapine and risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, flexible-dose, 8-week study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006, 67(7), 1093-1103. ISSN 01606689.

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. ISSN 02681315.

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

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

ntní ($p=0,03$). Iničiální 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 quetiapi-nem. 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 ± 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 ± 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 ± 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 ± 4.2 days in the AAP group and 5.8 ± 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 ± 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 ± 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 ± 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 ± 3.2 kg and 2.0 ± 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 ± 2.6 kg on risperidone, 4.4 ± 2.5 kg on olanzapine and 2.1 ± 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.

Onset of action of atypical and typical antipsychotics in the treatment of adolescent schizophrenic psychoses

Iveta ZEDKOVA¹, Iva DUDOVA¹, Tomas URBANEK², Michal HRDLICKA^{1,3}

¹ Department of Child Psychiatry, Charles University, ^{2nd} Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic

² Institute of Psychology, Academy of Sciences, Brno, Czech Republic.

³ Charles University, ^{1st} Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic

Correspondence to: Prof. Michal Hrdlicka, MD., PhD.
Department of Child Psychiatry, Charles University, ^{2nd} Faculty of Medicine,
V Úvalu 84, 15006 Prague, Czech Republic.
TEL: +420 224 433 400; FAX: +420 224 433 420;
E-MAIL: michal.hrdlicka@lfmotol.cuni.cz

Submitted: 2011-07-20 *Accepted:* 2011-07-29 *Published online:* 2011-11-12

Key words: schizophrenia; antipsychotics; onset of action; adolescence

Neuroendocrinol Lett 2011; 32(5):667-670 PMID: 22167144 NEL320511A18 © 2011 Neuroendocrinology Letters • www.nel.edu

Abstract

OBJECTIVES: The aim of our study was to assess the time to 'first improvement' associated with specific atypical (AAP) and typical (TAP) antipsychotic drugs in patients with early-onset schizophrenia and other related psychotic disorders.

METHODS: This study involved a systematic chart review of all patients receiving routine clinical care in our department, with selected AAPs and TAPs, for schizophrenic psychoses, between 1997 and 2007. During this period, our review identified 296 teenage patients (141 males, 155 females; mean age 16.0 ± 1.5 years). The time to first improvement could be estimated in 258 patients; of these, 195 patients (76%) had been treated with AAPs and 63 patients (24%) with TAPs. We found that most patients were taking risperidone (N = 96), followed by olanzapine (64 patients). Other patient numbers were as follows: ziprasidone (16 patients), quetiapine (12 patients), clozapine (7 patients), haloperidol (15 patients), perphenazine (28 patients), and sulpiride (20 patients).

RESULTS: The mean time to first improvement was 6.9 (±4.2) days in the AAP group and 5.8 (±3.5) days in the TAP group; the difference was significant at the trend level ($p=0.063$). With respect to individual drugs, the mean time to first improvement was 7.1 (±4.1) days for risperidone, 6.7 (±4.2) days for olanzapine, 6.5 (±5.2) days for ziprasidone, 6.1 (±4.4) days for quetiapine, 7.4 (±3.0) days for clozapine, 5.2 (±2.4) days for haloperidol, 5.9 (±3.8) days for perphenazine, and 6.0 (±3.9) days for sulpiride. Differences among drugs were not significant ($p=0.680$).

CONCLUSIONS: Analysis revealed a significant group level trend indicating that typical antipsychotic drugs have faster onsets of action than atypical antipsychotic drugs.

To cite this article: Neuroendocrinol Lett 2011; 32(5):667-670

INTRODUCTION

The original research regarding 'onset of action' (sometimes referred to as 'speed of onset of action') was carried out using novel antidepressants such as venlafaxine and mirtazapine (Thase 2001; Thompson 2002), and later extended to include atypical antipsychotics. Onset of action was defined, for these double blind studies, as 'the time to the first statistically significant difference between active and placebo treatment groups'; this time could also be considered 'the time of onset' (Thase 2001). This parameter also appears in the literature and is referred to as 'the time to efficacy,' or 'the time to first improvement.' Some authors underscore the need for a three arm design (active drug, comparative drug, placebo) claiming that it is more accurate (Thompson 2002). However, other methodologies have been established as effective in retrospective studies. 'Onset of efficacy' was defined as the day when the first remark regarding patient improvement appeared in the patient's medical documentation.

Unfortunately, there are few reports available dealing with the onset of action of atypical antipsychotics (AAP) in the treatment of schizophrenia (Agid *et al.* 2008). When the list of studies was narrowed to those that directly compared at least two AAP, only twelve relevant studies, among dozens of published studies, were found. Most of them involved adult populations. There have been reports describing speed of onset of action equivalency of risperidone with clozapine (Heinrich *et al.* 1994), olanzapine (Conley & Mahmoud 2001), quetiapine (Zhong *et al.* 2006), and asenapine (Potkin *et al.* 2007). Other studies reported equivalency of ziprasidone with olanzapine (Simpson *et al.* 2004), and equivalency of quetiapine, risperidone and olanzapine (Sacchetti *et al.* 2008). Some trials reported a faster speed of onset of action for risperidone over clozapine (Bondolfi *et al.* 1998), over olanzapine (Kasper *et al.* 2001), and over quetiapine (Potkin *et al.* 2006); additionally, a faster speed of onset of action has been reported for ziprasidone over aripiprazole (Zimbroff *et al.* 2007) and clozapine (Sacchetti *et al.* 2009). The only pediatric study dealing with mean response time, reported a faster onset of action for olanzapine (1.6 weeks) compared to risperidone (2.3 weeks) and haloperidol (2.4 weeks) (Sikich *et al.* 2004).

The aim of our study was to assess the time to 'first improvement' (i.e. speed of onset of action) associated with specific atypical and typical (TAP) antipsychotic drugs in patients with early-onset schizophrenia and other related psychotic disorders.

METHODS

Procedure and study design

This was a systematic chart review of all patients receiving routine clinical care at the Department of Child Psychiatry who were being treated with selected atypi-

cal (risperidone, olanzapine, ziprasidone, quetiapine, clozapine) and typical (haloperidol, perphenazine, sulpiride) antipsychotics for schizophrenia or related psychotic disorders between 1997 and 2007. The inclusion of an antipsychotic into the study was based on frequency of use. Only antipsychotics used in a minimum of at least five cases were included. Sulpiride was classified as a typical antipsychotic drug in agreement with most authors (Sadock & Sadock 2005, Wu *et al.* 2006), although, the opposite point of view also exists (Gerlach & Peacock 1995).

Patients received a 2-hour intake diagnostic and treatment evaluation by a child psychiatrist. All diagnoses were made by a treating child psychiatrist using the ICD-10 criteria (World Health Organization 1992) based on interviews with the parent(s) and child, and after a review of available school and psychological testing reports. No formal, structured interviews were used.

Records of patients were examined to ascertain the psychiatric diagnosis, type of antipsychotic medication and its dose at the end of the first week of treatment, and the first remark regarding any patient improvement recorded by a staff child psychiatrist. The time to first improvement was assessed in agreement with the methodology established for the retrospective studies as 'the number of treatment days prior to the moment when the first remark regarding patient improvement appeared in the patient's medical documentation.'

Sample and statistics

Inclusion criteria were: (1) schizophrenia diagnosis of F20-29, (2) medical record quality sufficient to evaluate the patient, and (3) only antipsychotic treatments initiated after admission to the Department of Child Psychiatry were analyzed (i.e. the treatment was not used in out-patient care prior to admission).

In the period between 1997 and 2007, our review identified 296 teenage patients (141 males, 155 females; mean age 16.0 \pm 1.5 years). The time to first improvement could be estimated in 258 patients; of these, 195 patients (76%) had been treated with AAPs and 63 patients (24%) with TAPs. We found that most patients were taking risperidone (N = 96), followed by olanzapine (64 patients). Other patient numbers were as follows: ziprasidone (16 patients), quetiapine (12 patients), clozapine (7 patients), haloperidol (15 patients), perphenazine (28 patients), and sulpiride (20 patients).

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 15.0). Descriptive statistics for samples was used. T-test and univariate ANOVA were used to analyze the differences in the onset of action between treatments.

RESULTS

The mean daily dose of medication at the end of the first week was 2.9 (\pm 1.4) mg for risperidone, 13.4 (\pm 5.0) mg for olanzapine, 81.9 (\pm 18.7) mg for ziprasidone, 570.8

(± 293.4) mg for quetiapine, 119.6 (± 62.8) mg for clozapine, 8.0 (± 3.9) mg for haloperidol, 21.2 (± 13.7) mg for perphenazine, and 287.5 (± 147.7) mg for sulpiride.

The mean time to first improvement was 6.9 (± 4.2) days in the AAP group and 5.8 (± 3.5) days in the TAP group; the difference was significant at the trend level ($p=0.063$; Fig. 1). With respect to individual drugs, the mean time to first improvement was 7.1 (± 4.1) days for risperidone, 6.7 (± 4.2) days for olanzapine, 6.5 (± 5.2) days for ziprasidone, 6.1 (± 4.4) days for quetiapine, 7.4 (± 3.0) days for clozapine, 5.2 (± 2.4) days for haloperidol, 5.9 (± 3.8) days for perphenazine, and 6.0 (± 3.9) days for sulpiride. Differences among drugs were not significant ($p=0.680$; Figure 2).

DISCUSSION

Our analysis revealed a significant group-level trend indicating that typical antipsychotic drugs have faster onsets of action than atypical antipsychotic drugs. However, differences among individual drugs (including AAPs as well as TAPs) were not significant.

The literature documents twelve reported comparisons involving two, or maximally three, AAPs regarding onset of action. Six of twelve published studies found an equivalent speed of onset of action (Heinrich *et al.* 1994; Conley & Mahmoud 2001; Simpson *et al.* 2004; Zhong *et al.* 2006; Potkin *et al.* 2007; Sacchetti *et al.* 2008) and our results confirmed these observations. The other six published studies, including the only pediatric study, reported significant differences in speed of onset of action (Bondolfi *et al.* 1998; Kasper *et al.* 2001; Sikich *et al.* 2004; Potkin *et al.* 2006; Zimbroff *et al.* 2007; Sacchetti *et al.* 2009).

Our retrospective design enabled us, in one study, to compare five atypical and three typical antipsychotics with regard to speed of onset of action, which makes it the first study to be so inclusive and extensive. This is a major advantage of retrospective studies and enables them to study certain aspects of clinical drugs not generally addressed by double-blind, prospective studies and involve aspects which are particularly well suited for meta-analyses (Bares *et al.* 2009; Hrdlicka *et al.* 2009). On the other hand, retrospective studies, in general, have many methodological limitations, e.g. absence of a control group, less precise design and measurements, no randomization, and unequally sized treatment groups. We are also aware of other methodological limitations in our study. Some of the treatment groups (ziprasidone, quetiapine, clozapine, and haloperidol) had less than 20 patients in the group; thus, it was less likely to detect statistical differences among these groups. Additionally, symptoms that indicated 'first improvement' in medical records were quite heterogeneous and might not have carried the same clinical weight.

This type of naturalistic observation also handicaps evaluation of clozapine, a drug that is generally reserved for treatment-resistant patients. According to our data,

clozapine showed (non-significantly) the slowest onset of action (time to first improvement was 7.4 days) of all the assessed drugs. If clozapine was used as described above, it is not surprising that refractory patients would be less responsive and therefore respond slower than the standard patient population, although, no systematic data on the issue are available. Clearly, this represents one probable explanation of our observation regarding the very slow onset of action for clozapine. Another possible explanation would be that the initial titration of clozapine doses was slower than for the other antipsychotic drugs, which corresponds with the doses reached at the end of the first week (see Results).

The parameter of speed of onset of action of antipsychotics has clinical significance, although, research on the topic has, only recently, started to receive greater and well deserved attention. Better knowledge regarding the speed of onset of action of antipsychotic drugs could lead to more precise treatment guidelines in the future. Further studies on the topic are needed.

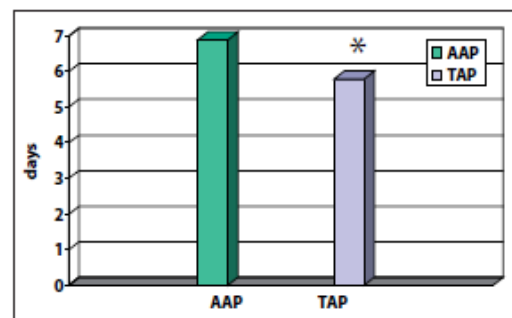


Fig. 1. Atypical versus typical antipsychotics: Mean time to first improvement. AAP - atypical antipsychotics, TAP - typical antipsychotics. T-test: $t = 3.476$; $df = 1$; $p = 0.063$.

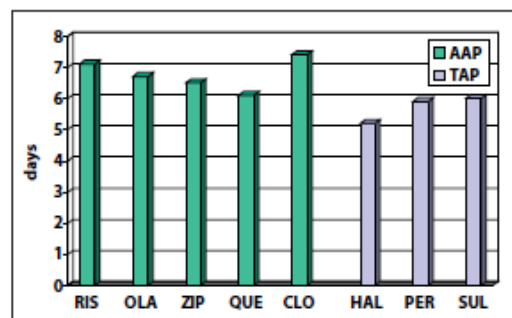


Fig. 2. Mean time to first improvement for individual drugs. AAP - atypical antipsychotics, TAP - typical antipsychotics, RIS - risperidone, OLA - olanzapine, ZIP - ziprasidone, QUE - quetiapine, CLO - clozapine, HAL - haloperidol, PER - perphenazine, SUL - sulpiride. Univariate ANOVA: $F = 0.690$; $df = 7$; $p = 0.680$.

ACKNOWLEDGEMENTS

Supported by Ministry of Education, Youth and Sports, the Czech Republic (research grant MSM 0021620849).

REFERENCES

- 1 Agid O, Kapur S, Warrington L, Loebel A, Siu C (2008). Early onset of antipsychotic response in the treatment of acutely agitated patients with psychotic disorders. *Schizophr Res.* **102**: 241–248.
- 2 Bares M, Novak T, Kopecek M, Stopkova P, Sos P (2009). Is combined treatment more effective than switching to monotherapy in patients with resistant depression? A retrospective study. *Neuroendocrinol Lett.* **30**: 723–728.
- 3 Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, et al. (1998). Risperidone versus clozapine in the treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *Am J Psychiatry.* **155**: 499–504.
- 4 Conley RR, Mahmoud R (2001). A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* **158**: 765–774.
- 5 Gerlach J, Peacock L (1995). New antipsychotics: the present status. *Int Clin Psychopharmacol.* **10** (Suppl.3): 39–48.
- 6 Heinrich K, Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Hruschka H (1994). Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double blind, randomized trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* **18**: 129–137.
- 7 Hrdlicka M, Zedkova I, Blatny M, Urbanek T (2009). Weight gain associated with atypical and typical antipsychotics during treatment of adolescent schizophrenic psychoses: a retrospective study. *Neuroendocrinol Lett.* **30**: 256–261.
- 8 Kasper S, Rosillon D, Duchesne I (2001). Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol.* **16**: 179–87.
- 9 Potkin SG, Gharabawi GM, Greenspan AJ, Mahmoud R, Kosik-Gonzales C, Rupnow MFT, et al. (2006). A double-blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalization. *Schizophr Res.* **85**: 254–265.
- 10 Potkin SG, Cohen M, Panagides J (2007). Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* **68**: 1492–1500.
- 11 Sacchetti E, Valsecchi P, Parrinello G (2008). A randomized, flexible-dose, quasi-naturalistic comparison of quetiapine, risperidone, and olanzapine in the short-term treatment of schizophrenia: the QUERISOLA trial. *Schizophr Res.* **98**: 55–65.
- 12 Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P, Romeo F, Gorini B, Warrington L (2009). Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res.* **110**: 80–89.
- 13 Sadock BJ, Sadock VA, editors (2005). *Kaplan Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- 14 Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA (2004). A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology.* **29**: 133–145.
- 15 Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO (2004). Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* **161**: 1837–1847.
- 16 Thase ME (2001). Methodology to measure onset of action. *J Clin Psychiatry.* **62** (suppl 15): 18–21.
- 17 Thompson C (2002). Onset of action of antidepressants: results of different analyses. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* **17**: S27–S32.
- 18 World Health Organization (1992). *International Classification of Diseases, 10th ed.* Geneva: WHO.
- 19 Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, et al (2006). Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology.* **186**: 572–578.
- 20 Zhong KX, Sweitzer DE, Hamer RM, Lieberman JA (2006). Comparison of quetiapine and risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, flexible-dose, 8-week study. *J Clin Psychiatry.* **67**: 1093–1103.
- 21 Zimbroff D, Warrington L, Loebel A, Yang R, Siu C (2007). Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, 4-week study. *Int Clin Psychopharmacol.* **22**: 363–370.

Weight gain associated with atypical and typical antipsychotics during treatment of adolescent schizophrenic psychoses: A retrospective study

Michal HRDLICKA^{1,2}, Iveta ZEDKOVA¹, Marek BLATNY³, Tomas URBANEK³

1. Department of Child Psychiatry, Charles University, 2nd Faculty of Medicine, V Uvalu 84, 15006 Prague, Czech Republic

2. Charles University, 1st Medical Faculty, Kateřinska 32, 12108 Prague, Czech Republic

3. Institute of Psychology, Academy of Sciences, Veveri 97, 60200 Brno, Czech Republic.

Correspondence to: Michal Hrdlicka, M.D., Ph.D., Professor
Address: Department of Child Psychiatry, Charles University,
2nd Faculty of Medicine, V Uvalu 84, 15006 Prague, Czech Republic.
TEL.: +420 224 433 400; FAX: +420 224 433 420
EMAIL: michal.hrdlicka@lfmotol.cuni.cz

Submitted: 2009-03-27 *Accepted:* 2009-04-21 *Published online:* 2009-08-15

Key words: schizophrenia; antipsychotics; weight gain; adolescence

Neuroendocrinol Lett 2009;30(2):256–261 PMID: 19675512 NEL300209A02 © 2008 Neuroendocrinology Letters • www.nel.edu

Abstract

OBJECTIVES: The aim of the study was to assess weight changes associated with certain atypical (AAP) and typical (TAP) antipsychotic drugs in patients with early-onset schizophrenia and other related psychotic disorders. **METHODS:** Our retrospective study included 109 patients (52 boys, 57 girls) with a mean age of 15.8 ± 1.6 years. The patients were evaluated based to their medical records prior to starting therapy, and then after 1, 3, and 6 weeks of treatment. **RESULTS:** 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 in our sample gained an average of 3.4 kg (SD 3.2) on AAP and 2.0 kg (SD 3.9) on TAP during 6 weeks of 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). The patients gained, on average, 3.6 kg (SD 2.6) on risperidone, 4.4 kg (SD 2.5) on olanzapine, and 2.1 kg (SD 4.0) on clozapine during the six weeks of treatment ($p = 0.286$). **CONCLUSIONS:** In our study, we did not find a difference in weight gain between the AAP and TAP groups, as large as has been described in the literature. It also seems plausible that the unique and variable weight changes associated with individual AAPs in the pediatric population are different from those observed in the adult population.

INTRODUCTION

Weight gain was first reported as a side effect of the conventional antipsychotic drug, chlorpromazine, and subsequently observed, to variable degrees, for all antipsychotic agents (Henderson, 2007). The

introduction of the atypical antipsychotics (AAP) in the 1990's changed the treatment of schizophrenia and offered broader symptom control as well as a more favorable tolerability profile (Fleischhacker & Hummer, 1997; Mohr, 2008). However, in contrast to better tolerability, relative to extrapyrami-

To cite this article: Neuroendocrinol Lett 2009;30(2):256–261

Abbreviations & units:

AAP – atypical antipsychotics
 EOS – early-onset schizophrenia
 ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th Revision
 SD – standard deviation
 TAP – typical antipsychotics

dal side effects, atypical antipsychotics do not appear to be superior to typical antipsychotics (TAP) with regard to weight gain (Blin & Micallef, 2001).

This was shown by the first comprehensive meta-analysis on the topic (Allison *et al.* 1999). The authors provided an estimate of the mean weight gain in patients receiving standard doses of antipsychotics over a 10-week period. Among patients on AAP, mean increases were 4.45 kg with clozapine, 4.15 kg with olanzapine, 2.92 kg with sertindole, 2.10 kg with risperidone, and 0.04 kg with ziprasidone. Among patients on TAP, mean weight change ranged from a reduction of 0.39 kg with molindone to an increase of 3.19 kg with thioridazine. Finally, placebo was associated with a mean weight reduction of 0.74 kg. The results were supported by later studies and reviews (Stahl, 1999; Taylor & McAskill, 2000; Jones *et al.* 2001; Virk *et al.* 2004; Newcomer & Haupt, 2006; Henderson, 2007; Ucoc & Gaebel, 2008).

Knowledge regarding weight changes associated with antipsychotic treatment in the field of child and adolescent psychiatry is less comprehensive. However, weight gain is a serious complication in children and adolescents because weight gain is associated with health and psychosocial issues at a time when self-esteem and sexual functioning develop (Corell, 2008). Weight gain can be associated with the development of eating disorders and depression, and the medical consequences of weight gain may adversely affect the pulmonary, gastrointestinal, renal, musculoskeletal, cardiovascular, and endocrine systems (Ebbeling *et al.* 2002; Sen *et al.* 2008).

The literature on the use of atypical as well as typical antipsychotics in pediatric patients remains limited. There are remarkably few randomized, controlled trials for adolescent schizophrenia (Fidling *et al.* 2005). The most recent review identified only 10 double-blind studies with AAP durations of 4 or more weeks which included 15 or more patients, and not all of them have been published yet (Kumra *et al.* 2008).

Only a few comparative investigations regarding weight gain with AAP in early-onset schizophrenia (EOS) are available. There were two studies comparing risperidone and olanzapine with haloperidol, a typical neuroleptic drug. Ratzoni *et al.* (2002) found, in a 12-week, open-label study involving 50 patients, that average weight gain was significantly greater in the olanzapine group (7.2 ± 6.3 kg) than in the risperidone (3.9 ± 4.8 kg) and haloperidol (1.1 ± 3.3 kg) groups. Sikich *et al.* (2004) performed a double-blind, randomized, 8-week trial carried out in 50 children and adolescents with schizophrenia or other psychotic illnesses. Significant weight gains were observed in all treatment

groups: risperidone (4.9 ± 3.6 kg), olanzapine (7.1 ± 4.1 kg), and haloperidol (3.5 ± 3.7 kg). The between-group differences were statistically significant.

Shaw *et al.* (2006) published a double-blind, randomized, 8-week comparison of clozapine and olanzapine in 25 patients. Both groups showed a similar, marked, increase in weight without significant difference (clozapine 3.8 ± 6.0 kg, olanzapine 3.6 ± 4.0 kg). Fleischhaker *et al.* (2007) reported results of an open-label observation of patients treated with clozapine, olanzapine, and risperidone over a period of 6 weeks. The final study sample consisted of 45 patients. However, only 62% of patients had been diagnosed with schizophrenia, the remaining patients had been diagnosed with pervasive developmental disorders, cannabis-related disorders, schizoaffective disorder, anxiety disorders, disruptive behavior disorders, obsessive-compulsive disorder, histrionic personality disorder, and Tourette's disorder. Average weight gain was significantly greater in the olanzapine group (4.6 ± 1.9 kg) than in the risperidone (2.8 ± 1.3 kg) and clozapine (2.5 ± 2.9 kg) groups. The authors concluded, surprisingly, that olanzapine and risperidone, but not clozapine, caused a disproportionately greater weight gain in children and adolescents relative to adults.

The aim of our study was to evaluate weight gain associated with some atypical and typical antipsychotics used in the treatment of adolescent schizophrenic psychoses at our department.

METHODS**Procedure and study design**

This was a systematic chart review of all patients receiving routine clinical care at the Department of Child Psychiatry who were being treated with selected atypical (risperidone, olanzapine, ziprasidone, clozapine) and typical (haloperidol, perphenazine, sulpiride) antipsychotics for schizophrenia or related psychotic disorders between 1997 and 2007. The inclusion of an antipsychotic into the study was based on frequency of use. Only antipsychotics used in a minimum of at least five cases were included. Sulpiride was classified as a typical antipsychotic drug in agreement with most authors (Sadock & Sadock, 2005; Wu *et al.* 2006), although, the opposite point of view also exists (Gerlach & Peacock, 1995).

Patients received a 2-hour intake diagnostic and treatment evaluation by a child psychiatrist. All diagnoses were made by a treating child psychiatrist using the ICD-10 criteria (World Health Organization, 1992) based on interviews with the parent(s) and child, and after a review of available school and psychological testing reports. No formal, structured interviews were used.

Since risperidone had been registered in the Czech Republic for the treatment of schizophrenia in patients aged 15 years and older, an informed con-

sent for "off-label use" had been obtained from the parents of participants younger than 15 years of age. Additionally, olanzapine, ziprasidone, quetiapine, and clozapine had also been registered in the Czech Republic for the treatment of schizophrenia in adults, an informed consent for "off-label use" had been obtained from the parents of all participants treated with these drugs. Haloperidol, perphenazine, and sulpiride had been approved for the treatment of schizophrenia in children and/or adolescents, and therefore no informed consent for "off-label use" was needed.

Records of patients were examined to ascertain the psychiatric diagnosis, type, and dose of antipsychotic medication, weight, history of psychosis, and medication trials prior to admission. Weight was routinely monitored at weekly intervals, with patients clothed in underwear. Electronic scales (Tonava TH 200, manufactured in the Czech Republic and Tanita BWB-600, manufactured in Japan) were used for weight measurements; both scales had an accuracy of ± 0.1 kg, and both were regularly calibrated. Patient weight was evaluated based to their medical records prior to starting treatment and then after 1, 3, and 6 weeks of treatment.

Since our study was retrospective, we had to deal with the fact that the weekly intervals of weight measurement did not always correspond exactly with the first day of the start of a new therapy. We accepted a variance of three days. It is obvious that this variance could influence the results particularly obtained at week 1. In order to control for this confounder, we recorded the measurement of variance at week 0 and 1.

Sample

Inclusion criteria were: (1) schizophrenia diagnosis of F20 – 29, (2) medical record quality sufficient to evaluate the patient, (3) the first treatment used following admission was considered (with the exception of clozapine), and (4) only antipsychotic treatments initiated after admission to the Department of Child Psychiatry were analyzed (i.e. the treatment was not used in out-patient care prior to admission). The third and fourth criterion should ensure that the initial weight was not influenced by previous medication trials at the department, or in out-patient care. However, clozapine, a drug reserved for treatment of refractory patients only, had never been used as a first-line treatment. Thus, it had to be exempted from the third rule in order to obtain any results for this drug.

Statistics

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 15.0). Descriptive statistics for samples was used. For the analysis of weight differences at baseline between atypical and typical antipsychotics, an Independent - Samples T-test was performed. Differences at baseline among treatment groups (i.e. individual drugs) were analyzed using One-Way Analysis of Variance (ANOVA).

Absolute changes in weight between baseline and weeks 1, 3, and 6 were computed (in kg). Additionally, relative changes in percents were computed. Relative change for week 1 was defined as follows: $\text{weight } 0_1 = 100 \times (\text{weight } 1 - \text{weight } 0) / \text{weight } 0$. A similar formula was used to calculate weeks 3 and 6. In order to estimate the potential influence of variances in weight measurements at baseline and week 1 on results, a Pearson correlation analysis was performed.

For the analysis of weight changes at weeks 1, 3, and 6 between atypical and typical antipsychotics, an Independent - Samples T-test was performed. For the analysis of weight changes among individual drugs (i.e. treatment groups) at weeks 1, 3, and 6, the Kruskal - Wallis test was used.

RESULTS

Description of the sample

In the period between 1997 and 2007, 109 patients (52 boys, 57 girls) met all the inclusion criteria for the study. The mean age of the sample was 15.8 ± 1.6 years (ages ranged from 10.5 to 18.8 years). Fifty-six patients (51%) had schizophrenia, 15 patients (14%) had schizoaffective disorder, and 38 patients (35%) had other schizophrenic disorders. It was the first episode of illness for 89 patients (82%), 20 patients (18%) were suffering a relapse. Nineteen patients (17%) had received psychopharmacological treatment prior to admission; in some cases more than one drug. Antipsychotics were the most commonly used psychotropic drugs: risperidone (7 cases); olanzapine (4 cases); chlorprothixene (3 cases); levomepromazine, pimozide, and sulpiride (2 cases); and flupenthixol, chlorpromazine, melperone, perphenazine, quetiapine, tiapride, thioridazine, trifluoperazine, and flufenazine depot (one case each).

Fifty-seven patients did not complete the 6-week study period, either because of early discharge due to an excellent therapeutic response, or due to changes in medication because of inefficacy or side effects. Efficacy and side effects other than weight gain will be analyzed separately in another publication.

Medication and weight at baseline

We found that most patients were taking risperidone ($N = 52$), followed by olanzapine (20 patients). Other patient numbers were as follows: ziprasidone (6 patients), clozapine (7 patients), haloperidol (9 patients), perphenazine (9 patients), and sulpiride (6 patients). The baseline mean weight did not differ significantly among the treatment groups (see Table 1). For mean doses of medication at weeks 1, 3, and 6, see Table 2.

Two sub-groups were formed: the AAP group comprised of 85 patients and the TAP group comprised of 24 patients. Baseline mean weight did not differ significantly between the AAP and TAP group (58.3 ± 12.2 kg vs. 62.5 ± 10.5 kg; $t = -1.551$, $df = 107$, $p = 0.124$).

Table 1. Baseline mean weight in treatment groups

Drug	N	Mean (kg)	Standard deviation (kg)
Risperidone	52	58.9	12.8
Olanzapine	20	56.4	10.4
Ziprasidone	6	53.3	16.2
Clozapine	7	63.3	8.4
Haloperidol	9	61.8	6.7
Perphenazine	9	62.0	15.5
Sulpiride	6	64.4	6.9
Total	109	59.2	12.0

N = number of patients

One-way ANOVA: $F = 0.905$; $df = 6$; $p = 0.494$ **Table 2.** Mean doses of medication (in milligrams)

Drug	Week 1 Mean (SD)	Week 3 Mean (SD)	Week 6 Mean (SD)
Risperidone	2.8 (1.4)	3.3 (1.5)	2.7 (1.3)
Olanzapine	11.4 (4.4)	15.3 (6.1)	15.0 (6.1)
Ziprasidone	66.7 (10.3)	96.7 (19.7)	80.0 (0.0)
Clozapine	126.8 (60.0)	244.6 (109.9)	247.5 (118.0)
Haloperidol	7.0 (2.9)	4.6 (3.4)	6.8 (1.1)
Perphenazine	16.2 (5.1)	20.5 (9.9)	12.0 (6.9)
Sulpiride	258.3 (58.4)	266.7 (251.7)	450.0 (409.3)

SD - standard deviation

Weight changes: atypical versus typical antipsychotics

The first step was to perform a correlation analysis of weight measurement variances at baseline with changes in weight between baseline and weeks 1, 3, and 6. No significant correlation was found relative to absolute weight changes ($r = -0.029$, $p = 0.765$; $r = -0.068$, $p = 0.533$; $r = 0.037$, $p = 0.813$), or for relative weight changes ($r = -0.044$, $p = 0.647$; $r = -0.060$, $p = 0.583$; $r = 0.043$, $p = 0.781$). Similar non-significant correlations were obtained for weight measurement variances at week 1 with absolute changes in weight between baseline and weeks 1, 3, and 6 ($r = 0.094$, $p = 0.330$; $r = -0.085$, $p = 0.436$; $r = -0.044$, $p = 0.776$), and relative changes in weight between baseline and weeks 1, 3, and 6 ($r = 0.110$, $p = 0.253$; $r = -0.059$, $p = 0.592$; $r = 0.043$, $p = 0.784$), respectively. The absence of significant associations indicated that the variance in initial measurements did not have a significant impact on our results.

Absolute changes in weight between the AAP and TAP groups were not significant for baseline versus week 1 ($p = 0.108$), vs. week 3 ($p = 0.401$), and vs. week 6 ($p = 0.335$). However, there was a significant difference between the two groups in the relative change at week 1. The AAP group gained 1.5% of baseline weight whereas the TAP group gained only 0.2% ($p = 0.049$). There was an opposite trend, with regard to relative weight change, between baseline and week 3. Patients

on TAP gained 3.7%, whereas patients on AAP gained only 2.8%; however, the difference was not significant ($p = 0.494$). Differences between baseline versus week 6 also turned out to be non-significant ($p = 0.282$). For details see Table 3.

Weight changes among treatment groups

Absolute changes in weight between baseline and weeks 1, 3, and 6 are displayed in Table 4. Due to the decreasing number of patients in the sample over the time period of the study (early discharges, drop-outs), some drugs had to be removed from statistical analysis in later weeks: haloperidol and sulpiride in weeks 3 and 6; ziprasidone and perphenazine in week 6. Only the risperidone, olanzapine, and clozapine groups had sufficient numbers of patients to allow a comparison at the endpoint of the study (week 6). Patients gained, on average, 3.6 kg (SD 2.6) on risperidone, 4.4 kg (SD 2.5) on olanzapine, and 2.1 kg (SD 4.0) on clozapine, during the six weeks of treatment. No significant differences among treatment groups at any week were found.

Similar non-significant results were obtained for relative changes among treatment groups as follows: baseline versus week 1 ($\chi^2 = 0.752$; $df = 6$; $p = 0.265$), vs. week 3 ($\chi^2 = 4.122$; $df = 4$; $p = 0.390$), and vs. week 6 ($\chi^2 = 2.472$; $df = 2$; $p = 0.291$).

DISCUSSION

Retrospective studies, in general, have many methodological limitations, e.g. absence of a control group, less precise design and measurements, no randomization, and unequal sizes of treatment groups. This was also the case in our study. However, retrospective studies offer a naturalistic view of treatment in the clinical setting. Some authors believe they are as important as controlled studies because they address a myriad of clinical interests (Akkaya *et al.* 2007). Furthermore, they enable to study certain aspects of clinical drug use not generally addressed by double-blind, prospective studies, aspects which are particularly well suited for meta-analyses, e.g. a comparison of atypical and typical antipsychotics. Such comparisons often provide new perspectives on a topic. A meta-analysis by Geddes *et al.* (2000) was the first study to report that there was no clear evidence that AAP were more effective or better tolerated than conventional antipsychotics in the adult schizophrenic population. Armenteros & Davies (2006) performed a meta-analysis of studies of antipsychotics on early onset schizophrenia. The average response rate for the 8 studies employing atypical antipsychotics was 55.7% compared with 72.3% for the 13 studies employing typical antipsychotics. This difference was significant at the trend level ($p < 0.10$). Surprisingly, the rate of extrapyramidal side effects was similar between the two groups. This contradicted a previous observation that had favored atypical neuroleptics (Connor *et al.* 2001). Average weight gain in patients treated with typical

Table 3. Weight changes in atypical versus typical antipsychotics during treatment

	AAP Mean (SD)	TAP Mean (SD)	Statistics
Absolute changes (In kg)			
weight 0_1	0.8 (1.6)	0.2 (1.3)	t = 1.623; df = 107; p = 0.108
weight 0_3	1.4 (2.2)	2.0 (2.5)	t = -0.844; df = 84; p = 0.401
weight 0_6	3.4 (3.2)	2.0 (3.9)	t = 0.975; df = 42; p = 0.335
Relative changes (In %)			
weight 0_1	1.5 (2.9)	0.2 (2.0)	t = 1.993; df = 107; p = 0.049
weight 0_3	2.8 (4.1)	3.7 (4.7)	t = -0.687; df = 84; p = 0.494
weight 0_6	6.5 (6.1)	3.6 (6.1)	t = 1.089; df = 42; p = 0.282

AAP – atypical antipsychotics; TAP – typical antipsychotics; SD – standard deviation; weight 0_1 – weight change between end of week 1 and baseline; weight 0_3 – weight change between end of week 3 and baseline; weight 0_6 – weight change between end of week 6 and baseline.

Table 4. Absolute changes in weight among treatment groups during treatment

Drug	Weight 0_1 (kg) Mean (SD)	Weight 0_3 (kg) Mean (SD)	Weight 0_6 (kg) Mean (SD)
Risperidone	0.6 (1.3)	1.4 (1.8)	3.6 (2.6)
Olanzapine	0.9 (1.6)	2.3 (2.3)	4.4 (2.5)
Ziprasidone	1.6 (4.5)	-0.2 (3.8)	n/a
Clozapine	0.8 (0.9)	0.9 (2.0)	2.1 (4.0)
Haloperidol	-0.2 (1.5)	n/a	n/a
Perphenazine	0.8 (1.3)	2.4 (1.8)	n/a
Sulpiride	-0.2 (0.8)	n/a	n/a
Statistics	chi ² = 6.874; df = 6; p = 0.333	chi ² = 5.123; df = 4; p = 0.275	chi ² = 2.504; df = 2; p = 0.286

Weight 0_1 – weight change between end of week 1 and baseline; weight 0_3 – weight change between end of week 3 and baseline; weight 0_6 – weight change between end of week 6 and baseline; SD – standard deviation; n/a – not available for statistical analysis due to small numbers.

antipsychotics was 1.4 kg, compared to 4.5 kg for those treated with atypical antipsychotics; the statistical significance was not given (Armenteros & Davies, 2006).

In our study, we did not find such a large difference in weight gain between the AAP and TAP groups, as Armenteros *et al.* did. Patients in our sample gained 3.4 kg on AAP and 2.0 kg on TAP during 6 weeks of treatment, the difference was not statistically significant (p = 0.335). Patterns of weight gain were different in patients taking AAP and TAP and was best demonstrated using relative weight changes (see Table 3). Patients on AAP gained significantly more during the first week of treatment than patients on TAP. During the following two weeks the situation was reversed, and patients on TAP gained (non-significantly) more than patients on AAP. In the last 3 weeks, of the 6 week observation period, patients on TAP stabilized at the weight reached at week 3 whereas weight increase continued with patients on AAP (see Table 3).

The most consistent results of our study come from three AAP that were available for analysis all the way through week 6 observation period: risperidone, olanzapine, and clozapine (see Table 4). Patients gained on average 3.6 kg (SD 2.6) on risperidone, 4.4 kg (SD 2.5) on olanzapine, and 2.1 kg (SD 4.0) on clozapine during

the six weeks of treatment. The differences in weight gain among treatment groups were non-significant. The results were almost the same as those described in a 6-week study by Fleischhaker *et al.* (2007). They reported an average weight gain of 2.8 kg (SD 1.3) for risperidone, 4.6 kg (SD 1.9) for olanzapine, and 2.5 kg (SD 2.9) for clozapine; although, the differences between olanzapine and risperidone, and between olanzapine and clozapine were significant.

The mean final doses of medications in our study (risperidone 2.7 mg; olanzapine 15.0 mg; and clozapine 247.5 mg) were similar to Fleischhaker's study (2.9 mg, 16.1 mg, and 294.9 mg respectively). However, there were some differences in study design and patient population between the reports: retrospective versus open – label prospective study, only schizophrenic patients versus a mixed patient population (for details, see Introduction), unequally large treatment groups versus equally large treatment groups (15 patients in each group in Fleischhaker's study).

Comparisons with other pediatric trials involving AAP are difficult because they, generally, have designs with longer durations than our study (8-week, or even 12-week durations). Other studies have, uniformly, reported greater weight gains with olanzapine than with

risperidone (Ratzoni *et al.* 2002; Sikich *et al.* 2004). A double-blind study by Shaw *et al.* (2006) reported similar weight changes in patients taking olanzapine and clozapine (3.6 and 3.8 kg, resp.), which contradicted our observation as well as the observation of Fleischhaker *et al.* (2007).

It seems to be plausible that the degree of weight change associated with AAP in pediatric population is different from those observed in the adult population. The mean weight gain, described by Allison *et al.* (1999), in adults was lower with some AAP (with the exception of clozapine) during a 10-week period than the weight gain described in our 6-week study: risperidone 2.10 vs. 3.6 kg, olanzapine 4.15 vs. 4.4 kg, and clozapine 4.45 vs. 2.1 kg. Some authors have speculated that adolescents may gain more weight than adults (particularly with risperidone) due to drug impact on prolactin (Fleischhaker *et al.* 2007). Adolescents may be more sensitive to this hormone (Wirshing *et al.* 2002; Wirshing, 2004).

This aspect could represent a general difference in side effects between pediatric and adult populations treated with AAP, as was demonstrated in our previous retrospective study (Hrdlicka & Dudova, 2007). We found in our adolescent population treated with risperidone that the therapeutic response was almost the same as in the risperidone arm of the RODOS study in adults (82% and 84%, resp.) however, 46% of our patients reported some type of side effect, according to their medical records, whereas in the RODOS study (Kasper *et al.* 2001) side effects were only reported by 13%.

Acknowledgements

Supported by Ministry of Education, Youth and Sports, Czech Republic (research grant MSM 0021620849) and by Academy of Sciences, Czech Republic (research plan AV0Z70250504).

REFERENCES

- Akkaya C, Sarandol A, Cangur S, Kirli S (2007). Retrospective database analysis on the effectiveness of typical and atypical antipsychotic drugs in an outpatient clinic setting. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* **22**: 515–528.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, *et al.* (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* **156**: 1688–1696.
- Armenteros JL, Davies M (2006). Antipsychotics in early onset schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* **15**: 141–148.
- Blin O, Micallef J (2001). Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *J Clin Psychiatry.* **62** (Suppl 7): 11–21.
- Connor DF, Fletcher KE, Wood JS (2001). Neuroleptic-related dyskinesias in children and adolescents. *J Clin Psychiatry.* **62**: 967–974.
- Correll CU (2008). Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry.* **69** (Suppl 4): 26–36.
- Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS (2002). Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet.* **360**: 473–482.
- Findling RL, Steiner H, Weller EB (2005). Use of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychiatry.* **66** (Suppl 7): 29–40.
- Fleischhacker WW, Hummer M (1997). Drug treatment of schizophrenia in the 1990s. Achievements and future possibilities in optimising outcomes. *Drugs.* **53**: 915–929.
- Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, *et al.* (2007). Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm.* **114**: 273–280.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Pebbington P (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.* **321**: 1371–1376.
- Gerlach J, Peacock L (1995). New antipsychotics: the present status. *Int Clin Psychopharmacol.* **10** (Suppl.3): 39–48.
- Henderson DC (2007). Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights. *J Clin Psychiatry.* **68** (Suppl 12): 18–26.
- Hrdlicka M, Dudova I (2007). Risperidone in adolescent schizophrenic psychoses: a retrospective study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* **11**: 273–278.
- Jones B, Basson BR, Walker DJ, Crawford AMK, Kinon BJ (2001). Weight change and atypical antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* **62** (Suppl 2): 41–44.
- Kasper S, Rosillon D, Duchesne I (2001). Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol.* **16**: 179–187.
- Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, *et al.* (2008). Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull.* **34**: 60–71.
- Mohr P (2007). Quality of life in the long-term treatment and the role of second-generation antipsychotics. *Neuroendocrinol Lett.* **28** (Suppl 1): 117–133.
- Newcomer JW, Haupt DW (2006). The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry.* **51**: 480–491.
- Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, *et al.* (2002). Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry.* **41**: 337–343.
- Sadock BJ, Sadock VA, editors (2005). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sen Y, Aygun D, Yilmaz E, Ayar A (2008). Children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome have high circulating cortisol levels. *Neuroendocrinol Lett.* **29**: 141–145.
- Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, *et al.* (2006). Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry.* **63**: 721–730.
- Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA (2004). A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology.* **29**: 133–145.
- Stahl SM (1999). Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry.* **60** (Suppl 10): 31–41.
- Taylor DM, McAskill R (2000). Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* **101**: 416–432.
- Ucok A, Gaebel W (2008). Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry.* **7**: 58–62.
- Virk S, Schwartz TL, Jindal S, Nihalani N, Jones N (2004). Psychiatric medication induced obesity: an aetiological review. *Obes Rev.* **5**: 167–170.
- Wirshing DA (2004). Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry.* **65**: 13–26.
- Wirshing DA, Loyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC (2002). The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry.* **63**: 856–865.
- World Health Organization (1992). International Classification of Diseases, 10th ed. Geneva: WHO.
- Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, *et al.* (2006). Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology.* **186**: 572–578.