

SCHIZOFRENIE V ADOLESCENCI A JEJÍ LÉČBA

souborný článek

Michal Hrdlička^{1,2}

¹Dětská psychiatrická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha

²Psychologický ústav FF MU, Brno

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.
Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK
FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: michal.hrdlicka@fnmotol.cz

Podpořeno interním grantem
č. 6030 v rámci projektu
(Ministerstva zdravotnictví)
konceptního rozvoje výzkumné
organizace 00064203 (FN MOTOL)
a programem Cooperatio Univerzity
Karlovy (oblast neurověd).

SOUHRN

Hrdlička M. Schizofrenie v adolescenci a její léčba

Přehledový článek přibližuje v úvodu historický vývoj pojmů psychóza a schizofrenie v dětské psychiatrii, dále přehledně popisuje diagnostiku a léčbu schizofrenie. Schizofrenie v dětství a adolescenci je o něco vzácnější než u dospělé populace – podle nejnovějších dat až 40% pacientů se schizofrenií onemocní před dosažením osmnácti let. Jsou popsány různé manifestace schizofrenní psychopatologie v závislosti na věku a dosaženém vývojovém stadiu. V léčbě pediatrické schizofrenie se používají atypická antipsychotika (AAP). Účinnost většiny AAP je srovnatelná, přičemž klozapin v porovnání s jinými AAP vykázal superiorní účinnost (specificky u farmakorezistentní schizofrenie), ziprasidon účinnost inferiorní a výsledky asenapinu jsou hodnoceny jako sporné. Z nežádoucích účinků se jako nejzávažnější ukazují přírůstek na váze a související metabolické nežádoucí účinky. Nejvyšší přírůstek na váze se vyskytuje u olanzapinu, zatímco benigní změny hmotnosti jsou při užití aripiprazolu, lurasidonu a ziprasidonu.

Klíčová slova: adolescentní schizofrenie, atypická antipsychotika, účinnost, váhový přírůstek, metabolické nežádoucí účinky.

SUMMARY

Hrdlička M. Schizophrenia in adolescence and its treatment

In an overview article, introductory remarks on historical development of the terms psychosis and schizophrenia in paedopsychiatry were given, followed by the description of diagnosis and treatment of schizophrenia. Schizophrenia in childhood and adolescence is relatively more rare than it is in adult population – according to the newest data, up to 40% of individuals with schizophrenia become ill prior to 18 years of age. Various expressions of schizophrenic psychopathology that depend on age as well as on reached developmental stage of the patient were described. Atypical antipsychotics (AAPs) have been successfully used in early-onset schizophrenia. The efficacy of the majority of AAPs is mutually comparable; however, clozapine demonstrated superior efficacy in treatment-resistant patients with adolescent schizophrenia, whereas ziprasidone failed to demonstrate efficacy, and the efficacy of asenapine was unclear. Regarding side effects, weight gain and associated metabolic side effects seem to be the most serious ones. Olanzapine appears to cause the most significant weight gain in patients with adolescent schizophrenia, while aripiprazole, lurasidone and ziprasidone seem to cause the least.

Key words: adolescent schizophrenia, atypical antipsychotics, efficacy, weight gain, metabolic side effects.

ÚVOD

Po dlouhá desetiletí byl pojem psychóza v dětské psychiatrii používán ve velmi širokém smyslu. Až do vydání amerického diagnostického manuálu DSM-III byly v podstatě všechny závažné dětské poruchy ztotožňovány se schizofrenií.¹ Dnes je schizofrenie v adolescenci, nazývaná též „schizofrenie s časným začátkem“, pevnou součástí skupiny schizofrenie a jsou na ni aplikována stejná diagnostická kritéria jako u dospělých, což jednak vyjadřuje dnešní přesvědčení o kontinuitě těchto stavů napříč věkem, jednak je to i výhodné pro epidemiologické, psychopatologické a farmakologické studie.² Terminologicky se doporučuje odlišovat „schizofrenie s časným začátkem“ (early-onset schizophrenia, EOS), které vznikají mezi 13. a 18. rokem života, a „schizofrenie s velmi časným začátkem“ (very early-onset schizophrenia, VEOS; před dosažením 13. roku věku), nazývané také „schizofrenie se začátkem v dětství“ („childhood-onset schizophrenia“).³

V českém písemnictví se na rozpracování moderního konceptu schizofrenie podílela zejména doc. Eva Malá, nejprve ve svých kapitolách v učebnicích Dětská a dorostová psychiatrie⁴ a Psychiatrie,⁵ zejména však ve své monografii Schizofrenie v dětství a adolescenci.⁶ Z dalších autorek je třeba vyzvednout přínos prof. Ivany Drtílkové, která znamenitě zpracovala pedopsychiatrickou kapitolu (zahrnující i schizofrenii) pro učebnici Psychiatrie.⁷

EPIDEMIOLOGIE

Prevalence EOS nebyla dosud v porovnání se schizofrenií dospělých dostatečně studována. Nejnovější údaje uvádějí, že nejméně 5 % všech pacientů se schizofrenií onemocní před dovršením 14. roku věku a až 40 % onemocní před dosažením osmnácti let.⁸ Někteří autoři udávají nepatrně vyšší zastoupení chlapců oproti dívkám u adolescentní schizofrenie,⁸ zatímco jiní popisují vyrovnané zastoupení obou pohlaví.⁹

KLINICKÉ PŘÍZNAKY A DIAGNOSTIKA

Pro diagnostiku EOS i VEOS jsou používána shodná diagnostická kritéria jako u dospělých.

Diagnostika schizofrenie v dětském věku bývá mnohem obtížnější než v dospělosti, a důvodem je především vývojový aspekt. Při posuzování symptomatiky je třeba vzít v úvahu dosažený kognitivní vývojový stupeň (ve smyslu piagetovských vývojových stadií), který ovlivňuje jak obsah a formu symptomatiky (tab. 1), tak i schopnost vyjádření psychotických prožitků. Teprve ve stadiu formálních operací se začínají postupně psychotické projevy podobat v obsahu i složitosti psychotickým projevům u dospělých.¹ Z tohoto pravidla však existují výjimky, např. v námi publikované kazuistice VEOS jsme u šestiletého chlapce viděli jasně vyjádřené sluchové, zrakové i čichové halucinace, zřetelnou paranoidní bludnou produkci i formální poruchy myšlení, jaké bychom podle teoretických předpokladů očekávali až u adolescenta.¹⁰

Dřívější práce uváděly, že nejčastějším příznakem u EOS bývají sluchové halucinace a vyskytují se až u 80 % případů. Bludy je někdy těžší identifikovat, vyskytují se přibližně u poloviny pacientů a mívají nejčastěji paranoidní obsah. Téměř vždy je přítomna oploštěná nebo neadekvátní afektivita.¹

Začátek choroby bývá v porovnání s dospělou populací pacientů častěji plíživý a nespecifický. Prvními příznaky mohou být nepřiměřený afekt, sociální stažení, školní problémy nebo nezvyklé, někdy antisociální chování.^{2,11} Tato nejasná symptomatika se může zaměnit s projevy akcentované puberty, a tak dochází někdy k opožděné diagnostice. Může trvat měsíce až roky, než se vyjádří plný klinický obraz a dítě začne splňovat potřebná diagnostická kritéria. Ve studii Schaeffera a Rosse byla průměrná doba od prvních nespecifických prodromů do diagnózy schizofrenie 4,5 roku a průměrná doba od prvních psychotických příznaků do diagnózy schizofrenie 2 roky.¹¹

PRŮBĚH A PROGNOZA

Jak během prodromální fáze, tak i v průběhu vyjádřeného schizofrenního onemocnění je narušen normální psychologický vývoj mladého jedince v jeho citlivém období. U pacienta se schizofrenním onemocněním nedochází k přirozenému vývoji osobnosti, emotivity, temperamentu, kognitivních a sociálních schopností tak, jak tento vývoj standardně probíhá u zdravé dětské a dospívající populace.¹² Podobně jako u dospělých pacientů se schizofrenií byl např. nalezen počáteční pokles intelektu v souvislosti se schizofrenním onemocněním (v průměru

Tab. 1. Schizofrenní symptomy v závislosti na vývojovém období

Stadium/věk	Popis vývojové úrovně	Schizofrenní symptomy
Předoperačního myšlení 2–7 let	Intuitivní myšlení vázané na činnost dítěte, bez schopnosti logického a deduktivního myšlení. Magické myšlení bývá normální.	Schizofrenie velmi vzácná. Příznaky necharakteristické, především změněné, narušené chování.
Konkrétních operací 7–11 let	Operační myšlení, orientace dítěte na konkrétní, reálný svět objektů. Postupně počátky logického myšlení.	Obsahem halucinací bývají zvířata a různé obludy. Bludy jednoduché a difusní, často jejich obsahem problémy s identitou.
Formálních operací Po 11. roce věku	Myšlení se definitivně stává logickým a systematickým se schopností symbolického uvažování.	Bludy a halucinace se obsahem i složitostí začínají podobat symptomům dospělých.

Pozn.: Upraveno podle Volkmar.¹

o 15 bodů), což nastává v období začínajícím přibližně dva roky před klinickým začátkem schizofrenie a končícím dva roky po začátku schizofrenie. Později se již pokles zastavuje.¹³

Prognóza je méně příznivá než u schizofrenie se začátkem v dospělosti a zvláště nepříznivá je u typu onemocnění s plíživým začátkem, kde až u 88 % pacientů byl popsán špatný průběh onemocnění.¹⁴

Systematický přehled studií adolescentní schizofrenie (průměrný věk začátku nemoci $14,9 \pm 1,6$ roku) ukázal, že jen 15,4 % pacientů s EOS má dobrou úzdravu, zatímco 24,5 % zažívá částečně dobrou úzdravu, a u celých 60,1 % je výsledek špatný.¹⁵ V porovnání s tím systematický přehled prvních epizod schizofrenie (průměrný věk začátku $25,7 \pm 4,3$ let) našel dobrou remisi u 42 % pacientů, částečně dobrou úzdravu u 31 % a úzdravu špatnou pouze v 27 %.¹⁶

FARMAKOTERAPIE

Atypická antipsychotika (AAP) se v devadesátých letech minulého století úspěšně prosadila ve farmakoterapii dospělé schizofrenie, a to díky širšímu spektru účinku oproti typickým antipsychotikům (účinek na negativní, afektivní a kognitivní symptomy) a lepší snášenlivosti.¹⁷ Se zpožděním AAP ovládla i léčbu schizofrenie s časným začátkem.¹⁸

Americký Úřad pro potraviny a léky (Food and Drug Administration, FDA) schválil užití aripiprazolu, lurasidonu, olanzapinu, risperidonu, quetiapinu a paliperidonu v léčbě adolescentní schizofrenie, a to od 13. roku věku.¹⁹ V České republice je situace méně uspokojivá, zatím byly schváleny pro léčbu EOS aripiprazol, paliperidon (oba

od 15 let věku) a lurasidon (od 13 let věku). U lurasidonu je zvýšená úhrada ještě omezena zdravotními pojišťovnami v České republice tak, že lurasidon je hrazen v další linii léčby:

- při nesnášenlivosti předchozí léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace a/nebo u již léčených pacientů atypickými antipsychotiky s prokázanou obezitou ($BMI > \text{nebo} = 30$) a/nebo při průkazu vzniku inzulinové rezistence, diabetu či dyslipidémie;
- při nemožnosti užívat risperidon z důvodu výskytu závažné hyperprolaktinémie.

Tedy u hyperprolaktinémie u risperidonu může být lurasidon nasazen již jako druhá volba, zatímco u nesnášenlivosti jiných AAP jako třetí volba.

STUDIE ÚČINNOSTI AAP

Tab. 2 shrnuje randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studie (RCT) AAP u adolescentní schizofrenie a je rozdělena na dvě části – studie s aktivním komparátorem (t. r. přímé porovnání antipsychotik) a studie oproti placebo. Mezi studii s aktivním komparátorem vyniká klozapin, který u pediatrické farmakorezistentní schizofrenie prokázal superioritu jak oproti haloperidolu,²⁰ tak oproti olanzapinu celkově,²¹ nebo alespoň v domněně negativních symptomů.²² Velký efekt klozapinu je zřejmý již z toho, že prokázal oproti jiným antipsychotikům superioritu již v malých souborech (21, 25 a 39 pacientů), zatímco podle teoretických předpokladů se běžně prokazuje superiorita oproti aktivním komparátorům až ve studiích se stovkami pacientů. To koresponduje i se závěry velké metaanalýzy

Tab. 2. Randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studie atypických antipsychotik u adolescentní schizofrenie (chronologické pořadí)

Studie	T (týdny)	FR	N	Věk (roky)	Primární měřítko účinnosti	Účinnost
Přímé porovnání antipsychotik						
Kumra et al. ²⁰	6	Ano	21	$14,0 \pm 2,3$	BPRS	CLO > HAL
Sikich et al. ³⁰	8	Ne	50	8–19	BPRS-C	RIS = OLA = HAL
Shaw et al. ²²	8	Ano	25	7–16	SANS	CLO >= OLA
Kumra et al. ²¹	12	Ano	39	10–18	SANS	CLO > OLA
Sikich et al. ³¹	8	Ne	116	8–19	PANSS	OLA = RIS = MOL
Savitz et al. ³⁸	8	Ne	228	12–17	PANSS	PAL(ER) = ARI
Pagsberg et al. ³⁹	12	Ne	113	12–17	PANSS	QUE(ER) = ARI
Porovnání antipsychotik s placebem						
Findling et al. ⁴⁰	6	Ne	302	10–17	PANSS	ARI > pla
Haas et al. ⁴¹	6	Ne	160	10–17	PANSS	RIS > pla
Kryzhanovskaya et al. ⁴²	6	Ne	107	13–17	BPRS-C	OLA > pla
Singh et al. ⁴³	6	Ne	201	12–17	PANSS	PAL(ER) > pla
Findling et al. ⁴⁴	6	Ne	222	13–17	PANSS	QUE > pla
Findling et al. ²⁵	6	Ne	283	13–17	BPRS-A	ZIP = pla
Findling et al. ²⁶	8	Ne	306	12–17	PANSS	ASE = pla
Goldman et al. ⁴⁵	6	Ne	326	13–17	PANSS	LUR > pla

Pozn.: T – trvání; FR – farmakorezistence; N – počet pacientů; BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS-C – Brief Psychiatric Rating Scale for Children; SANS – Schedule for the Assessment of Negative Symptoms; PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS-A – Brief Psychiatric Rating Scale – Anchored; CLO – klozapin; HAL – haloperidol; RIS – risperidon; OLA – olanzapin; MOL – molindon; ARI – aripiprazol; pla – placebo; PAL – paliperidon; (ER) – extended release; QUE – quetiapin; ZIP – ziprasidon; ASE – asenapin; LUR – lurasidon.

Tab. 3. Váhový přírůstek a změny metabolických parametrů u některých atypických antipsychotik ve studiích u dosud neléčené adolescentní populace

Studie	N	T / Typ	Parametr	Lék			
				RIS	OLA	QUE	ARI
Correll et al. ⁴⁶	205/ 15	3 O	váha MET	5,3 TG↑	8,5 Ch↑TG↑ non-HDL↑ LDL↑ gly↑	6,1 Ch↑TG↑ non-HDL↑	4,4 ns
Jensen et al. ⁴⁷	113	3 RCT	váha MET			4,9 Ch↑TG↑ non-HDL↑	2,0 ns
Arango et al. ⁴⁸	178/ 15	6 O	váha MET	7,1 TG↑gly↑	11,5 Ch↑LDL↑ gly↑	6,3 ns	

Pozn.: N – počet pacientů / (případně) počet kontrol; T – trvání v měsících; O – otevřená studie; RCT – randomizovaná, kontrolovaná studie; RIS – risperidon; OLA – olanzapin; QUE – quetiapin extended release; PAL – paliperidon; ARI – aripiprazol; MET – metabolické parametry; Ch – cholesterol; TG – triglyceridy; non-HDL – non-HDL cholesterol; LDL – LDL cholesterol; gly – glykemie; ns – non-signifikantní.

z dospělé psychiatrie, kde klozapin byl ze všech sledovaných antipsychotik jediným lékem s velkým efektem (effect size, ES = 0,88).²³ Také systematická review dat klozapinu u EOS potvrdila, že klozapin oproti jiným AAP má vyšší účinnost v léčbě pacientů s refrakterní schizofrenií.²⁴

Naopak dvě antipsychotika ve studiích EOS neprokázala významně lepší efekt než placebo: ziprasidon²⁵ a asenapin.²⁶ Pagsbergová svou metaanalýzu uzavírá tak, že AAP a molindon (klozapin zde nebyl hodnocen) mají porovnatelné výsledky v léčbě schizofrenie s časným začátkem, s výjimkou inferiorní účinnosti ziprasidonu a nejasné účinnosti asenapinu.²⁷ Americká akademie dětské a dorostové psychiatrie z důvodu neúčinnosti výslovně nedoporučuje užití ziprasidonu v monoterapii EOS.²⁸ Nicméně ziprasidon může být užitečný v kombinační léčbě s multireceptorovými AAP u farmakorezistentních pacientů; sami jsme kdysi takový případ úspěšné augmentace olanzapinu ziprasidonom publikovali¹⁰ a synergní efekt obou uvedených AAP jsme pozorovali i v dalších, nepublikovaných případech. Zvláště u dětí a mladších adolescentů se možnost kombinační léčby schizofrenie jeví jako vhodný mezikrok, než zvolíme nasazení klozapinu, který je přece jen pro dítě i rodinu relativně zatěžující.²⁹

Ačkoli – s výše uvedenými výjimkami – je účinnost ostatních AAP srovnatelná, přece jen můžeme pro závažnou akutní symptomatiku preferovat antipsychotika, která v metaanalýze dospělé schizofrenie vykazala alespoň středně velkou velikost účinku (ES = 0,5–0,79). To jsou risperidon, olanzapin, paliperidon a amisulprid.²³ Pro EOS tak přesná data nemáme k dispozici, ale lze předpokládat stejný výsledek. U méně závažných stavů a pro dlouhodobou udržovací léčbu volíme lék podle tzv. defenzivních indikací, tedy podle toho, jakému nežádoucímu účinku se při podávání léku chceme vyhnout.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY AAP

Zavedení AAP redukovalo výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků (EPS) v psychiatrii a navždy změnilo k lepšímu tvář psychiatrických oddělení. Pro dětskou a dorostovou psychiatrii potvrdily redukcí EPS dvě studie.

První studie popsala významně více EPS při terapii haloperidolem v porovnání s olanzapinem i risperidonom.³⁰ Druhá studie se zabývala risperidonom, olanzapinem a molindonem a našla na molindonu významně více akathisie než na obou AAP.³¹ Tato druhá studie nazvaná „Treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders“ (TEOSS) však byla předčasně ukončena kvůli nepříjemnému nárůstu váhy v rameni studie s olanzapinem. Bližší popis obou studií viz tab. 2.

Místo extrapyramidových nežádoucích účinků zaujaly v psychiatrii i pedopsychiatrii méně dramatické, nicméně v dlouhodobé perspektivě o to nebezpečnější doprovodné jevy – přírůstek hmotnosti a kardiometabolické nežádoucí účinky.³² Přírůstek na váze bývá u pediatrické populace vyšší než u populace dospělé. Zatímco dospělí pacienti se schizofrenií přibrali během 10 týdnů léčby průměrně 4,45 kg na klozapinu, 4,15 kg na olanzapinu a 2,1 kg na risperidonu,³³ tak adolescenti v naší studii přibrali 2,1 kg na klozapinu, 4,4 kg na olanzapinu a 3,6 kg na risperidonu,³⁴ ovšem již po 6 týdnech léčby. Podobné výsledky během šestitýdenní terapie referovali i němečtí kolegové – 2,5 kg (klozapin), 4,6 kg (olanzapin) a 2,8 kg (risperidon).³⁵ Zajímavé byly příznivější váhové výsledky klozapinu u adolescentů než u dospělých, pro něž ale nemáme zatím jasné vysvětlení.

Pro posouzení váhových přírůstků v kontextu metabolických parametrů jsou rozhodující studie delšího trvání. V tab. 3 jsou blíže popsány tři studie o délce 3–6 měsíců, které z tohoto hlediska porovnávaly alespoň dva léky. Nejméně příznivé byly výsledky pro olanzapin, který byl spojen jak s vysokým přírůstkem hmotnosti, tak i vzestupem celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a glykémie. Dvě ze tří studií nevyzněly dobře ani pro quetiapin, kde popsaly středně velké zvýšení hmotnosti, elevaci celkového cholesterolu, non-HDL cholesterolu a triglyceridů. Na opačném pólu stál aripiprazol, který byl spojen s nejmenším hmotnostním přírůstkem, a změny metabolických parametrů byly nevýznamné. Výsledky risperidonu prokázaly středně velké zvýšení hmotnosti a především vliv na zvýšení triglyceridů.

Z hlediska váhových změn vyšly v metaanalýze nejlepší výsledky pro aripiprazol, lurasidon a ziprasidon.³⁶ Jiná

metaanalýza popsala jako benigní váhové přírůstky u terapie ziprasidonem a lurasidonem.³⁷

Naopak na základě nepříznivých váhových a metabolických nežádoucích účinků Americká akademie dětské a dorostové psychiatrie výslovně nedoporučuje užití olanzapinu jako léčbu první volby u EOS.²⁸

Nejvyšší zvýšení prolaktinu bylo v novější metaanalýze popsáno u risperidonu, paliperidonu a olanzapinu a nejnižší u aripiprazolu a asenapinu.³⁷ Lurasidon působil významně nižší vzestup prolaktinu než risperidon, paliperidon a olanzapin.³⁷ Vliv klozapinu na prolaktin je zřejmě neutrální.³²

ZÁVĚR

Diagnostika schizofrenie v dětství a adolescenci bývá mnohem obtížnější než v dospělosti. V léčbě se dnes používají atypická antipsychotika. V České republice jsou bohužel zatím registrována pouze tři AAP (v USA je jich registrováno již šest), a tak v řadě případů musejí být AAP užívána off-label. To bylo do jisté míry limitujícím faktorem i pro tvorbu českých doporučených postupů pro léčbu schizofrenie u dětí a dospívajících, které byly letos aktualizovány.⁴⁹ Je důležité dobře znát nežádoucí účinky jednotlivých léků, abychom mohli co nejpřesněji vybrat optimální lék pro konkrétního pacienta.

LITERATURA

- Volkmar FR. Childhood and adolescent psychosis: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 843–851.
- Bunk D, Eggers C, Klapal M. Symptom dimensions in the course of childhood-onset schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999; 8 (Suppl 1): 29–35.
- Dulcan MK, ed. *Dulcan's Textbook of Child and Adolescent Psychiatry*. 2nd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing 2016: 1179.
- Hort V, Hrdlička M, Kocourková J, Malá E a kol. *Dětská a adolescentní psychiatrie*. Praha: Portál 2000: 492.
- Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds). *Psychiatrie*. Praha: Tigis 2002: 895.
- Malá E. Schizofrenie v dětství a adolescenci. Praha: Grada 2005: 196.
- Raboch J, Zvolský P (eds). *Psychiatrie*. Praha: Galén 2001: 622.
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2017: 4749.
- Thapar A, Pine DS, Leckman JF, Scott S, Snowling MJ, Taylor E (eds). *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*. 6th ed. Oxford: John Wiley and Sons 2015: 1077.
- Šoltýsová M, Hrdlička M. Schizofrenie s velmi časným začátkem u šestiletého chlapce: klinický obraz a léčba. *Čes a slov Psychiat* 2010; 106: 377–380.
- Schaeffer JL, Ross RG. Childhood-onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 538–545.
- Hosák L, Hrdlička M, Libiger J. a kol. *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. 1. vyd. Praha: Karolinum 2015: 648.
- Gochman PA, Greenstein D, Sporn A et al. IQ stabilization in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 77: 271–277.
- Röpcke B, Eggers C. Early-inset schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; 14: 341–350.
- Clemmensen L, Lammers Vernal D, Steinhausen HC. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 150.
- Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* 2006; 36: 1349–1362.
- Fleischhacker WW, Hummer M. Drug treatment of schizophrenia in the 1990s. Achievements and future possibilities in optimising outcomes. *Drugs* 1997; 53: 915–929.
- Hrdlička M, Propper L, Bareš M. Atypická neuroleptika v léčbě schizofrenie s časným začátkem. *Čs Psychiat* 1999; 95: 157–164.
- Elbe D, Black TR, McGrane IR, Procyshyn RM. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents*. 4th ed. Gottingen: Hogrefe 2019; 396.
- Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK et al. Childhood – onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1090–1097.
- Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G et al. Clozapine and „high-dose“ olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 524–529.
- Shaw P, Sporn A, Gogtay N et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 721–730.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951–962.
- Schneider C, Corrigan 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. *Eur Psychiatry* 2014; 29: 1–10.
- Findling RL, Cavus I, Pappadopulos E et al. Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 531–544.
- Findling RL, Landbloom RP, Mackie M et al. Safety and efficacy from an 8 week double-blind trial and a 26 week open-label extension of asenapine in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015; 25: 384–396.
- Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D et al. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 56: 191–202.
- McClellan J, Stock S, and the 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52: 976–990.
- Hrdlička M. Atypická antipsychotika v léčbě schizofrenie v adolescenci. *Psychiatrie* 2021; 25: 83–87.
- 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: 133–145.
- Sikich L, Frazier JA, McClellan J et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia

- spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1420–1431.
32. Fraguas D, Correll CU, Merchan-Naranjo J et al. 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. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 621–645.
 33. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1688–1696.
 34. Hrdlička M, Zedková I, Blatný M, Urbánek T. Weight gain associated with atypical and typical antipsychotics during treatment of adolescent schizophrenic psychoses: a retrospective study. *Neuroendocrinol Lett* 2009; 30: 256–261.
 35. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K et al. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm* 2007; 114: 273–280.
 36. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020; 29: 1195–1205.
 37. Krause M, Zhu Y, Huhn M et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28: 659–674.
 38. 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 126–137.
 39. Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 605–618.
 40. Findling RL, Robb A, Nyilas M et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1432–1441.
 41. Haas M, Unis AS, Armenteros J, Copenhagen 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. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 611–621.
 42. Kryzhanovskaya L, Schultz C, McDougall C et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 60–70.
 43. 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. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 1179–1187.
 44. 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. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22: 327–342.
 45. Goldman R, Loebel A, Cucchiaro J, Deng L, Findling RL. Efficacy and safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017; 27: 516–525.
 46. Correll CU, Manu P, Olshansky V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009; 302: 1765–1773.
 47. Jensen KG, Correll CU, Ruda D et al. Cardiometabolic adverse effects and its predictors in children and adolescents with first-episode psychosis during treatment with quetiapine-extended release versus aripiprazole: 12-week results from the tolerance and effect of antipsychotics in children and adolescents with psychosis (TEA) trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019; 58: 1062–1078.
 48. Arango C, Giráldez M, Marchán-Naranjo J et al. Second generation antipsychotic use in children and adolescents: a six-month prospective cohort study in drug-naive patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 1179–1190.
 49. Paclt I. Schizofrenie u dětí a dospívajících. Doporučené postupy psychiatrické péče 2022. Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/schizofrenie-u-deti-a-dospivajících>.

referáty z literatury

Rojas-Velasquez D, Lifland B, Caro MA Supratherapeutic lithium levels in COVID-19 infection

(Vyšší než terapeutické hladiny lithia při infekci COVID-19)
Bipolar Disorders 2022; 24 (4): 447–450.

Hladiny lithia jsou často kontrolovány v ústavním zařízení, když má pacient jasné indikace akutního poškození

ledviny. Američtí autoři (pracoviště Yale University School of Medicine, New Haven, CT) upozorňují, že hladiny lithia se mohou stát vyššími než terapeutickými u infekce COVID-19, dokonce po normalizaci kreatininu. Autoři se domnívají, že by hladiny lithia měly být rutinně kontrolovány u pacientů s infekcí COVID-19, abychom se vyhnuli vyšším než terapeutickým hladinám.

MUDr. Jaroslav Veselý