

Sprawozdanie ze Szkoły Neuropsychofarmakologii Dzieci i Młodzieży ECNP (Wenecja, Włochy, 3–8 kwietnia 2016)

The report on the ECNP School of Child and Adolescent Neuropsychopharmacology, 3–8 April 2016, Venice, Italy

Ksymena Urbanek



Received 30.06.2016
Accepted 1.07.2016

AFFILIATION / AFILIACJA

Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu,
Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii
Wieków Rozwojowego

KEYWORDS

- ECNP School of Child and Adolescent Neuropsychopharmacology

SŁOWA KLUCZOWE

- Szkoła Neuropsychofarmakologii Dzieci i Młodzieży ECNP

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Ksymena Urbanek
Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu,
Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii
Wieków Rozwojowego
ul. Gabrieli Zapolskiej 3, 41-218 Sosnowiec, Poland
phone: +48 502 392 855, email: xymurbanek@gmail.com

ABSTRACT

ECNP School of Child and Adolescent Neuropsychopharmacology is organized to provide high-level training in child and adolescent neuropsychopharmacology from a faculty of international experts. Its aim is to develop local good practice in teaching and training across European countries through the participants of the School.

The aim of this report is to present topics covered during the School, which took place in Venice (3–8 April 2016).

STRESZCZENIE

Szkoła Neuropsychofarmakologii Dzieci i Młodzieży ECNP jest organizowana w celu szerzenia wiedzy z zakresu Neuropsychofarmakologii wśród młodych lekarzy praktyków z całej Europy. Jest prowadzona przez wybitnych specjalistów będących autorytetami w danych dziedzinach.

Celem publikacji jest przedstawienie zagadnień poruszanych w trakcie Szkoły, która odbyła się w Wenecji w dniach 3–8 kwietnia 2016 r.

W dniach 3–8 kwietnia 2016 roku odbyła się kolejna edycja Szkoły Neuropsychofarmakologii Dzieci i Młodzieży organizowanej przez ECNP (European College of Neuropsychopharmacology). Wraz z wykładowcami w sumie uczestniczyło w niej 68 osób z różnych krajów Europy

(maksymalnie dwoje uczestników z danego kraju). Wśród wykładowców nie zabrakło światowych autorytetów z wiodących ośrodków w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży w Europie (z wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Włoch, Francji, Niemiec, Izraela, Danii). Gospodarzem

spotkania tradycyjnie był profesor Alessandro Zuddas z Włoch, a miejscem obrad wenecka wyspa San Servolo, która do 1978 roku była siedzibą szpitala psychiatrycznego. Aktualnie na wyspie znajduje się nowoczesne centrum kongresowe z zapleczem noclegowym i restauracyjnym.

Zajęcia miały formę wykładów oraz sesji warsztatowych odbywających się z podziałem na kilkunastoosobowe grupy. Podczas warsztatów uczestnicy prezentowali przygotowane przez siebie trudne przypadki kliniczne, które następnie były dyskutowane wraz z prowadzącym warsztat wykładowcą. Poszczególni uczestnicy mieli okazję podzielić się wiedzą i swoimi doświadczeniami w danym temacie. Niejednokrotnie burzliwe dyskusje owocowały nowym spojrzeniem na dany przypadek kliniczny.

Tematyka wykładów dotyczyła farmakoterapii zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży, rozpowszechnienia chorób i zaburzeń psychicznych u dzieci oraz diagnostyki. Wysłuchaliśmy również ciekawego wykładu z zakresu neuroetyki oraz organizacji pracy naukowej (tworzenia metaanaliz). Każdy dzień Szkoły kończył się podsumowaniem i rozmową na tematy poruszane w ciągu dnia. Przyjazna i swobodna atmosfera sprzyjała dyskusjom i wymianie doświadczeń wśród uczestników szkolenia z różnych krajów. Polskę reprezentowała jedna osoba – lek. Ksymena Urbanek z Oddziału Klinicznego Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego w Sosnowcu.

Szkoła rozpoczęła się w niedzielę 3 kwietnia. Otwarcia dokonał gospodarz spotkania profesor Alessandro Zuddas, który przedstawił zasady działalności ECNP. Opowiedział o możliwościach rozwoju, jakie ECNP stwarza młodym lekarzom praktykom i naukowcom. ECNP corocznie organizuje szkolenia, szkoły, warsztaty oraz międzynarodowe konferencje będące okazją do szerzenia wiedzy praktycznej i stricte naukowej.

Wykład inauguracyjny wygłosił profesor Erich Taylor z Wielkiej Brytanii. Wykład nosił tytuł *Making and Breaking Clinical Guidelines*. Wykład dotyczył sposobów opracowywania standardów leczenia farmakologicznego i korzystania z nich. Profesor zwrócił uwagę zarówno na celowość tworzenia standardów leczenia opartych na dowodach (EBM), jak i na ich ograniczenia – takie jak konieczność zindywidualizowanego podejścia do każdego pacjenta, niejednorodność grup chorych, współchorobowość czy różnice populacyjne. Profesor Taylor wskazał na rozbieżność pomiędzy wytycznymi z różnych krajów dotyczącymi tych samych chorób (wytyczne AACAP vs NICE), poruszył kwestię uwarunkowań ekonomicznych poszczególnych krajów oraz wpływów komercyjnych podczas tworzenia standardów.

Wykład przybliżył szczegółowo zagadnienia związane z oceną wiarygodności i wagi badań naukowych. Profesor omówił sposoby oceny efektywności farmakoterapii: *effect size*, *cost-benefit*, *cost-effectiveness*, *numer needed to treat*. Podkreślił konieczność korzystania ze standardów leczenia tworzonych przez Towarzystwa Psychiatryczne (np. European Guidelines Group, National Institute for

Health and Care Excellence – NICE, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry – AACAP), jednocześnie zwracając uwagę na to, że należy również znać ograniczenia tych wytycznych. W podsumowaniu profesor podkreślał, by pamiętać o następujących zasadach: wytyczne nie są uniwersalne, obowiązkiem lekarza jest służba pacjentowi, a nie wytycznym, wytyczne mają zachęcać do myślenia. Swoją wykład spuentował z uśmiechem: „Poznaj wytyczne, zanim je złamiesz”.

Kolejny dzień szkoły poświęcono zaburzeniom hiperkinetycznym z deficytem uwagi (ADHD). Profesor Alessandro Zuddas porównał kryteria diagnostyczne ADHD, zawarte w DSM-5 i ICD-10. Zwrócił on uwagę na kryterium częściowej remisji zawarte w DSM-5 (aktualnie funkcjonowanie upośledzone, które jednak nie spełnia kryteriów, kryteria spełnione w przeszłości). Profesor Zuddas podkreślał, że zaburzenie hiperkinetyczne jest heterogenne i zachęcał do wyróżniania podtypów ADHD, zarówno w oparciu o nasilenie objawów, jak i w oparciu o podstawy neurobiologiczne zaburzenia. Zuddas zwracał uwagę na powikłania nieleczonego ADHD (złe wyniki szkolne, niska samoocena, demotywacja, zaburzenia zachowania, zachowania antyspołeczne, nadużywanie substancji psychoaktywnych). Omawiano krótko- i długoterminową skuteczność leczenia ADHD lekami psychostymulującymi oraz atomoksetyną. Profesor zwrócił uwagę na większą skuteczność atomoksetyny w porównaniu z metylofenidatem w zakresie redukcji impulsywności u pacjentów z ADHD. Wskazał również, że istnieją dowody na to, że w przeciwieństwie do metylofenidatu, efekt leczenia atomoksetyną utrzymuje się przez pewien czas po przerwaniu leczenia. Okazuje się, że w chwili obecnej leczenie farmakologiczne ADHD jest jednym z najbardziej skutecznych w psychiatrii. I tak np. *effect size* mieści się w zakresie 0,7–1 i jest większy dla metylofenidatu niż dla atomoksetyny. NNT (*numer needed to treat*) wynosi 2–5 i jest porównywalny w przypadku obu leków. Dla porównania, skuteczność leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w leczeniu schizofrenii wygląda następująco: *effect size* wynosi 0,25, NNT wynosi 10; *effect size* dla podawania kwasu acetylosalicylowego w prewencji chorób sercowo-naczyniowych wynosi 0,06. Profesor Zuddas podkreślił, że konieczne jest przeprowadzanie dokładnego badania fizykalnego przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z ADHD, omówił także wymogi dokładnego monitorowania stanu pacjenta podczas leczenia (kontrola wagi, wzrostu, ciśnienia tętniczego, ocena zaburzeń snu, zachowań samobójczych, nasilenia tików, napadów padaczkowych). Spośród leków stosowanych w leczeniu ADHD krótko przedstawił również: klonidynę, bupropion, guanfacynę oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Na koniec profesor Zuddas podkreślił, że w chwili obecnej nie ma wystarczających dowodów na skuteczność nefarmakologicznych metod leczenia ADHD, takich jak: diety eliminacyjne, suplementacja kwasami tłuszczowymi czy EEG biofeedback.

Podczas kolejnego wykładu omawiano aspekty neurobiologiczne i neuropsychologiczne ADHD. Wykład przedstawił profesor Trevor Robbins z Wielkiej Brytanii. Omówił metodologię badań na zwierzęcych modelach ADHD oraz testy stosowane w ocenie nasilenia objawów osiowych ADHD. Opierając się na modelach zwierzęcych, profesor Robbins przedstawił podstawy neurobiologiczne regulacji kontroli impulsów. Szczególną uwagę poświęcił zagadnieniu impulsywności i jej podtypów (impulsywność typu reakcja start i stop), zwrócił uwagę na dobrą skuteczność atomoksetyny w inicjacji reakcji stop. Na koniec podkreślił, że osoby z ADHD są klinicznie niejednorodną grupą pacjentów, co wynika z faktu, iż doświadczają zaburzeń w obrębie różnych szlaków neuronalnych.

Tobias Banaschewski z Niemiec omówił zagadnienie dysregulacji emocjonalnej (ED). Regulacja emocjonalna to zdolność osoby do modyfikowania własnego stanu emocjonalnego, tak aby promować zachowania przystosowawcze i działania zorientowane na cel. Jest to proces wielopoziomowej regulacji, w który zaangażowane są różne struktury mózgu, w tym: ciało migdałowe, kora przedczołowa, hipokamp. Dysregulacja emocjonalna objawia się nadmiernym wyrażaniem stanów emocjonalnych, nadmiernym skupieniem na bodźcu, drażliwością. Najczęściej współwystępuje ona z ADHD, zaburzeniami opozycyjno-buntowniczymi oraz zaburzeniami nastroju. W leczeniu zaburzeń związanych z dysregulacją emocjonalną zastosowanie znajdują psychostymulanty, leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, leki przeciwpsychotyczne (risperidon, aripiprazol), leki normotymiczne (lit, kwas walproinowy, karbamazepina) oraz benzodiazepiny (klonazepam).

Profesor Barbara Sahakian z Wielkiej Brytanii wygłosiła bardzo interesujący wykład na temat neuroetyki. Na wstępie zwróciła uwagę na to, że wiele chorób psychicznych osób dorosłych to zaburzenia neurorozwojowe i mają one swoje prodromalne fazy już w dzieciństwie. Profesor Sahakian poruszyła kontrowersyjny temat zastosowania leków jako narzędzi służących lepszemu zrozumieniu procesów neurobiologicznych wpływających na procesy poznawcze (pamięć, uwaga, uczenie się, planowanie itp.). Omówiła kwestię zaburzeń poznawczych w schizofrenii, ADHD oraz chorobie Alzheimera. Okazuje się, że leki stosowane w leczeniu ADHD (metylofenidat, atomoksetyna) oraz stosowany w leczeniu narkolepsji modafinil mają korzystny wpływ na wybrane funkcje poznawcze osób zdrowych. Wykazano skuteczność modafinilu w leczeniu pacjentów z pierwszym epizodem psychozy (w połączeniu z lekiem przeciwpsychotycznym). Profesor Sahakian przytoczyła nieco zaskakujące statystyki wskazujące na wzrost częstości używania tych leków wśród osób zdrowych w celu podniesienia wydajności (np. wśród studentów, pracowników korporacji). Na koniec poruszyła temat kontrowersji etycznych związanych z możliwością legalnego stosowania tych leków przez różne grupy zawodowe (pracownicy zmianowi,

k którzy w godzinach nocnych muszą wykazywać się dużą koncentracją, np. dyżurni lekarze chirurdzy itp.).

Interwencje farmakologiczne w zaburzeniach spektrum autyzmu (ASD) omówiła profesor Emily Simonoff z Wielkiej Brytanii. Na wstępie profesor podkreśliła, że interwencje farmakologiczne w ASD stanowią jedynie jeden z elementów kompleksowych oddziaływań terapeutycznych. Apelowała o rozważę przy podejmowaniu decyzji o włączaniu farmakoterapii, zalecała stosowanie małych dawek i bardzo wolne ich zwiększanie poprzedzone wnikliwą obserwacją efektu. W przypadku zachowań agresywnych zaleca się włączenie leków przeciwpsychotycznych II generacji, w przypadku współwystępowania zaburzeń lękowych i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych – włączenie leków z grupy SSRI, w przypadku bezsenności Simonoff zachęcała do stosowania malatoniny. Profesor przytoczyła dowody na skuteczność risperidonu w redukcji drażliwości u pacjentów z ASD, z drugiej jednak strony wskazała na korzystniejszy profil działań niepożądanych w przypadku aripiprazolu. Zwrócono uwagę na konieczność obiektywizacji osiąganych w leczeniu farmakologicznym efektów, w tym celu profesor Simonoff zachęcała do stosowania kwestionariuszy i skal nasilenia objawów podczas wizyt kontrolnych. Podsumowując zagadnienie skuteczności leczenia farmakologicznego w ASD, profesor zachęcała, by zawsze na początku leczenia omawiać z rodzicami ich oczekiwania w stosunku do farmakoterapii i urealniać możliwe do osiągnięcia efekty leczenia.

Profesor Gabriele Masi z Włoch omówił zagadnienie farmakoterapii w leczeniu zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży. Uznaje się, że leczeniem pierwszego rzutu w zaburzeniach depresyjnych u dzieci i młodzieży jest fluoksetyna. Pomimo że trójcykliczne leki przeciwdepresyjne są dopiero lekami trzeciego wyboru, profesor Masi zwrócił uwagę na ich skuteczność w leczeniu depresji z nasiloną anhedonią (typ melancholijny). Poza lekami z grupy SSRI, w leczeniu zaburzeń depresyjnych w tej grupie wiekowej zastosowanie znajduje trazodon (zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z SSRI) oraz bupropion (szczególnie przydatny w leczeniu epizodów depresyjnych współtowarzyszących ADHD, w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz w przypadku nadużywania substancji psychoaktywnych). Skuteczność i bezpieczeństwo bupropionu u młodzieży jak na razie została potwierdzona w badaniach otwartych. Choć wstępne wyniki są obiecujące, to na pełne wyniki badań trzeba jeszcze poczekać. Profesor Masi zwrócił uwagę na korzystny efekt augmentacji litem w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Zauważył także, iż nie należy zapominać o efekcie placebo, który jest w tej grupie wiekowej istotny i dotyczy w większym stopniu dzieci niż młodzieży. Zwrócił również uwagę na konieczność utrzymania leczenia podtrzymującego po uzyskaniu poprawy oraz na konieczność pamiętania o zjawisku objawów odstawiennych po SSRI (poza

fluoksetyną), które mogą być mylnie interpretowane jako nawrót objawów depresyjnych.

Profesor Celso Arango z Hiszpanii omówił aspekty stosowania leków przeciwpsychotycznych u dzieci i młodzieży. Na początku wykładu zwrócił uwagę na coraz częstsze stosowanie neuroleptyków w tej grupie wiekowej, również poza wskazaniami rejestracyjnymi (głównie dotyczy to ASD, zaburzeń zachowania oraz zaburzeń odżywiania). Profesor Arango podkreślił, że większe jest w tej grupie wiekowej narażenie na objawy niepożądane neuroleptyków, jednak nie dotyczy to wszystkich objawów. I tak np. w przeciwieństwie do akatyzy, która występuje u dzieci z częstością porównywalną do populacji ogólnej, parkinsonizm i dystonie mięśniowe podczas leczenia neuroleptykami występują częściej w populacji dziecięco-młodzieżowej. Należy zawsze pamiętać o dużym ryzyku zwiększenia masy ciała i metabolicznych działań niepożądanych podczas leczenia neuroleptykami (zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca). Masę ciała, obwód talii, ciśnienie tętnicze oraz parametry metaboliczne należy regularnie monitorować. Ponadto zwrócono uwagę, że zwiększenie poziomu prolaktyny, które obserwuje się już po pierwszym dniu leczenia neuroleptykami, w kolejnych dniach i w miarę czasu trwania leczenia samoistnie powoli spada, w większości przypadków nie osiągając jednak poziomu normy. Konsekwencje utrzymującej się hiperprolaktynemii są aktualnie przedmiotem licznych badań. Postuluje się, że powoduje ona znacznie więcej powikłań niż zaburzenia w sferze seksualnej, istnieją hipotezy dotyczące jej powiązań z powstawaniem nowotworów.

Profesor Arango w ciekawy sposób zwrócił uwagę na to, by podczas leczenia antypsychotycznego nie popadać w rutynę i co jakiś czas zastanowić się, co leczymy, co jest objawem negatywnym, a co polekowym. Podkreślił np., że leki przeciwpsychotyczne, blokując receptory D2, jednocześnie upośledzają funkcje poznawcze u pacjenta, a to, co widzimy w przebiegu choroby, niekoniecznie jest objawem negatywnym. Profesor Arango namawiał, by dbać o komfort i tolerancję leczenia przez pacjentów, bo to zwiększa szansę na ich współpracę w długoterminowym leczeniu i tym samym poprawia skuteczność tego

leczenia. Na koniec wykładu krótko scharakteryzowano dostępne leki przeciwpsychotyczne. Profesor Arango namawiał, by w kontekście podobnej skuteczności większości leków przeciwpsychotycznych podczas dokonywania wyboru zwracać uwagę na profil działań niepożądanych. Na koniec autor wykładu wyraził swój sąd, wedle którego kłozapina w leczeniu psychoz w populacji dziecięco-młodzieżowej jest stosowana za rzadko i za późno.

Carmen Moreno z Hiszpanii omówiła farmakoterapię zaburzenia afektywnego dwubiegunowego u dzieci i młodzieży. Zwróciła uwagę na zaskakujący fakt: w tej populacji wiekowej istnieje bardzo niewiele badań potwierdzających skuteczność leków normotymicznych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Jest tak dlatego, że klasyczne leki normotymiczne są stosunkowo „starymi” lekami i takie badania po prostu nie były prowadzone, a aktualnie niewiele ośrodków jest zainteresowanych ich prowadzeniem. Zwrócono uwagę, że u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej występują: drażliwość, nadruchliwość, zaburzenia koncentracji uwagi, impulsywność. W tej populacji okresy remisji są krótsze, częściej występuje podtyp z szybką zmianą faz. Należy pamiętać o współwystępowaniu ChAD z ADHD, zaburzeniami opozycyjno-buntowniczymi, zaburzeniami lękowymi i uzależnieniami. W leczeniu farmakologicznym epizodów maniakałnych podobną skuteczność wykazują olanzapina, risperidon, aripiprazol i kwetiapina. Wstępne wyniki badań potwierdzają skuteczność aripiprazolu przy współwystępowaniu ADHD oraz w profilaktyce nawrotów, ale wymaga to dalszych badań.

Podczas wykładu poświęconego leczeniu zespołu Tourette’a oraz zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych Pieter Hoekstra z Holandii porównał skuteczność leków przeciwpsychotycznych w leczeniu zaburzenia tikowego. Podobną skutecznością charakteryzują się: risperidon, aripiprazol oraz pimozyd. Hoekstra zwrócił uwagę, że aktualnie jedynym lekiem ze wskazaniem rejestracyjnym do leczenia tików jest haloperidol. Trwają prace nad rejestracją w tym wskazaniu aripiprazolu. Podniesiono kwestię bezpieczeństwa stosowania klonidyny u dzieci – dowody na jej skuteczność są ograniczone, a objawy niepożądane występują stosunkowo często. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania artykułu.

Travel and accommodation costs were covered by the ECNP. / Koszty podróży i zakwaterowania pokryło ECNP.

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.