

## Report of the 6<sup>th</sup> ECNP School of Child and Adolescent Neuropsychopharmacology (Venice, Italy, 8<sup>th</sup>–13<sup>th</sup> April 2018)

*Sprawozdanie z VI Szkoły Neuropsychofarmakologii Dzieci i Młodzieży ECNP (Wenecja, Włochy, 8–13 kwietnia 2018)*

Anna Gralewicz<sup>1</sup>, Anna Herman<sup>2</sup>

### ABSTRACT

The article presents the report of the 6<sup>th</sup> School of Child and Adolescent Neuropsychopharmacology which took place in Venice (8<sup>th</sup>–13<sup>th</sup> April 2018). The authors discuss the structure and content of the course and also summarise a number of topics discussed during the course.

### STRESZCZENIE

Artykuł jest sprawozdaniem z VI Szkoły Neuropsychofarmakologii Dzieci i Młodzieży ECNP, która odbyła się

w dniach od 8 do 13 kwietnia 2018 roku w Wenecji. Opisano strukturę kursu oraz zakres merytoryczny. Autorki starały się również podsumować poruszane podczas kursu zagadnienia.

On 8<sup>th</sup>–13<sup>th</sup> April 2018, we had an opportunity to participate in the 6<sup>th</sup> edition of ECNP School of Child and Adolescent Neuropsychopharmacology ECNP (European College of Neuropsychopharmacology, [www.ecnp.eu](http://www.ecnp.eu)). This organisation, founded in 1987, is focused on the following goals: supporting innovative research in the neuropsychopharmacology; encouraging the scientific activities of countries in Europe; promoting the entry of early career scientists into the field and support their ongoing professional development; providing guidance and information to the public on matters relating to brain function and the treatment of brain disorders; facilitating dialogue with regulators, government bodies, international agencies and industry. To achieve its goals, ECNP organises a wide range of activities, programmes and events across Europe, which include annual ECNP congress, schools, workshops and seminars for early career scientists. School of Child and Adolescent Neuropsychopharmacology is a part of this programme. Based on a qualifying procedure, 47 young child and adolescent psychiatrists (2–3 from one country) were invited to take part in the school. The school provided a unique opportunity for participants to interact with an international faculty of experts in paediatric neuropsychopharmacology over a span of one week.



Received 11.01.2019

Accepted 28.12.2018

### AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
- 2 Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Dziecięcy Szpital Kliniczny im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Instytut Psychiatrii i Neurologii,  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, Poland  
email: [gralewicz.an@gmail.com](mailto:gralewicz.an@gmail.com)

### Sunday, 08.04.2018

The school started on Sunday afternoon with an introduction to the history and activity of ECNP made by **Prof. Alessandro Zuddas** from University of Caligari, Italy. Professor emphasised the opportunities of professional development provided to young doctors and scientists by the organisation.

The next lecture was given by **Prof. Diane Purper-Ouakil** from University of Montpellier, France. The subject of her presentation involved golden rules for a diagnostic assessment of children and adolescents. Diane Purper-Ouakil presented fascinating insight into psychopathology, inspired us to consider the borderline between a norm and a disorder especially in assessment of children from different cultural fields.

The last lecture was presented by **Dr. Benedetto Vitiello** from University of Torino, Italy. It stimulated participants to think how we can better estimate the effects of treatment interventions in child and adolescent psychiatry. Lecture covered a subject of difficulties while conducting scientific research in the paediatric population, including research studies required for the purpose of registration of drugs for adolescents. Benedetto Vitiello drew attention to a need for creation an IT network covering various scientific centres. That could help to exchange new information, share scientific tests results and standardise procedures of designing scientific research.

### Monday, 09.04.2018

The first lecture of this day was given by **Prof. Andrea Cipriani** from the University of Oxford in Great Britain. The subject of her lecture was addressed to young doctors who had started their scientific careers. It concerned correct methods of designing scientific research and proper interpretation of meta-analyses.

The next lecture was delivered by **Prof. Tobias Banaschewski** from the University of Heidelberg in Germany. The lecture concerned the problem of emotion dysregulation and disruptive disorders. The DSM-5 classification introduced a new diagnosis – Disruptive mood dysregulation disorder (DMDD). The diagnosis is given to children from 6 to 18 years of age, when a child experiences irritability or angry mood most of the day, nearly every day, severe temper outbursts (verbal or behavioural) at an average of three or more times per week that are out of keeping with the situation and the child's developmental level. To be diagnosed with DMDD, the child must have these symptoms steadily for 12 or more months. In clinical practice, patients with such symptoms are often diagnosed with oppositional defiant disorder (ODD), while the DSM-5 classification distinguishes emotion dysregulation as a separate diagnosis

(the ICD classification does not distinguish such diagnosis). Taking into account the excessive irritability of the patient, one should carry out diagnostics for other disorders, e.g. affective disorders. Pharmacotherapy of emotion dysregulation uses drugs that are effective in treating co-morbidities, e.g. in case of comorbidity with depression, it is SSRIs; in often observed comorbidity with ADHD, it is psychostimulants, which not only reduce ADHD symptoms, but also reduce irritability in addition. In often occurring in emotion dysregulation verbal or physical aggression, antipsychotic or normothymic drugs are administered.

The next lecture concerned the pharmacological treatment of ADHD. During his lecture, **Prof. Zuddas** explained the neurobiological background of ADHD symptoms, e.g. disorders in the reward/punishment system, leading to problems with motivation to make an effort. He described changes in ADHD symptoms during the development of a patient – from the predominance of hyperactivity in young children to attention deficit in adults. Professor thoroughly explained the mechanisms of action of medication used in the treatment of ADHD and cited the results of studies on their effectiveness, including the results of imaging examinations, showing changes in specific areas of the brain, while solving cognitive tasks after using methylphenidate. Professor reminded that pharmacotherapy in ADHD is one of the most effective in reducing symptoms in the whole psychiatry (e.g. comparing to the effectiveness of antidepressants in treatment of depression). He also described the new possibilities of ADHD pharmacotherapy – lisdexamphetamine, a substance combining dexamphetamine with amino acid lysine (the drug is activated only after passing through the liver, this prevents inappropriate drug intake for intoxication purpose, e.g. through mucous membranes) and guanfacine, a selective alpha 2 receptor antagonist. Both drugs have shown great efficacy in research; they were registered in Europe.

The problem of side effects during long-term pharmacological treatment of ADHD was discussed in the next lecture delivered by **Dr. Sara Carucci** from the University of Cagliari in Italy. Dr. Carucci told us about the ADDUCE project (ADHD Drugs Use Chronic Effects). The project is carried out in several European countries. Based on systematic reviews, meta-analyses and prospective observational studies, the risk of complications of ADHD treatment, such as effect on body growth and puberty, sleep disorders, cardiovascular disorders, tics, seizures and other psychiatric symptoms is assessed and proper recommendations are made to control them. With regard to cardiovascular risk, psychostimulants showed little effect on heart rate (increase in heart rate of 1–2 beats per minute) and blood pressure (increase of 1–4 mm Hg). There was no association between treatment with methylphenidate, dexamphetamine and atomoxetine and the occurrence of sudden cardiac

death, myocardial infarction or stroke. Indications for performing electrocardiogram (ECG) before starting treatment should be considered individually for each patient, in case of a history of arrhythmia, it is recommended to perform a 24-hour ECG. If loss of appetite and weight loss are significant, it is recommended to decrease dose of methylphenidate, if clinically possible, and increase caloric intake at breakfast and dinner; monitoring weight, height and BMI every six months by standardised growth charts is necessary. Observation did not show that long-term treatment of ADHD with methylphenidate increase the percentage of children presenting with new tics or exacerbate the frequency of pre-existing tics either. Observation of tics evolution over a three-month period before any decision regarding ADHD treatment is recommended for patients with co-occurring ADHD and tics. The majority of adverse events of ADHD pharmacological treatment can be easily managed by the specialist without stopping effective treatment. It is still important to monitor adverse effects carefully at the individual level. The meaning of adverse effects must be evaluated in the context of a risk-benefit balance. Detailed results of the project can be found on the website [www.adhd-adduce.org](http://www.adhd-adduce.org)

#### Tuesday, 10.04.2018

In a lecture on bipolar disorder (BD) in children and adolescents, **Dr. Carmen Moreno** from the University of Madrid pointed out that, according to epidemiological studies, 20% of BD cases begin before the age of 19, most often at the age of 17; early age at onset predicts a longer time to first pharmacological treatment, which results in a worse prognosis. Children and adolescents diagnosed with BD present more frequently than adults depressive episodes, which may be manifested by irritability and anger; also suicidal attempts occur more often. BD in children often co-occurs with ADHD, ODD, anxiety and substance use disorders. This may make diagnosis difficult, as manic symptoms are often similar to the symptoms of the abovementioned disorders. The use of scales such as Young Mania Rating Scale – Parent Version (P-YMRS), Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) may be helpful in making diagnosis. Characteristic symptoms of a manic episode include a decreased need for sleep and inflated self-esteem or grandiosity; one cannot make a diagnosis only on the basis of the increased irritability. In treatment of adolescents with BD, Multi-Family Psychoeducational Psychotherapy is important in order to detect prodromes of an approaching depressive or manic episode – to effectively prevent recurrence of the disease. Paediatric population studies have shown greater efficacy of antipsychotic medications in comparison to mood stabilisers in treating manic

episodes. Studies on the effectiveness of treatment of depressive episode in bipolar disorder in adolescents of 10–17 years of age did not show a statistically significant difference between quetiapine or olanzapine and placebo, while the efficacy of fluoxetine in combination with olanzapine was demonstrated. A new medication for depression associated with bipolar disorder effective for adolescents of 13–17 of age is lurasidone in a dose of 20–80 mg/d. Lurasidone acts as an antagonist of the dopamine D2 receptors, the serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors, and as a partial agonist of the serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor. In January 2014, it was approved in Europe by the European Medicines Agency. In prevention of recurrences in BD in children, evidence of efficacy from randomised clinical trials was shown for aripiprazole; lithium and quetiapine showed efficacy, but in non-placebo controlled trials. Dr. Moreno pointed out that adverse events are of key importance to select between medications, for example, one should not offer valproate to girls or young women of childbearing potential as this can cause polycystic ovary syndrome, may be teratogenic.

**Prof. Gil Zalsman** from the University of Tel Aviv gave a lecture on the possibility of suicide prevention in children and adolescents. He stressed that the key to preventing suicide attempts is a proper assessment of the risk of a suicide attempt in an individual patient. Between the appearance of suicidal ideations and suicidal behaviours, there are a number of factors, such as impulsivity, access to lethal means (firearms, drugs) or a sense of hopelessness that can be influenced by pharmacotherapeutic or psychological intervention. Professor pointed to the importance of asking patients about the presence of suicidal thoughts, also by primary care physicians. Research showed that 60% of suicide victims met their primary care physician a month prior to suicide. In the EU, 65,000 people die due to suicide every year; 25% of them are under 24. Men five times more often commit suicides, although women about ten times more often make unsuccessful suicide attempts. There is evidence that SSRIs might increase suicidal thoughts, however, not actual suicidal behaviour in early-phase pharmacotherapy of depression in adults. In children and adolescents with depression, evidence (RCTs) does not support avoidance of use of antidepressant medication because of increased risk of suicidal behaviour, although there is evidence to suggest an increased risk of suicidal ideation in this population. Adding cognitive behavioural therapy (CBT) to pharmacotherapy with SSRIs may lead to less suicidal ideation and behaviour than treatment with SSRIs alone. There is reasonably strong evidence from RCTs that lithium is effective in reducing the risk of suicidal behaviour in people with mood disorders, probably by reducing impulsivity and aggression, valproic acid did not show such effects. Ketamine shows promising results in systematic review as a potentially effective and rapid treatment of suicidal

thoughts, independent of improvement in depression, and with minimal side effects. Ketamine is a muscarinic antagonist in the CNS, NMDA receptor antagonist; it also interacts with opioid receptors. Its effect on suicide attempts or death by suicide has not yet been shown and effects on suicidal ideation longer than a few days have not been demonstrated.

The lecture on D2 antagonists delivered by **Dr. Christoph Correll** from New York concerned especially the side effects of these drugs and the appropriate drug selection in adolescents. Evidence supports little difference in efficacy between treatments by different D2 antagonist, but major differences in their side effects. It is necessary to monitor metabolic adverse effects, particularly weight gain. At the beginning of treatment with D2 antagonists, the patient and his family should be educated about a healthy lifestyle; it is worth noting that in order for the diet to be effective for a child, the whole family must often follow it. If side effects occur, clinician should make an intervention to change the patient's lifestyle, consider changing the medicine to lower-risk antipsychotic and consider weight loss intervention. If adverse effects progress, one should consider changing to lower-risk antipsychotic, add targeted treatment for pathological values, consider referral to other specialist. The drug that shows efficacy in drug-resistant psychosis is clozapine. Clozapine is the only drug with an official indication in the US of reducing suicide risk in psychosis (in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder); it also reduces tendency to aggression. Other antipsychotics medications (olanzapine, risperidone) did not show this effect.

### Wednesday, 11.04.2018

The following lecture day was commenced with a discussion led by **Prof. Celso Arango** from University of Madrid, Spain, and **Dr. Christoph Correll**. Subject of the discussion was the following: "Are new technologies (big data, smartphones and other ubiquitous technologies) changing patient care paradigms in child and adolescent psychopharmacology?" Celso Arango presented arguments in favour of this theory. Mobile- and app-based interventions, wearable technology and big data have already started to change the way we provide care for young people with mental disorders. These technologies might have an impact on the psychopharmacological treatment of children and adolescents by facilitating an earlier diagnosis (Autism&Beyond App, gaze analysis for screening for ASD in toddlers, The NAPLS-2 psychosis risk calculator), monitoring the course of the illness (Prism project), providing objective measures of efficacy (first FDA approved digital pill) or monitoring patients at higher risk for developing side effects. For some populations, such as patients with ASD, these kinds of

interventions might be especially well-suited to reduce anxiety and improve communication and access to care, considering the potential for incorporating visual elements and the interest in technologies in many of these patients. Apps for professionals (NBN C&A, Medscape) have also started to change the way we deliver care in child psychopharmacology.

In the debate, Christoph Correll presented arguments against, focusing mainly on safety of using these applications and devices. Further empirical evidence needs to be gathered on the effectiveness of some of these technologies.

Another subject of the day was pharmacological intervention in anxiety disorder presented by **Dr. Carmen Moreno**. Anxiety disorders are the most prevalent psychiatric disorders – from 9.9% to 16.7% worldwide; in paediatric populations, estimated prevalence ranges from 6 to 18% of children and adolescents. Almost 1 of every 3 adolescents will meet criteria for an anxiety disorder at some point. Although the most children with anxiety disorders are psychiatrically healthy as adults, childhood anxiety disorders predict adult disorders, and the majority of adult anxiety as well as depressive disorders are antedated by childhood anxiety. Besides, that anxiety seems to contribute to the development of secondary psycho-pathologic complications, such as substance dependence, suicidality and other adverse developmental outcomes, such as educational underachievement and early parenthood. Anxiety disorders often co-occur, and more than 60% of affected children have two or more anxiety disorders. Many improvements with CBT and psychological treatments should be seen as first line. However, somewhere between 20% and 30% fail to respond and require further intervention. If no response or engagement is seen at 6 weeks of treatment, adding an SSRI should be considered; sertraline is probably the best choice. Carmen Moreno presented Cochrane review of Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CBT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders - there were no differences between combined d-cycloserine and CBT and placebo and CBT for anxiety and related disorders in children, adolescents or adults. Benzodiazepines are very contentious due to risk of dependence and withdrawal.

The last event of this day was a lecture delivered by **Prof. Diane Purper-Ouakil**, entitled "Pharmacotherapy in conduct disorders". It started with a presentation of diagnostic criteria for conduct disorder from DSM and RDoC, summary of differences in the psychopathological picture in terms of sex. The conduct characteristic for boys is stealing, fights, vandalism and school-discipline problems, while in case of girls, the main problems are lying, truancy, running away, psychoactive substance use and prostitution. Furthermore Diane Purper-Ouakil discussed aggressive behaviour typologies (proactive and reactive), assessment of patients with conduct, risk

factors including parenting styles involved in persistence of disruptive behaviours. Recommended treatment includes parental training (preschool/school age), changing parental strategies to modify children's behaviour, CBT and social learning. Pharmacological interventions for the routine management of behavioural problems in children and young people with oppositional defiant disorder or conduct disorder should not be offered. Instead, methylphenidate or atomoxetine in children and young people with ADHD with concomitant oppositional defiant disorder or conduct disorder should be administered. Also risperidone should be considered for short-term management of severely aggressive behaviour in young people with a conduct disorder who have problems with explosive anger and severe emotional dysregulation and who have not responded to psychosocial interventions.

#### Thursday, 12.04.2018

The first lecture of the day was delivered by **Prof. Joseph Zohar** from Sheba Medical Centre in Israel who presented the newly-created drug nomenclature, i.e. Neuroscience based Nomenclature (<http://nbnomenclature.org>). The concept of this nomenclature assumes the use of drug names based on their biological activity, including, among others, grip points, type of neurotransmitter (dopamine, serotonin, noradrenaline, etc.), the nature of receptor activity (agonist, antagonist, partial agonist, modulator, etc.). Using new nomenclature can help clinicians to explain patients the treatment avoiding confusion; nowadays patients often ask, for example, "Why do you treat my anorexia with antipsychotic? I don't have psychosis." ECNP created an application for mobile phones named NBN C&A based on Neuroscience Based Nomenclature. Except for promoting, new nomenclature application helps clinicians to choose appropriate drugs selected in terms of search criteria, i.e. pharmacology, a mechanism of action, recommendations, registration, adverse effects, etc. NBN C&A application is available free of charge in the iOS App Store and Google Play Store.

Next lecture covered the subject of pharmacological intervention in Autism Spectrum Disorder and was presented by **Prof. Antonio M. Persico** from University in Messina in Italy. In 2009, FDA accepted aripiprazole to treatment acute irritability in children with autism. Clinicians should take appropriate drug dosing into consideration because of atypical reactions to drugs in this group; for example, if we think about using risperidone, a recommended dose is 1/4 of the dose, which would be used in a non-autistic child. Methylphenidate should not be administered to low functioning individuals since it may additionally worsen their functioning. If treatment of stereotypic behaviour is concerned, there are observed benefits of small doses of fluoxetine, although behavioural therapy seems to be more effective. For sleep

disorder, slow-release melatonin is used and its long-term administration is recommended in the hours of deep sleep (10–11 p.m.). Antonio M. Persico showed also some research on using oxytocin nasal spray to help establishing social relations.

**Prof. Paramala J. Santosh** from Great Britain presented very interesting and difficult topic of psychopathology in metabolic and organic disorders. The lecturer shared with us his experience of working in The Centre of Interventional Paediatric Psychopharmacology and Rare Diseases. This service provides highly specialist assessment, pharmacological and psychological treatment for children with a variety of complex neuropsychiatric disorders. This is in the context of neuroinflammatory, metabolic, genetic or neurodegenerative disorders and acquired brain injury; psychotropic-induced side-effects and neuropsychiatric aspects in children with terminal illness.

Another topic was pharmacovigilance in child and adolescent psychopharmacology delivered by **Prof. Marcel Romanos** from University Hospital of Würzburg, Germany. The presentation explained what pharmacovigilance, adverse reaction, serious adverse reaction are and described an important topic of label use of drugs in child and adolescent psychiatry. Furthermore, the lecture included therapeutic drug monitoring and description of TDM VIGIL – Multicentre Pharmacovigilance-Study on psychotropic drug use in children and adolescents.

Before the ECNP school, the participants were asked to prepare presentations of clinical cases that were challenging for us. During this day, we had an opportunity to discuss these cases in small groups with our instructors.

#### Friday, 13.04.2018

An initial lecture of the day was entitled, "Terror attack and treatment – what should and what should not be done in children and adolescent during the 'golden hours?'" and was presented by **Prof. Joseph Zohar**. The lecturer shared with us results of his research on PTSD. When individuals with traumatic brain injury with amnesia of the traumatic events were compared with those without amnesia, it was found that 6% of those with amnesia of the traumatic presented PTSD symptoms at a 6-month follow-up, as opposed to 23% in those without amnesia. This naturalistic study suggests that impaired memory for the traumatic event reduces the risk for PTSD. If a reduction in fear memory associated with the trauma is beneficial, then psychological interventions which enhance memories of the trauma, e.g. debriefing, would interfere with the potent beneficial spontaneous recovery. In a study of psychological debriefing for road traffic accident victims, it was found in a follow-up 4 months and 3 years after the accident that a subset of individuals – those who experienced high anxiety after the accident

and received debriefing – were doing significantly worse as compared with those who did not receive the debriefing. In a study looking at the trajectory of PTSD in motor accident victims, it was found that patients who developed PTSD had significantly less urinary cortisol compared with individuals who experienced the same trauma but did not develop PTSD. Proper reactivity of the HPA axis is instrumental for spontaneous remission after exposure to a traumatic event. Benzodiazepines do exactly the opposite; they abolish the usual HPA axis response, and it is conceivable that this might have a calming effect to begin with; however, in the long run, it might increase the risk of developing PTSD. The logical step at this point would be to see whether early administration of Cortisol would be associated with secondary prevention of PTSD. Indeed, it was found that those who were treated with Cortisol in the Emergency Unit right after the exposure (“golden hours”) seemed to have significantly fewer traumatic memories compared with those who did not. When the same dose of Cortisol was administered 14 days after the stressor, the results were strikingly different. Cortisol administered outside the “golden hours” was totally ineffective in reducing the symptoms.

The next lecture was about pharmacological treatment of sleep disorders and was presented by **Dr. Samuele Cortese** from the University of Southampton, United Kingdom. Most sleep disorders in childhood respond well to behavioural treatments. Melatonin reduces long sleep latency (following appropriate behavioural interventions) in children with sleep onset insomnia or delayed sleep phase syndrome and learning difficulties, autism and ADHD. Antihistamines may have a role in **short-term** symptomatic treatment. Other drugs that can be considered in insomnia treatment are trazodone, mirtazapine and quetiapine. In parasomnias, no pharmacological treatment is usually needed, but if sleep hygiene is insufficient, we can consider Z drugs, amitriptyline, bupropion, mirtazapine, quetiapine, olanzapine or topiramate.

The third topic was the pharmacotherapy of eating disorders delivered by **Dr. Itziar Flamarique** from Hospital Clinic of Barcelona, Spain. General recommendation for eating disorders treatment is a multimodal approach, i.e. nutritional recovery, behavioural program, family approach, cognitive or other psychotherapy program. Psychopharmacology is recommended not as a first line

treatment and not as an only treatment. There is no medication approved by the FDA for Anorexia Nervosa. Medications could be used to treat the comorbidity (depression, anxiety and OCD). They could be used to treat symptoms in severe cases that interfere with treatment (agitation, temper tantrums, hyperactivity, obsessive symptoms and cognitive rigidity). Fluoxetine is the only medication approved by the FDA to treat bulimia nervosa. If necessary, it should be associated with CBT. Binge eating disorders is most common eating disorder (considered as a lifetime diagnosis). Lisdexamfetamine is the only medication approved by the FDA in adults (there are no studies in adolescents). Guidelines recommend psychotherapy as a first line treatment for adolescents.

The last lecture of the day was pharmacological intervention for depression presented by **Prof. Alessandro Zuddas**. Medication should not be the first-line treatment for depressed children and adolescents. First 2–3 sessions, conducted over a 2–3 week period, should focus on psycho-education, including managing acute stresses, psychoeducation about depression, reducing worries about eventual outcomes. If psychosocial intervention shows no efficacy, CBT or IPT should be added. We should consider SSRI (usually fluoxetine) in cases of limited response to psychotherapy or prolonged duration of illness. The combination of fluoxetine and CBT is the most effective treatment for adolescents with major depressive disorder. We should start from 20 mg of fluoxetine per day, then increase the dose to 40, 50, 60 mg over 4 weeks if needed. If no response is seen at 3 months, we should review the diagnosis and formulation and then eventually change fluoxetine to another SSRI. If the next drug is still non-effective after another 12 weeks, the next move is switching to mirtazapine. In case of no response, consecutive drug is amitriptyline. Tricyclics antidepressants, paroxetine, venlafaxine and St. John’s wort should not be used. In the end of presentation, the lecturer delivered comparison of studies focusing on treatment of depression in children and adolescents population: TADS, ADAPT and TORDIA studies.

We highly recommend participating in the next edition of ECNP School of Child and Adolescent Neuropsychopharmacology. Information regarding the ECNP activities and organised conferences, schools and workshops, including those dedicated to young researchers and clinicians, are available at [www.ecnp.eu](http://www.ecnp.eu) ■

W dniach 8–13 kwietnia 2018 roku miałyśmy możliwość uczestniczenia w szóstej edycji Szkoły Psychofarmakologii Dzieci i Młodzieży prowadzonej przez ECNP (Europejskie Kolegium Neuropsychofarmakologii, [www.ecnp.eu](http://www.ecnp.eu)). Organizacja ta, założona w 1987 roku skupia swoją

działalność na następujących celach: wspieranie innowacyjnych badań na polu neuropsychofarmakologii, zachęcanie do aktywności naukowej w Europie, promowanie rozpoczęcia kariery badawczej przez młodych naukowców i wspieranie ich rozwoju zawodowego, podawanie

do publicznej wiadomości najnowszego stanu wiedzy na temat rozpoznawania i leczenia chorób neurologicznych i psychicznych, ułatwianie dialogu klinicystów z decydentami, organami rządowymi, agencjami międzynarodowymi. ECNP realizuje te cele przez organizowanie licznych programów i spotkań w całej Europie, obejmujących doroczny kongres ECNP, kursy, warsztaty i seminaria dla naukowców rozpoczynających karierę. Szkoła Neuropsychofarmakologii Dzieci i Młodzieży jest częścią tego programu. Po przejściu kwalifikacji 47 młodych psychiatrów dzieci i młodzieży (2–3 z jednego kraju) zostało zaproszonych do wzięcia udziału w trwającej tydzień szkole, która stanowiła wyjątkową okazję współpracy z międzynarodową grupą ekspertów w dziedzinie neuropsychofarmakologii dziecięcej.

### Niedziela, 08.04.2018

Warsztaty rozpoczął w niedzielne popołudnie **prof. Alessandro Zuddas** z Uniwersytetu w Caligari wykładem przedstawiającym historię ECNP oraz aktywność organizacji. Profesor szczególnie skupił się na wyeksponowaniu możliwości rozwoju zawodowego, jakie organizacja stwarza młodym naukowcom i klinicystom.

Kolejny wykład przygotowała **prof. Diane Purper-Ouakil** z Uniwersytetu w Montpellier. Jego tematem były kluczowe zasady diagnostyki psychiatrycznej dzieci i adolescentów. **Diane Purper-Ouakil** zaprezentowała fascynujące spostrzeżenia dotyczące psychopatologii i zainspirowała słuchaczy do rozważań na temat granicy między normą a patologią, szczególnie podczas diagnozowania dzieci wywodzących się z innych kręgów kulturowych.

Ostatni wykład zaprezentowany przez **dr Benedetto Vitiello** z Uniwersytetu w Turynie stanowił rozważanie, w jaki sposób możemy lepiej oceniać efekty oddziaływań terapeutycznych w populacji dzieci i młodzieży. Wykład obejmował temat trudności napotykanych podczas prowadzenia badań naukowych w populacji dziecięcej, w tym badań wymaganych do rejestracji leków stosowanych w tej grupie pacjentów. Benedetto Vitiello zwrócił uwagę na konieczność stworzenia sieci informatycznej obejmującej różne centra badawcze, by usprawnić przepływ informacji między nimi i ułatwić standaryzowanie procedur projektowania nowych badań klinicznych.

### Poniedziałek, 09.04.2018

Pierwszy wykład tego dnia poprowadził **Andrea Cipriani**, profesor Uniwersytetu w Oxfordzie w Wielkiej Brytanii. Tematem wykładu skierowanego do młodych lekarzy, rozpoczynających karierę naukową, były poprawne metody projektowania badań naukowych oraz prawidłowa interpretacja metaanaliz.

Następny wykład wygłosił **Tobias Banaschewski**, profesor z Uniwersytetu w Heidelbergu w Niemczech. Wykład dotyczył problemu dysregulacji emocjonalnej i zaburzeń zachowania. Klasyfikacja DSM V wprowadziła nowe rozpoznanie – *Disruptive mood dysregulation disorder* (DMDD) (zaburzenia regulacji negatywnych emocji), stawiane u dzieci w wieku 6–18 lat z przewlekłą obecną drażliwością oraz licznymi wybuchami złości i agresji minimum trzy razy w tygodniu przez co najmniej rok. Zaburzenie to wynika z nieumiejętności dziecka do regulowania swoich emocji w sposób adekwatny do poziomu rozwoju dziecka, stany emocjonalne są nadmierne w stosunku do wywołującego je bodźca. W praktyce klinicznej u pacjentów z takimi objawami najczęściej stawiana jest diagnoza zaburzeń zachowania, natomiast klasyfikacja DSM V wyróżnia zaburzenia regulacji emocji jako osobną diagnozę (klasyfikacja ICD 10 nie wyróżnia takiego rozpoznania). Biorąc pod uwagę nadmierną drażliwość u pacjenta, należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku innych zaburzeń, np. afektywnych. W farmakoterapii stosuje się leki skuteczne w leczeniu zaburzeń współwystępujących, np. leki z grupy SSRI przy współwystępowaniu zaburzeń depresyjnych, przy często współwystępującym ADHD – leki psychostymulujące, które przy poza redukcją objawów ADHD zmniejszają drażliwość, przy często występującej w zaburzeniach regulacji emocji agresji słownej lub fizycznej – leki przeciwpsychotyczne lub normotymiczne.

Kolejny wykład dotyczył leczenia farmakologicznego ADHD. Podczas swojego wykładu **prof. Zuddas** tłumaczył neurobiologiczne podłoże objawów ADHD, np. zaburzeń w układzie kary-nagrody, prowadzące do problemów z motywacją do podejmowania wysiłku. Opisał zmieniający się obraz objawów ADHD w czasie rozwoju pacjenta – od przewagi nadruchliwości u małych dzieci do zaburzeń koncentracji u dorosłych. Profesor dokładnie wyjaśniał mechanizmy działania leków stosowanych w leczeniu ADHD oraz przytoczył wyniki badań nad ich skutecznością, w tym wyniki badań obrazowych pokazujące zmiany w poszczególnych obszarach mózgu po zastosowaniu metylfenidatu podczas rozwiązywania zadań sprawdzających funkcje poznawcze. Profesor przypomniał, że farmakoterapia w ADHD jest jedną z najbardziej skutecznych w niwelowaniu objawów chorobowych w całej psychiatrii (porównując np. do skuteczności leków przeciwdepresyjnych w leczeniu depresji). Opisał również nowe możliwości farmakoterapii ADHD – lisdexamfetaminę, substancję łączącą dexamfetaminę z aminokwasem lizyną, (lek aktywowany jest dopiero po przejściu przez wątrobę, co zapobiega nieprawidłowemu przyjmowaniu leku w celu odurzenia, np. przez błony śluzowe) oraz guanfacynę, selektywnego antagonistę receptorów alfa 2, oba leki wykazały dużą skuteczność w badaniach, obecnie zostały zarejestrowane na rynku europejskim.

Problem działań niepożądanych podczas długofalowego leczenia farmakologicznego ADHD został poruszony

w kolejnym wykładzie prowadzonym przez **dr Sarę Carucci** z Uniwersytetu w Cagliari we Włoszech. Doktor Carucci opowiedziała o projekcie ADDUCE (*ADHD Drugs Use Chronic Effects*). Jest on realizowany na terenie kilku państw europejskich. Na podstawie przeglądów systematycznych i metaanaliz oraz prospektywnych badań obserwacyjnych oceniane jest ryzyko występowania powikłań leczenia ADHD, takich jak zahamowanie wzrostu ciała, dojrzewania, zaburzeń snu, zaburzeń kardiologicznych, tików, napadów padaczkowych oraz wystąpienia innych objawów psychiatrycznych oraz ustalane są zalecenia dotyczące postępowania w razie ich wystąpienia. Odnosnie do ryzyka kardiologicznego leki psychostymulujące wykazały niewielki wpływ na tętno (wzrost tętna o 1–2 uderzenia na minutę) oraz ciśnienie tętnicze (wzrost o 1–4 mm Hg). Nie wykazano związku pomiędzy leczeniem metylfenidatem, dexamfetaminą i atomoksetyną a występowaniem nagłych zgonów sercowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu. Wskazania do wykonania badania EKG przed rozpoczęciem leczenia powinny być rozważane indywidualnie dla każdego pacjenta, a w przypadku zaburzeń rytmu w wywiadzie wskazane jest wykonanie 24-godzinnego Holtera EKG. W razie znacznego spadku apetytu u dziecka i spadku masy ciała zaleca się zmniejszenie dawki metylfenidatu, jeśli to możliwe, oraz zwiększenie kaloryczności śniadania i obiadu, kontrolowanie masy ciała, wzrostu i BMI (*body mass index*) na siatkach centylowych co sześć miesięcy. Obserwacje nie wykazały również, by farmakoterapia metylfenidatem nasilała wcześniej istniejące tiki lub powodowała pojawienie się nowych tików u dzieci. Zaleca się, by u pacjentów z współwystępującymi ADHD i tikami przez trzy miesiące obserwować nasilenie tików przed podjęciem decyzji o włączeniu leczenia. W większości przypadków farmakoterapii ADHD działania niepożądane można kontrolować, niwelując ich niekorzystny wpływ na zdrowie pacjenta, nie rezygnując ze skutecznej farmakoterapii. Należy dokładnie monitorować stan pacjenta podczas długotrwałej farmakoterapii i zawsze indywidualnie oceniać bilans korzyści i strat w konkretnym przypadku leczenia ADHD. Szczegółowo z wynikami projektu można zapoznać się na stronie internetowej [www.adhd-adduce.org](http://www.adhd-adduce.org).

#### Wtorek, 10.04.2018

W swoim wykładzie na temat choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) u dzieci i młodzieży **dr Carmen Moreno** z Uniwersytetu w Madrycie zwróciła uwagę, że według badań epidemiologicznych 20% przypadków CHAD rozpoczyna się przed 19. rokiem życia, najczęściej w 17. roku życia; wczesny początek CHAD wiąże się zwykle z późniejszym rozpoczęciem leczenia, co skutkuje gorszym rokowaniem. U młodzieży w porównaniu z populacją dorosłych CHAD wiąże się z licznymi

i dłuższymi epizodami depresyjnymi, które mogą objawiać się drażliwością i złością, w ich przebiegu częściej dochodzi do podejmowania prób samobójczych. CHAD u dzieci często współwystępuje z ADHD, zaburzeniami zachowania, zaburzeniami lękowymi oraz uzależnieniem od substancji psychoaktywnych, co może utrudniać rozpoznanie, jako że objawy maniackalne często są zbliżone do objawów wyżej wymienionych zaburzeń. Pomocne w stawianiu diagnozy może być użycie skal, takich jak *Young Mania Rating Scale – Parent Version (P-YMRS)*, *Washington University in St Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS)*. Charakterystycznymi objawami epizodu maniackalnego są skrócenie snu i wielkościowości, nie można stawiać rozpoznania jedynie na podstawie występowania wzmożonej drażliwości. W leczeniu pacjentów ważna jest psychoedukacja dzieci i ich rodzin, mogąca pomóc wychwycić wczesne objawy zbliżającego się epizodu depresyjnego lub maniackalnego i skutecznie zapobiegać nawrotom choroby. W populacji pediatrycznej badania wykazały większą skuteczność leków przeciwpsychotycznych w leczeniu epizodów maniackalnych w porównaniu ze stabilizatorami nastroju. Badania nad skutecznością leczenia epizodu depresyjnego w przebiegu CHAD u młodzieży w wieku 10–17 lat nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między kwetiapiną i olanzapiną a placebo, potwierdziły natomiast skuteczność zastosowania fluoksetyny w połączeniu z olanzapiną. Nowym lekiem skutecznym w leczeniu epizodu depresyjnego w przebiegu CHAD jest lurazydon zastosowany w dawce 20–80 mg/d u młodzieży w wieku 13–17 lat. Lurazydon wykazuje antagonizm wobec receptorów dopaminergicznych D2 i serotonergicznymi 5-HT<sub>2A</sub>, jest częściowym agonistą receptorów 5-HT<sub>1A</sub>. W styczniu 2014 roku został dopuszczony na rynek europejski przez Europejską Agencję Leków. W zapobieganiu nawrotom CHAD u dzieci najwięcej dowodów na skuteczność ma aripiprazol – dowody z randomizowanych prób klinicznych, lit i kwetiapina wykazały skuteczność, jednak w próbach niekontrolowanych placebo. Doktor Moreno podkreśliła, że w wyborze najlepszego leku do stosowania długoterminowo trzeba brać pod uwagę jego działania niepożądane, np. nie stosować kwasu walproinowego u pacjentek w wieku rozrodczym – może powodować wystąpienie zespołu policystycznych jajników, jest teratogeny.

**Profesor Gil Zalsman** z Uniwersytetu w Tel Aviwie wygłosił wykład na temat możliwości prewencji samobójstw u dzieci i młodzieży. Podkreślił, że kluczową rolę w zapobieganiu próbom samobójczym ma ocena ryzyka podjęcia próby samobójczej przez pacjenta. Pomiedzy pojawieniem się myśli samobójczych a podjęciem próby samobójczej istnieje wiele czynników, takich jak impulsywność, dostęp do środków (np. broń palna, leki), poczucie beznadziei, na które można wpływać przez interwencję, np. farmakoterapeutyczną, psychologiczną. Podkreślił, jak ważne jest pytanie pacjenta o obecność



myśli samobójczych, również przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej – badania wykazały, że 60% ofiar samobójstw w ciągu miesiąca przed dokonaniem próby samobójczej było na wizycie u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W krajach UE 65 000 osób rocznie popełnia samobójstwa, z czego 25% to osoby poniżej 24. roku życia. Dokonane próby samobójcze są pięć razy częstsze w populacji męskiej, choć kobiety około 10 razy częściej podejmują nieudane próby samobójcze. Profesor przytoczył badania przeprowadzone w populacji dorosłych mówiące, że leki z grupy SSRI mogą w początkowym okresie farmakoterapii zwiększać nasilenie myśli samobójczych, jednak nie zwiększają częstości zachowań samobójczych. Badania w populacji dzieci i młodzieży wykazały, że korzyści z zastosowania SSRI przemawiają za ich zastosowaniem, a myśli samobójcze w pierwszym okresie zastosowania tych leków można zmniejszyć przez psychoterapię behawioralno-poznawczą. Badania wykazały, że lit zmniejsza ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów z zaburzeniami nastroju, prawdopodobnie przez zmniejszenie impulsywności i agresji, działania takiego nie wykazał kwas walproinowy. Ketamina wykazała obiecujące wyniki jako potencjalnie skuteczne i szybkie leczenie myśli samobójczych niezależnie od poprawy objawów depresyjnych, przy minimalnych skutkach ubocznych. Ketamina jest antagonistą receptorów muskarynowych w OUN, niekompetencyjnym antagonistą receptorów NMDA pobudzanych przez L-glutaminian oraz oddziałuje z receptorami opioidowymi. Nie wykazano jeszcze wpływu ketaminy na próby samobójcze oraz długofalowego wpływu ketaminy na myśli samobójcze (dłużej niż kilka dni).

Wykład dotyczący leków z grupy antagonistów D2 wygłoszony przez **dr. Chrispha Corrella** z Nowego Jorku w dużej mierze dotyczył działań niepożądanych tych leków i odpowiedniego doboru leku u młodzieży. Badania nie wykazały dużych różnic pomiędzy skutecznością poszczególnych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu psychoz, natomiast istnieją duże różnice w powodowanych przez nie działaniach niepożądanych. Konieczne jest monitorowanie powikłań metabolicznych, zwłaszcza przyrostu masy ciała. Na początku leczenia antagonistami D2 powinno się edukować pacjenta i jego rodzinę na temat zdrowego stylu życia, warto zwrócić uwagę, że aby dieta była skuteczna u dziecka często musi jej przestrzegać cała rodzina. W przypadku pojawienia się działań niepożądanych należy przeprowadzić interwencję dotyczącą zmiany stylu życia, np. diety, rozważyć zmianę leku oraz poradę na temat utraty masy ciała. Jeśli działania niepożądane postępują, należy rozważyć zmianę leku, dołączenie leku wskazanego w przypadku konkretnych zaburzeń metabolicznych, np. podwyższonej glukozy lub cholesterolu, należy rozważyć skierowanie pacjenta do innych specjalistów. Lekiem, który wykazuje skuteczność w lekoopornej psychozie, jest klozapina. W USA klozapina jest zarejestrowana przez FDA do leczenia chorych

ze schizofrenią i zaburzeniami schizoafektywnymi przejawiających tendencje samobójcze. Wykazano ponadto, że stosowanie klozapiny zmniejsza skłonność do agresji. Inne leki przeciwpsychotyczne (olanzapina, risperidon) nie wykazały takiego działania.

#### Sroda, 11.04.2018

Następny dzień wykładów rozpoczął się dyskusją między **prof. Celso Arango** z Uniwersytetu w Madrycie i **prof. Christophem Correllem** na następujący temat: „Czy nowe technologie (dostępne zbiory danych, smartfony i inne wszechobecne zdobycze techniki) zmieniają model opieki nad pacjentem w psychiatrii dzieci i młodzieży?”. Celso Arango przedstawił argumenty popierające tę tezę – zauważył, że aplikacje instalowane w telefonach komórkowych i innych powszechnie używanych urządzeniach elektronicznych oraz nieograniczony dostęp do informacji już zaczęły wpływać na sposób zapewniania opieki młodym osobom cierpiącym z powodu chorób i zaburzeń psychicznych. Użycie tych mediów może wspierać we wcześniejszym postawieniu diagnozy (jak w przypadku Autism & Beyond App, różnych aplikacji służących do monitorowania spojrzenia u małych dzieci z podejrzeniem zaburzeń ze spektrum autyzmu czy aplikacji do oceny ryzyka psychozy NAPLS-2), monitorowaniu przebiegu chorób (projekt Prism) czy dostarczaniu obiektywnych wskaźników skuteczności leczenia (obecnie odbywają się próby zastosowania pierwszej zaaprobowanej przez FDA cyfrowej tabletki, wysyłającej lekarzowi powiadomienie o jej zażyciu przez pacjenta). Ponadto mogą umożliwiać lepsze monitorowanie pacjentów będących w grupach ryzyka rozwoju objawów niepożądanych. W niektórych populacjach np. pacjentów ze spektrum autyzmu, zastosowanie nowoczesnych technologii może być wyjątkowo przydatne do minimalizowania objawów lęku i poprawy zdolności komunikacyjnych, a także kontaktowania się z profesjonalistami, szczególnie biorąc pod uwagę specyficzne zainteresowania tych pacjentów np. informatyką czy elektroniką. Kolejnym sposobem, w jaki zastosowanie nowoczesnych technologii zmienia opiekę nad pacjentami, jest powstanie aplikacji adresowanych do lekarzy, takich jak NBN C&A, Medscape, coraz częściej używanych, by jak najlepiej prowadzić leczenie. Podczas debaty Christoph Correll przedstawił argumenty przeciwko prezentowanej tezie, skupiając się głównie na niebezpieczeństwach wiążących się z gromadzeniem wrażliwych danych dotyczących stanu zdrowia przez urządzenia elektroniczne i ich przekazywaniem za pośrednictwem Internetu. Ponadto stwierdził, że potrzeba jeszcze wielu dodatkowych badań, aby dokładniej ocenić skuteczność interwencji za pośrednictwem nowych technologii.

Kolejnym tematem dnia były interwencje farmakologiczne w zaburzeniach lękowych zaprezentowane

przez **dr Carmen Moreno**. Zaburzenia lękowe należą do najczęstszych zaburzeń psychicznych – od 9,9 do 16,7% w populacji ogólnej, natomiast wśród dzieci i młodzieży szacowane rozpowszechnienie to 6–18%. Ocenia się, że jeden z trzech adolescentów w pewnym momencie życia spełnia kryteria zaburzeń lękowych. Mimo że większość dzieci z tym rozpoznaniem jest zdrowa psychicznie w dorosłości, zaburzenia lękowe w dzieciństwie mogą być predyktorem trudności na późniejszym etapie życia – ocenia się, że większość dorosłych z zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi pierwszymi objawów doświadczała już w okresie dzieciństwa. Oprócz tego lęk przyczynia się do rozwoju powikłań, takich jak nadużywanie substancji psychoaktywnych, zachowania samobójcze, wczesne rodzicielstwo i przedwczesne zakończenie edukacji. Zaburzenia lękowe bardzo często współwystępują ze sobą – ponad 60% dzieci z zaburzeniami lękowymi ma rozpoznanie dwóch lub więcej zaburzeń z tej grupy. Ponieważ psychoterapia poznawczo-behawioralna daje bardzo dobre efekty w leczeniu tej populacji pacjentów interwencje terapeutyczne powinny być stosowane w pierwszej kolejności. Ocenia się jednak, że w około 20–30% nie udaje się osiągnąć remisji po zastosowaniu psychoterapii. W przypadku, gdy po 6 tygodniach psychoterapii nie zauważamy poprawy lub zaangażowania pacjenta, powinno się rozważyć dodanie SSRI – najbardziej zalecana jest sertralina. Carmen Moreno podczas wykładu zaprezentowała przegląd Cochrane dotyczący połączenia terapii poznawczo-behawioralnej z jednoczesnym stosowaniem d-cykloseryny w leczeniu zaburzeń lękowych u adolescentów i dorosłych – jest to interwencja o skuteczności porównywalnej do zastosowania terapii poznawczo-behawioralnej i placebo. Z uwagi na ryzyko uzależnienia i efekty odstawienne beznodiazepiny są kontrowersyjnym wyborem w leczeniu zaburzeń lękowych i nie powinny być rutynowo stosowane.

Ostatni wykład dnia był zatytułowany „Farmakoterapia w zaburzeniach zachowania” i wygłoszony przez **prof. Diane Purper-Ouakil**. Rozpoczął się prezentacją kryteriów diagnostycznych zaburzeń zachowania ujętych w DSM-5 i RDoC. Kolejną poruszoną kwestią było podsumowanie różnic w obrazie psychopatologicznym tych zaburzeń w zależności od płci: objawami charakterystycznymi dla chłopców są kradzieże, wandalizm, bójki i problemy z utrzymaniem dyscypliny w szkole, natomiast dla dziewcząt – kłamstwa, wagarowanie, ucieczki, nadużycie substancji psychoaktywnych i prostytutka. Oprócz tego Diane Purper-Ouakil poruszyła kwestię podziału zachowań agresywnych na proaktywne i reaktywne, zagadnienia związane z diagnozą pacjentów z zaburzeniami zachowania a także czynniki ryzyka rozwoju tych zaburzeń, w tym związane ze środowiskiem domowym. Zalecane postępowanie terapeutyczne zawiera trening umiejętności rodzicielskich dla rodziców dzieci w wieku szkolnym i przedszkolnym, zmianę strategii wychowawczych, aby uniknąć utrwalania zaburzeń, psychoterapię

poznawczo-behawioralną, trening umiejętności społecznych. Farmakoterapia nie powinna być rutynowo oferowana dzieciom z zaburzeniami zachowania i zaburzeniami opozycyjno-buntowniczymi. Wyjątek stanowią dzieci, u których powyższe zaburzenia współwystępują z ADHD – wówczas zaleca się leczenie metylofenidatem lub atomoksetyną. Zastosowanie risperidonu można rozważyć w przypadkach krótkiego leczenia nasilonych zachowań agresywnych u dzieci z zaburzeniami zachowania i istotnymi zaburzeniami emocjonalnymi, niekontrolowanymi wybuchami złości oraz w sytuacji braku reakcji na oddziaływania psychospołeczne.

#### Czwartek, 12.04.2018

Pierwszy wykład został zaprezentowany przez **prof. Josepha Zohara** z Centrum Medycznego Sheba w Izraelu i dotyczył nowo stworzonego systemu nazewnictwa leków o nazwie *Neuroscience based Nomenclature* (<http://nbnomenclature.org>). Ideą stworzenia tej nomenklatury było wprowadzenie nazw leków odnoszących się do ich aktywności biologicznej, punktów uchwytu, typu neurotransmitera na który wpływają (dopamina, serotonina, noradrenalina itp.), rodzaju aktywności względem receptora (agonista, częściowy agonista, antagonistą itp.). Używanie takiego systemu nazewnictwa może pomóc klinicytom lepiej wytłumaczyć pacjentom stosowane leczenie unikając nieporozumień – obecnie często zdarza się, że pacjenci pytają, dlaczego otrzymują lek przeciwpsychotyczny, mimo że nie mają rozpoznania psychozy, a kuracja jest stosowana z powodu objawów np. anoreksji. ECNP stworzyło opartą na nowym systemie nazewnictwa aplikację na urządzenia mobilne o nazwie NBN C&A. Oprócz promowania nowej nomenklatury aplikacja pomaga klinicytom w wyborze najlepszego leku dla pacjenta biorąc pod uwagę między innymi następujące kryteria: farmakokinetykę, mechanizm działania, rekomendacje, wskazania rejestracyjne, działania niepożądane. Aplikacja NBN C&A jest dostępna do pobrania bezpłatnie w App Store i Google Play Store.

Kolejny wykład dotyczył leczenia farmakologicznego w zaburzeniach ze spektrum autyzmu i został zaprezentowany przez **prof. Antonio M. Persico** z Uniwersytetu w Messina. W 2009r. FDA zaaprobowало arypiprazol do leczenia silnej drażliwości u dzieci z autyzmem. Należy pamiętać o odpowiednim dawkowaniu leków w tej grupie pacjentów z uwagi na często występujące nietypowe działania niepożądane – przykładowo jeśli rozważamy włączenie risperidonu zalecaną dawką jest ¼ dawki stosowanej u dzieci bez zaburzeń ze spektrum autyzmu. Nie powinno się stosować metylofenidatu u nisko funkcjonujących pacjentów, gdyż może to prowadzić do dodatkowego pogorszenia ich stanu psychicznego. W leczeniu zachowań stereotypowych obserwowano korzyści z włączenia niewielkich dawek fluoksetyny, jednak nadal

największą skuteczność mają interwencje terapeutyczne. W zaburzeniach snu zalecane jest stosowanie preparatów melatoniny o wolnym uwalnianiu, nawet w długofalowej perspektywie. Antonio M. Perisco zaprezentował ponadto badania dotyczące używania aerozoli donosowych z oksytocyną w celu poprawy kontaktów społecznych.

**Profesor Paramala J. Santosh** z Wielkiej Brytanii przedstawił bardzo ciekawy i trudny temat psychopatologii w chorobach metabolicznych i uszkodzeniach ośrodkowego układu nerwowego. Wykładowca podzielił się własnym doświadczeniem pracy w Centrum Interwencyjnej Psychofarmakologii Dziecięcej i Chorób Rzadkich. Oddział ten zapewnia wysokospecjalistyczną diagnostykę, leczenie farmakologiczne i terapeutyczne dla dzieci z różnorodnymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Pacjentami ośrodka są dzieci z rozpoznaniem chorób zapalnych mózgu, metabolicznych, genetycznych lub neurodegeneracyjnych, a także uszkodzeń mechanicznych ośrodkowego układu nerwowego. Oddział zajmuje się ponadto leczeniem dzieci z chorobami lekoopornymi, pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości burzliwe działania niepożądane psychofarmakoterapii, a także zagadnieniami związanymi z terapią dzieci terminalnie chorych.

Kolejnym tematem było monitorowanie bezpieczeństwa produktów leczniczych w psychiatrii dzieci i młodzieży omówione przez **prof. Marcela Romanosa** ze Szpitala Uniwersyteckiego w Wurzburgu. Przedstawiła ona, na czym polega monitorowanie bezpieczeństwa produktów leczniczych, czym jest reakcja niepożądana, poważna reakcja niepożądana, a także poruszała temat stosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi. Ponadto wykład przedstawiał TDM VIGIL – wielośrodkowe badanie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych w psychiatrii dzieci i młodzieży.

Przed rozpoczęciem kursu uczestnicy byli poproszeni o przygotowanie prezentacji przypadków klinicznych, które stanowiły wyzwanie w ich dotychczasowej pracy. Podczas tego dnia po zakończeniu wykładów mieliśmy możliwość omówienia wcześniej przygotowanych przypadków pacjentów w niewielkich grupach pod okiem wykładowców.

#### Piątek, 13.04.2018

Wykład rozpoczynający kolejny dzień kursu nosił tytuł „Atak terrorystyczny i leczenie – co powinniśmy, a czego nie powinniśmy robić w ‘złoty godzinach’ bezpośrednio po traumatycznym zdarzeniu”, a zaprezentował go **prof. Joseph Zohar**. Wykładowca przekazał wyniki swoich badań nad zespołem stresu pourazowego. Wykazano, że osoby z uszkodzeniem mózgu i niepamięcią wypadku mają znacznie mniejsze ryzyko rozwoju zespołu stresu pourazowego w porównaniu z osobami, które pamiętają zdarzenie – po 6 miesiącach od wypadku 6% osób z amnezją miało objawy zespołu stresu pourazowego, natomiast

w przypadku niedotkniętych amnezją odsetek osób z tym rozpoznaniem wynosił 23%. Pokazuje to, że pamięć wypadku odgrywa istotną rolę w rozwoju PTSD. Jeśli niepamięć traumatycznego wydarzenia jest korzystna, stosowane dotychczas rutynowo psychologiczne interwencje polegające na szczegółowym omawianiu zdarzenia, np. debriefing, mogą potencjalnie zaburzać spontaniczne zdrowienie. Potwierdza to badanie debriefingu psychologicznego u ofiar wypadków samochodowych – po 4 miesiącach i 3 latach od wypadku osoby, które zostały poddane tej procedurze miały znacznie więcej objawów w porównaniu z uczestnikami wypadków nieobjętych debriefingiem. W badaniu rozwoju PTSD u ofiar wypadków motocyklowych wykazano, że osoby, u których rozwinęły się objawy zespołu stresu pourazowego, miały znacznie niższy poziom kortyzolu w moczu w porównaniu do ofiar wypadków bez objawów zaburzenia. W związku z tym wysnuto wniosek, że prawidłowa reaktywność osi podwzgórze – przysadka – nadnercza jest kluczowa dla spontanicznego zdrowienia po traumatycznym wydarzeniu. Często stosowane w takich sytuacjach benzodiazepiny znoszą naturalną odpowiedź osi, czego rezultatem jest początkowo postrzegany jako korzystny efekt uspokajający, natomiast w długofalowej perspektywie wzrost prawdopodobieństwa rozwoju PTSD. Badania wykazały, że podawanie ofiarom wypadków hydrokortyzonu w oddziałach ratunkowych w pierwszych godzinach po zdarzeniu (w „złoty godzinach”) miało znaczący wpływ na zmniejszenie utrwalania traumatycznych śladów pamięciowych. Niestety, kiedy tę samą dawkę hydrokortyzonu podawano po 14 dniach nie miała już ona żadnego wpływu terapeutycznego.

Kolejny wykład dotyczył leczenia zaburzeń snu i został przedstawiony przez **dr Samuele Cortese** z Uniwersytetu w Southampton. Większość zaburzeń snu można skutecznie leczyć za pomocą metod behawioralnych, stosując zasady higieny snu. Melatonina wyraźnie skraca latencję snu u dzieci z zaburzeniami pierwszej fazy snu, trudnościami w nauce, autyzmem z ADHD. Leki antyhistaminowe mogą być stosowane w krótkoterminowym leczeniu objawowym. Innymi lekami do rozważenia w bezsenności są: trazodon, mitrazapina, kwetiapina. W parasomniach zwykle dobre efekty osiąga się przy pomocy metod niefarmakologicznych i leki powinny być stosowane tylko w przypadku ich niepowodzenia. Należy wówczas rozważyć leki z grupy niebenzodiazepinowych agonistów receptora benzodiazepinowego, amitriptylinę, bupropion, mirtazapinę, kwetiapinę, olanzapinę, topiramát.

Trzecim tematem dnia była farmakoterapia zaburzeń odżywiania się omówiona przez **dr Itziar Flamarique** ze Szpitala Klinicznego w Barcelonie. Głównym zaleceniem leczenia wszystkich rodzajów zaburzeń odżywiania się jest podejście wielokierunkowe: realimentacja, program behawioralny, terapia rodzinna, psychoterapia poznawczo-behawioralna. Farmakoterapia nie jest

zalecania jako pierwsza ani jako jedyna interwencja. Dotychczas żaden lek nie został zaakceptowany przez FDA do leczenia jądłowstrętu psychicznego. Leki powinny być używane w tym rozpoznaniu wyłącznie przy współistniejących innych zaburzeniach (depresyjnych, lękowych, obsesyjno-kompulsyjnych), a także do leczenia nasilonych objawów utrudniających psychoterapię: pobudzenia, napadów złości, nadruchliwości, zachowań obsesyjnych, sztywności poznawczej. Jedynym lekiem zaakceptowanym przez FDA do leczenia żarłoczności psychicznej jest fluoksetyna – powinna być ona stosowana w razie potrzeby w połączeniu z terapią poznawczo-behawioralną. Najczęstszym zaburzeniem odżywiania się w populacji jest napadowe objadanie się. Jedynym lekiem, jaki FDA aprobuje w tym rozpoznaniu wyłącznie do leczenia dorosłych jest lisdexamfetamina. W przypadku osób w wieku rozwojowym powinno się stosować leczenie oparte na psychoterapii.

Ostatni wykład dnia poruszał temat farmakoterapii depresji i został przedstawiony przez **prof. Alessandro Zuddasa**. Nie zaleca się, aby leczenie farmakologiczne w populacji dzieci i adolescentów było leczeniem pierwszego rzutu. Pierwsze 2–3 wizyty lekarskie powinny być przeprowadzone w okresie 2–3 tygodni i obejmować oddziaływania psychoedukacyjne, zawierające między innymi sposoby radzenia sobie ze stresem, informacje na temat depresji, zminimalizowanie lęku przed

planowanym leczeniem. Kolejnym krokiem jest rozpoczęcie psychoterapii poznawczo-behawioralnej lub interpersonalnej. Kiedy obserwujemy przedłużający się czas trwania choroby lub brak odpowiedzi na psychoterapię, należy rozważyć włączenie SSRI, zwykle fluoksetyny. Połączenie fluoksetyny i terapii poznawczo-behawioralnej jest według badań najskuteczniejszym sposobem leczenia u nastolatków z epizodem ciężkim depresji. Dawką początkową fluoksetyny jest 20 mg/d, następnie dawkę można zwiększyć kolejno do 40, 50, 60 mg przez co najmniej 4 tygodni. Jeśli po 3 miesiącach nie jest obserwowana poprawa, kolejnym krokiem jest weryfikacja diagnozy i ewentualna zmiana na inny lek z grupy SSRI. Jeśli kolejny lek jest nieskuteczny po kolejnych 12 tygodniach, należy zastosować mirtazapinę, a w przypadku braku poprawy amitryptylinę. Nie jest zalecane rutynowe używanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, paroksetyny, wenlafaksyny, preparatów dziurawca. Ostatnim elementem wykładu było porównanie aktualnie toczących się badań nad leczeniem zaburzeń depresyjnych w populacji rozwojowej: TADS, ADAPT i TORDIA.

Ogromnie polecamy uczestnictwo w kolejnej edycji Szkoły Neuropsychofarmakologii ECNP. Informacje dotyczące zasad rekrutacji na kurs, a także innych konferencji, kursów, warsztatów prowadzonych przez ECNP można znaleźć na stronie internetowej [www.ecnp.eu](http://www.ecnp.eu). ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving

humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.