

Sprawozdanie z III Szkoły Neuropsychofarmakologii Dzieci i Młodzieży ECNP (Wenecja, Włochy, 1–6.03.2015)

The report from ECNP School of Child and Adolescent Neuropsychopharmacology (Venice, Italy, 1–6.03.2015)

Anita Sumiła¹, Marta Tyszkiewicz-Nwafor²

ABSTRACT

The aim of the publication is to present topics covered during the ECNP School of Children and Adolescent Neuropsychopharmacology which took place in Venice (1–6.03.2015). Prominent experts from abroad presented latest research results in the field of child and adolescent psychiatry.

STRESZCZENIE

Celem publikacji jest przedstawienie zagadnień poruszanych w trakcie III Szkoły Neuropsychofarmakologii Dzieci i Młodzieży ECNP, która odbyła się w dniach od 1 do 6 marca 2015 roku w Wenecji. Wybitni specjaliści z zagranicy przedstawili w formie wykładów i warsztatów najnowsze doniesienia z dziedziny psychiatrii dzieci i młodzieży.



Received 28.10.2015

Accepted 28.10.2015

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Centrum Zdrowia Diagnoza i Terapia Sp. z o.o., Fundacja Wspierania Dzieci i Rodzin
- 2 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marta Tyszkiewicz-Nwafor
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel.: +48 61 84 91 381, e-mail: malamt@gmail.com

Wstęp

W dniach od 1 do 6 marca 2015 roku odbyła się trzecia edycja Szkoły Neuropsychofarmakologii Dzieci i Młodzieży organizowana przez European College of Neuropsychopharmacology (ECNP). Uczestniczyło w niej 67 osób, zarówno szkolących się, jak i wykładowców z różnych krajów, w tym z Włoch, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Holandii, Francji, Niemiec, Izraela i Danii. Po raz kolejny gospodarzem spotkania był profesor Alessandro Zuddas, a miejscem obrad wenecka wyspa San Servolo. W trakcie szkolenia wygłoszono około dwudziestu wykładów dotyczących diagnostyki, farmakoterapii, statystyki, neuroetyki oraz organizacji pracy. Przedyskutowano także wiele przypadków klinicznych, a każdy dzień kończył się owocną dyskusją na tematy poruszane w ciągu dnia. Atmosfera współpracy, wymiany różnorodnych doświadczeń, w tym uwarunkowań społeczno-ekonomicznych leczenia dzieci i młodzieży, dodawała atrakcyjności całemu szkoleniu. Polskę reprezentowały dwie osoby: Marta Tyszkiewicz-Nwafor z Kliniki Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Anita Sumiła z Centrum Zdrowia Diagnoza i Terapia w Gdańsku.

Niedziela 1.03.2015

Otwarcia szkoły dokonał Alessandro Zuddas, który przedstawił najważniejsze informacje dotyczące funkcjonowania ECNP. Szczególną uwagę zwrócono na możliwości rozwoju, jakie stwarza ta organizacja młodym naukowcom zajmującym się badaniami zarówno z zakresu nauk podstawowych, jak i klinicznych.

Pierwszy wykład, zatytułowany *Making and breaking clinical guidelines*, przygotował Erich Taylor z Wielkiej Brytanii. Dotyczył on głównie sposobów opracowywania oraz korzystania z wytycznych, a także umiejętności interpretacji wyników badań naukowych ze szczególnym uwzględnieniem ich ograniczeń. Przybliżono bardzo szczegółowo zagadnienia związane z mierzaniem efektywności farmakoterapii, takie jak *effect size*, *cost-benefit*, *cost-effectiveness*, zwracając przy tym uwagę na rosnące rozpowszechnienie stosowania leków psychotropowych wśród dzieci i młodzieży. Podkreślano konieczność stosowania w praktyce klinicznej wytycznych Towarzystw Psychiatrycznych, zarówno tych regionalnych, jak i innych, np. European Guidelines Group, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Wykład zakończono wnioskami, z którymi powinien zapoznać się każdy lekarz: (1) zasady nie zawsze są uniwersalne; (2) klinicyści mają obowiązek służyć pacjentowi, a nie tylko kierować się zasadami; (3) wytyczne są pomocne w praktyce, ale mają zachęcać także do myślenia; (4) zanim złamiesz zasadę, musisz ją znać.

Poniedziałek 2.03.2015

Pierwszy dzień szkolenia poświęcono zaburzeniu hiperkinetycznemu z deficytem uwagi (ADHD) oraz dysregulacji emocjonalnej w nawiązaniu do nowej jednostki diagnostycznej, która znalazła się w DSM-5: *disruptive mood dysregulation disorder*.

Pierwszy wykład dotyczył neurobiologii i neuropsychologii ADHD i został przygotowany przez Trevora Robbinsa z Wielkiej Brytanii. Uczestnikom przybliżono metodologię badań na modelach zwierzęcych, oceniane eksperymentalnie mechanizmy biologiczne działania leków psychostymulujących oraz rodzaje testów stosowanych w badaniach poszczególnych objawów ADHD. Bardzo dużo uwagi poświęcono zagadnieniu kontroli impulsów, zwracając uwagę na jej różne aspekty i podstawy neurobiologiczne. Omówiono szczegółowo działanie leków psychostymulujących oraz atomoksetyny. Ich różną efektywność powiązano z doniesieniami o tym, że chorzy na ADHD są niejednorodną klinicznie grupą pacjentów i prawdopodobnie doświadczają zaburzeń w obrębie różnych szlaków neuronalnych.

Alessandro Zuddas omówił kryteria diagnostyczne ADHD zawarte w DSM-5 z podkreśleniem kryterium częściowej remisji. Przedstawił także propozycję wyróżnienia podtypów ADHD (łagodny, surgencyjny oraz drażliwy) w oparciu o cechy temperamentu pacjentów z uwzględnieniem podstaw neurobiologicznych. Spośród leków stosowanych w leczeniu ADHD wymieniono poza psychostymulantami i atomoksetyną także guanafacynę, klonidynę, bupropion oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Podkreślano,

że podejmując decyzję o farmakoterapii (kierując się European Guideline General Recommendations), należy zawsze przeprowadzić badanie fizykalne, wywiad w kierunku padaczki, obciążeń układu naczyniowego, współwystępowania zaburzeń psychotycznych oraz zachowań samobójczych. Monitorowanie leczenia z kolei powinno obejmować pomiar akcji serca, napadów padaczkowych, problemów ze snem, pomiar wzrostu, wagi, obserwację w kierunku drażliwości, myśli i zamiarów samobójczych oraz tików. Wspomniano również o tym, że chwili obecnej nie dysponujemy wystarczającymi dowodami na skuteczność stosowania nefarmakologicznych metod leczenia, takich jak diety eliminacyjne, trening poznawczy, suplementacja kwasami tłuszczowymi, EEG biofeedback czy techniki behawioralne, jakkolwiek zasugerowano, że mogą one zmniejszać nasilenie objawów współtowarzyszących.

Na szczególne zainteresowanie zasługuje wykład Tobiasza Banaschewskiego z Niemiec dotyczący dysregulacji emocjonalnej. Regulację emocjonalną zdefiniowano jako zdolność osoby do modyfikowania stanu emocjonalnego, tak aby promować zachowania adaptacyjne i działania zorientowane na cel. Jest ona wieloetapowym procesem, w który zaangażowane są liczne struktury z różnych poziomów mózgu, w tym ciało migdałowate, kora przedczołowa, hipokamp. Dysregulacja emocjonalna to z kolei nadmierne wyrażanie stanów emocjonalnych w relacjach, szybkie, słabo kontrolowane zmiany emocji (labilność), nieprawidłowe skupianie się na bodźcu oraz drażliwość (nieodpowiedni poziom reaktywności). Najczęściej współwystępuje ona z ADHD, zaburzeniami opozycyjno-buntowniczymi oraz zaburzeniami nastroju. W leczeniu stosuje się stymulanty, leki przeciwdepresyjne (SSRI), przeciwpsychotyczne (aripirazol, risperidon), stabilizatory nastroju (lit, kwas walproinowy, karbamazepina) oraz benzodiazepiny (klonazepam), uwzględniając ewentualną chorobę współtowarzyszącą.

Kolejno Nicoletta Adamo z Wielkiej Brytanii przedstawiła funkcjonowanie ośrodka diagnostyczno-terapeutycznego dla dzieci z ADHD w Dundee w Szkocji. Uzasadniała, że celem przeprowadzanej tam diagnozy jest szczegółowe wyjaśnienie obrazu zgłaszanych symptomów, wykluczenie innych przyczyn trudności z zachowaniem, uwzględnienie zaburzeń współwystępujących oraz przeprowadzenie szczegółowej diagnozy różnicowej. Następnie zespołowo podejmuje się decyzję o stosowaniu odpowiednich dla danego pacjenta interwencji, zarówno farmakologicznych, jak i nefarmakologicznych. Systematycznie monitoruje się reakcję na leczenie oraz ewentualne efekty uboczne. Zaskakujące było to, że w prezentowanym ośrodku przeprowadzenie wizyty wstępnej, wypełnienie kwestionariuszy przesiewowych oraz tygodniowe monitorowanie tolerancji leku należy do zadań pielęgniarki, a nie lekarza, co istotnie zmniejsza koszty leczenia ADHD.



Fotografia 1 Uczestnicy III Szkoły Neuropsychofarmakologii Dzieci i Młodzieży ECNP. Polskie uczestniczki stoją w trzecim rzędzie: Marta Tyszkiewicz-Nwafor – pierwsza z lewej, Anita Sumiła – druga z lewej

Wtorek 3.03.2015

Kolejnego dnia obrady rozpoczęto od bardzo interesującego wykładu na temat wpływu neuronauk na społeczeństwo, który zaprezentowała Barbara Sahakian z Wielkiej Brytanii. Przedstawiono w nim możliwości zastosowania leków jako narzędzi do lepszego zrozumienia procesów neurobiologicznych wpływających na procesy poznawcze, takie jak uwaga, uczenie się, pamięć, planowanie i rozwiązywanie problemów. Omówiono także zaburzenia poznawcze w wybranych jednostkach chorobowych, takich jak ADHD, schizofrenia czy choroba Alzheimera. Wskazano, że niektóre spośród stosowanych leków, np. metylfenidat, atomoksetyna czy modafinil, mają bardzo korzystny wpływ na wybrane funkcje kognitywne. Zwrócono uwagę na coraz powszechniejsze stosowanie przedstawionych leków wśród osób zdrowych – nie w celu odurzania się, ale w celu poprawy funkcjonowania. W trakcie burzliwej dyskusji rozważano możliwości ich rutynowego stosowania wśród żołnierzy, długo pracujących lekarzy czy osób pracujących w trybie zmianowym.

Kolejne poruszane tego dnia zagadnienie dotyczyło stosowania neuroleptyków wśród dzieci i młodzieży. Dwa wykłady na ten temat przedstawili kolejno Covadonga Martínez Díaz-Caneja z Hiszpanii oraz Jan Buitelaar z Holandii. Zwrócono w nich uwagę na wzrost stosowania tej grupy leków w populacji dziecięco-młodzieżowej także poza wskazaniami rejestracyjnymi. Dotyczy to głównie takich jednostek chorobowych, jak zaburzenia zachowania, autyzm czy zaburzenia odżywiania. Przypomniano o większej częstości występowania wśród dzieci i młodzieży poważnych objawów ubocznych. Podkreślano konieczność badania przed włączeniem leczenia: wagi, wzrostu, ciśnienia krwi,

akcji serca, poziomu cholesterolu, funkcji nerek oraz glukozy. W monitorowaniu farmakoterapii wskazywano na ważność kontroli: obwodu talii, wagi, ciśnienia krwi, poziomu glukozy, lipidogramu. Przy wystąpieniu wzrostu wagi w leczeniu neuroleptykami zalecano rozważenie stosowania: metforminy, fenfluraminy, sibutraminy, topiramatu, reboxetyny.

Aktualny stan wiedzy dotyczący psychopatologii chorób metabolicznych oraz zaburzeń organicznych przedstawił Paramala Santosh z Wielkiej Brytanii. W wykładzie poruszono zagadnienia dotyczące przyczyn, objawów oraz postępowania w wybranych jednostkach chorobowych. Zwrócono szczególną uwagę na występowanie w ich przebiegu objawów psychopatologicznych, najczęściej nagłych psychoz. Przypomniano też o niektórych szczególnych cechach klinicznych zespołów uwarunkowanych przyczynami organicznymi, takich jak lekooporność, złożoność objawów oraz inne choroby współtowarzyszące. Przedstawiono możliwości farmakoterapii niektórych chorób metabolicznych, uwzględniając najnowsze wyniki badań dotyczące terapii zastępowania enzymów (*enzyme replacement therapy*).

Środa 4.03.2015

Środowe obrady rozpoczęła debata dotycząca farmakoterapii w autyzmie prowadzona przez Jana Buitelara oraz Erica Taylora, którzy zajęli opozycyjne stanowiska, inspirując do dyskusji wszystkich uczestników. Szczególną uwagę zwrócono na możliwość stosowania risperidonu, aripiprazolu, litu i fluoksetyny w sytuacjach występowania zachowań agresywnych (przy braku efektywności oddziaływań psychospołecznych), metylfenidatu i atomoksetyny w wypadku występowania objawów nadpobudliwości psychoruchowej (z uwzględnieniem części

występujących działań niepożądanych). Z drugiej strony podkreślano także brak efektów leczenia farmakologicznego objawów osiowych autyzmu. Mimo silnych argumentów obu stron nie udało się ustalić jednego wspólnego stanowiska.

Zagadnienie farmakoterapii w autyzmie zostało rozszerzone przez kolejnego wykładowcę – Emily Simonoff z Wielkiej Brytanii. W trakcie wykładu zwrócono szczególną uwagę na konieczność realistycznej oceny zachowań problematycznych oraz rozważę przy podejmowaniu decyzji o farmakoterapii. Przypomniano również, że stosowanie leków w autyzmie stanowi jedynie uzupełnienie oddziaływań terapeutycznych. Zalecano włączenie neuroleptyków atypowych w przypadku zachowań agresywnych, leków z grupy SSRI przy podejrzeniu współwystępowania zaburzeń lękowych i OCD, a także melatoniny (2–12 mg) w bezsenności. Podkreślono też konieczność monitorowania zarówno efektywności, jak i objawów ubocznych stosowanych leków.

Ze szczególną uwagą wysłuchano kolejnego wykładu, wygłoszonego przez Gilla Zalsamna z Izraela, dotyczącego samobójstw w populacji dziecięco-młodzieżowej. Omówiono epidemiologię samobójstw, podkreślając szybko rosnącą różnicę pomiędzy częstością ich popełniania przez osoby płci męskiej i żeńskiej. Przedstawiono także ich najważniejsze przyczyny, ze szczególnym uwzględnieniem określonych konstelacji cech osobowości. Dużo uwagi poświęcono trudnościom w komunikacji oraz zachowaniom internalizacyjnym jako predyktorom samobójstwa. Omówiono możliwe interwencje profilaktyczne – wykazano większą skuteczność stosowania krótkich testów przesiewowych przeprowadzanych przez niespecjalistów niż długich testów wykonywanych przez specjalistów. Zaprezentowano jeden z prewencyjnych programów edukacyjnych skierowany do otoczenia (rodziców, nauczycieli, sąsiadów, krewnych) osób chcących odebrać sobie życie.

Czwartek 5.03.2015

Kolejny dzień szkolenia rozpoczęto od zagadnień związanych ze statystyką medyczną przedstawionych przez Andree Ciprianiego z Wielkiej Brytanii. Przedstawiono informacje dotyczące planowania oraz przeprowadzania różnego rodzaju badań ze szczególnym uwzględnieniem metaanaliz. Przeprowadzono także praktyczne ćwiczenia doskonalące umiejętności odczytywania i interpretacji wyników. Na konkretnych przykładach omówiono sieci porównań eksperymentalnych. Zachęcano do korzystania z danych umieszczonych w bazie Cochrane dostępnej pod adresem www.cochrane-handbook.org.

Następnie Carmen Moreno z Hiszpanii omówiła leczenie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (BD) u dzieci i młodzieży. Przypomniała o tym, że w ich obrębie klinicznym w porównaniu z pacjentami dorosłymi częściej występuje: drażliwość, zaburzenia koncentracji

uwagi, nadruchliwość, objawy depresyjne, próby samobójcze. Choroba ta ma także w tej populacji pacjentów często przewlekły przebieg, dłuższe epizody, krótsze okresy remisji, częściej występuje typ z szybką zmianą faz, a epizody depresyjne są częstsze niż maniakalne. BD współwystępuje z ADHD, zaburzeniami opozycyjno-buntowniczymi, zaburzeniami lękowymi, uzależnieniami. We wnioskach końcowych wskazywano na podobny efekt leczenia manii olanzapiną, risperidonem, aripiprazolem, kwetiapiną i ziprasidonem, a także brak przewagi któregośkolwiek ze stabilizatorów nastroju w leczeniu długoterminowym. Wspomniano także, że wstępne wyniki badań wskazują na skuteczność stosowania aripiprazolu przy współwystępującym ADHD, a także w profilaktyce nawrotów.

Wykład na temat stosowania leków przeciwdepresyjnych w zaburzeniach depresyjnych i lękowych przedstawił David Coghill z Wielkiej Brytanii. Zaznaczono, że trójcykliczne leki przeciwdepresyjne nie mają zastosowania w leczeniu depresji w populacji dziecięco-młodzieżowej. Uznano, że najbardziej efektywne jest stosowanie fluoksetyny (do 60 mg na dobę) w połączeniu z terapią poznawczo-behawioralną. W leczeniu lęku poza SSRI zalecano także stosowanie buspironu, zaczynając u dzieci od 2,5 mg i zwiększając dawkę stopniowo do 20 mg (3–4 razy na dobę), zaś u adolescentów od 5 do 60 mg (również 3–4 razy na dobę) oraz ewentualnie leki działające na receptory H1, takie jak hydroksyzyna. Wspomniano również, że taki mechanizm działania ma także kwetiapina. Rozważano możliwość stosowania w szczególnych przypadkach również beznodiazepin.

W trakcie kolejnego wykładu Pieter Hoehstra z Holandii szczegółowo omówił badania z zakresu farmakoterapii zespołu Tourette'a oraz zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD). Zaznaczono, że w przypadku tików włączenie leczenia powinno być uwarunkowane: znaczącym dyskomfortem (ból, problemy ze snaniem), trudnościami społecznymi czy znacznym ograniczeniem codziennej aktywności. Podkreślono rolę alfa-2-agonistów (klonidyna) oraz neuroleptyków (aripiprazol, risperidon, pimozyd) stosowanych poza wskazaniami. Dodatkowo, uwzględniając mniejszą efektywność, w leczeniu można rozważać leczenie tiapridalem, haloperidolem, olanzapiną, kwetiapiną czy sulpirydem. W sytuacji braku poprawy poprawy można rozważać: pergolide, plastry z nikotyną, tetrahydrocannabinol, levitricetam, botulinę, werapamil, klonazepam, metoklopramid, głęboką stymulację mózgu czy przezczaszkową stymulację magnetyczną. W leczeniu OCD jako najskuteczniejsze przedstawiono połączenie terapii poznawczo-behawioralnej ze stosowaniem sertraliny.

Piątek 6.03.2015

Piątkowe rozważania rozpoczęto od wykładu na temat farmakoterapii zaburzeń odżywiania Josefiny

Castro-Fornieles z Hiszpanii. Omówiono właściwą organizację systemu opieki nad pacjentami z zaburzeniami odżywiania z uwzględnieniem funkcjonowania odpowiednich poradni, oddziałów dziennych, całodobowych i rehabilitacyjnych. Przedstawiono najnowsze doniesienia dotyczące etiopatogenezy zaburzeń odżywiania. Zwrócono uwagę na choroby współwystępujące i ewentualną farmakoterapię z uwzględnieniem: zaburzeń depresyjnych, zaburzeń lękowych, zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. W anoreksji można stosować SSRI w sytuacji znormalizowanego BMI. Należy także rozważyć leczenie: olanzapiną (2–12 mg na dobę), risperidonem (do 4 mg na dobę), kwetiapiną (100–400 mg na dobę) czy aripiprazolem (5–15 mg na dobę). W bulimii zaleca się stosowanie fluoksetyny oraz topiramatu w dawkach 25–400 mg na dobę.

Najnowsze badania z zakresu etiologii autyzmu przedstawił Antonio Persico z Włoch, który swoim wykładem zahipnotyzował uczestników i pozostawił w nadziei na wyjaśnienie przyczyn tego schorzenia. Stwierdzono, że niektóre wyniki badań molekularnych pozwalają na stosowanie leków zmieniających przebieg zaburzenia podstawowego. Jako przykład podano wykrycie nieprawidłowości w obrębie genu kodującego IGF-1 w zespole Retta, co poskutkowało włączeniem do leczenia mecaseminy (rekombinowany ludzki IGF1 w dawkach 40–120 mg na dobę). Podobnie w zespole łamliwego chromosomu X z towarzyszącym autyzmem stosowano eksperymentalnie minocyklinę, a w neurofibromatozie (NF1) – lowastatynę. Zwrócono także uwagę na rolę oksytocyny jako neuromodulatora zachowań społecznych i jej potencjalną rolę w leczeniu.

Kah'a Mirza z Wielkiej Brytanii wygłosił wykład na temat leczenia uzależnień dzieci i młodzieży, także w sytuacjach występowania chorób współtowarzyszących.

Poza interwencjami psychoterapeutycznymi rozważano możliwość stosowania akamprozatu czy naltreksonu w uzależnieniu od alkoholu, nikotynowej terapii zastępczej lub bupropionu w uzależnieniu od nikotyny czy buprenorfiny w uzależnieniu od opiatów. Omówiono także postępowanie w sytuacjach współwystępowania depresji, ADHD, zaburzeń lękowych czy psychotycznych. Farmakoterapia tych zaburzeń zazwyczaj nie powoduje poprawy w zakresie uzależnień. Wskazuje to na konieczność wdrażania kilku interwencji jednocześnie. Dużo uwagi poświęcono stosowaniu psychostymulantów i ich ewentualnemu wpływowi na rozwój uzależnienia. Ostatecznie potwierdzono, że leki te nie powodują zwiększenia ryzyka używania substancji psychoaktywnych, a prawdopodobnie mogą działać protekcyjnie.

Na zakończenie spotkania David Coghill humorystycznie przedstawił zasady przygotowywania efektywnej prezentacji. Przypomniał o konieczności przedstawienia planu wykładu, omówienia jego celu, prezentacji dostępnych wyników, podsumowania z wnioskami ujętymi w punktach oraz o pozostawieniu czasu na pytania.

Podsumowanie

Liczne inicjatywy podejmowane przez ECNP, takie jak opisane szkolenie z zakresu neuropsychofarmakologii dzieci i młodzieży, umożliwiają nie tylko doskonalenie zdobytych już umiejętności, ale także wymianę doświadczeń oraz nawiązywanie kontaktów z lekarzami z innych krajów. Informacje na temat działań ECNP oraz organizowanych kongresów, szkół i warsztatów, w tym także dla młodych naukowców i klinicystów, są zamieszczane na stronie www.ecnp.eu. ■