

Psychofarmaka v pedopsychiatrii

doc. MUDr. Eva Malá, CSc.

Denní psychoterapeutické sanatorium Ondřejov, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Při nasazení farmakoterapie u dětí je nutné brát v úvahu aspekt vývojový, maturační, sociální a komunikativní. V článku je probrána pouze farmakoterapie, i když samozřejmě je léčba vždy komplexní – psycho, farmako a socioterapeutická. Okrajově jsou zmíněny nálezy u přesně definovaných diagnostických jednotek pomocí zobrazovacích metod a zkušenosti z praxe podporující některé terapeutické postupy „off-label“.

Klíčová slova: psychofarmaka a jejich užití „on i off label“ u specifických diagnóz v dětské a adolescentní psychiatrii.

Pharmacotherapy of child and adolescent psychiatry

When you deploy pharmacotherapy in children you need to consider the following aspects: development, maturity, society and communication. The article discussed only pharmacotherapy medications although of course a treatment would include a combination of psychotherapy, pharmacotherapy and sociotherapy.

Marginally there are mentioned findings in well-defined diagnostic units by imaging methods and practices supportive of some therapeutic procedures „off-label“.

Key words: psychoactive drugs and their use „on and off label“ for specific diagnoses in child and adolescent psychiatry.

Psychiatr. praxi 2013; 14(3): 106–110

Pro pedopsychiatra je velmi těžké sdělit rodičům psychiatrickou diagnózu jejich dítěte i to, že jen psychoterapie symptomy neodstraní a že pro úspěšné ovlivnění vývoje je nutné použít psychofarmaka. Je všeobecně známý odpor k užívání psychofarmak u dospělé populace, s výjimkou anxiolytik, tím větší je k jejich užití u dětí.

Co vlastně pomáhá pedopsychiatrům při rozhodování podávat dětem psychofarmaka? Dětem, jejichž vývoj mozku nebyl ještě ukončen a o jehož funkcích a maturačních procesech jsou jen mlhavé představy? Co je opravňuje k těmto krokům? Zásadní je oznámit a připomenout rodičům, že pedopsychiatrie je lékařský obor a že mu přísluší léčba léky ovlivňujícími činnost mozku a sekundárně ovlivňujícími chování, učení, náladu a komplexní psychosociální adaptaci. A z toho vyplývá, že lékař se snaží všemi prostředky, tedy i psychofarmaky, zajistit podmínky pro další příznivý vývoj dítěte nebo adolescenta.

Z čeho tedy pedopsychiatrii vycházejí?

Za prvé – u většiny diagnostických jednotek, které dětští psychiatři léčí psychofarmaky, byla zpočátku diagnostická kritéria odvozená od kritérií používaných u dospělých pacientů. Později byla přidávána specifika pro dětský věk, ale diagnostickou jednotku to příliš neměnilo, jen upřesňovalo.

Za druhé – začátky terapie psychiatrických poruch v adolescenci a později v dětství se odvíjejí od úspěšné léčby specifickými psychofarmaky používanými u dospělých pacientů.

Za třetí – zobrazovací techniky vykazují obdobné změny, jaké jsou nacházeny u různých

psychiatrických diagnostických jednotek u dospělých pacientů, samozřejmě s určitými specifickými vývojovými odlišnostmi a charakteristikami.

Za čtvrté – počátky léčby v pedopsychiatrii kupodivu nebyly off-label. Užití klasických neuroleptik v dětském věku bylo povoleno, taktéž tricyklická antidepresiva se mohla dětem podávat. Teprve, když se vyvinula nová psychofarmaka, zpřísnila se kritéria FDA a novější léky dostaly ve směs dodatek „Nepodává se dětem a mladistvým do 18 let nebo „Použití u dětí a mladistvých do 18 let se nedoporučuje“. Tento přístup má mnoho důvodů – jak etických, finančních, forenzních (tj. přesouvání zodpovědnosti jen na lékaře), tak farmakologických – nemožnost testovat zdravé děti, jiná rychlost biotransformace psychofarmak v játrech, jiné vylučování ledvinami, jiná neuroendokrinní a imunitní odpověď, jiná distribuce neurotransmiterů atd. – ale přesto se v pedopsychiatrii, po pečlivém stanovení diagnózy, léky podávají. Ze zkušeností se ví, že pozitivní úspěšný efekt psychofarmaka u dětí a adolescentů je velmi

podobný tomu, který je pozorován u dospělých pacientů. A tak při převzetí rizika na sebe může pedopsychiatr léčit a pomoci tam, kde psychoterapie potřebuje „augmentaci“ psychofarmakem.

Moderními zobrazovacími technikami jak u dětí, tak u adolescentů bylo zjištěno, že u přesně definovaných klinických jednotek jsou prokazatelné změny proti zdravým kontrolám a jsou stejné jako u dospělých pacientů. Abnormality se týkají strukturální integrity a konektivity. Nemocní dospělí i děti mají shodné charakteristické odchylky CNS u následujících diagnóz: schizofrenie (sch), bipolární afektivní poruchy (BAP), hyperkinetické poruchy aktivity a pozornosti (ADHD), u posttraumatické stresové (PTSP) a obsedantně-nutkové poruchy (OCD), u poruch příjmu potravy (PPP) a u pervazivních poruch.

Zmenšený objem mozku je zjišťován např. u těchto diagnóz – uvedeno v tabulce 1.

Mozek roste dramaticky od narození do 6 let díky prodlužování axonů a větvení dendritů. Maturaci však též dochází k redukci šedé hmoty

Tabulka 1. Zmenšený objem mozku u vybraných diagnóz

Změny ! objem	SCH	BAP	ADHD	PTSP+ OCD	Por PP	PERV. por
mozku	+		+	+	+	+
mozečku	+		+	+		+
bazální g.	+		+	+		
corpus call	+	+	+	+	+	
hippocampu	+			+	+	+
hypothalamu	+		+		+	
PFC	+					
amygdaly		+				

+* – zmenšený objem amygdaly u bipolární poruchy je zjišťován u dětí a adolescentů na rozdíl od dospělých, kde je popisováno zvětšení

mozkové a zvětšování objemu bílé hmoty (1–3). Tyto změny jsou dány geneticky a probíhají více ve fronto-occipitálních oblastech a méně v hipokampu a corpus callosum.

Zmenšený objem hipokampu – jak u dospělých, tak dětí a adolescentů – je nacházen u těchto diagnóz: schizofrenie (sch), bipolární afektivní porucha (BAP), obsedantně-nutková porucha (OCD), u posttraumatické stresové poruchy (PTSP) (4), u poruch příjmu potravy (PPP) a u zneužívání alkoholu (F10.0). U mladistvých při zneužívání alkoholu je zmenšený objem hipokampu zvláště tam, kde zneužívání je spojeno s alkoholovými excesy, s nedostatkem zodpovědnosti, s agresí, s delinkvencí, s promiskuitou a s dissociálním způsobem života (5).

Další zajímavá struktura spojená s lidskou schopností rozpoznávat obličeje je gyrus fusiformis (okcipitotemporální gyrus). Studie MRI potvrzují **zmenšený objem gyru fusiformis** tam, kde jde o mylnou interpretaci obličejových výrazů. Jde o mylné rozpoznání emoce, kterou obličej vyjadřuje – jedinec nepozná agresi od vlídného úsměvu, ten misinterpretuje, jako např. „vysmívá se mi, nebo má něco zlého za lubem“... (6–9). Jde speciálně o děti a adolescenty s diagnózou: schizofrenie (10–12), pervazivní porucha (nejčastěji Aspergerův syndrom), vysokofunkční autismus), poruchy chování i hyperkinetická porucha (ADHD) a velmi plaché děti, děti s behaviorální inhibicí. U poruch chování se mylná interpretace vyskytuje hlavně u disruptivní poruchy chování, kde je porucha spojena se zvýšenou impulzivitou, afektivní dráždivostí a agresivitou. Agresivní děti více útočí, protože špatně identifikují nonverbální chování druhých lidí, spíše je vnímají jako nepřátelské a tím u nich vzniká pocit ohrožení.

Existuje specifická interakce mezi amygdalou a gyrus fusiformis při expozici různých emočních výrazů: strach budící tváře snižují aktivaci amygdaly a zvyšují aktivaci gyrus fusiformis. Při percepci rozložených tváří je aktivován gyrus cinguli. Emoční inhibice je významným faktorem při vzniku psychosomatických, úzkostných a později i depresivních poruch a fobií. Birbaumer a Grod zjistili pomocí fMRI signifikantně vyšší bilaterální aktivaci amygdaly jako odpověď na stimulaci u fobických pacientů, ve srovnání se zdravými kontrolami (13). To by mohlo vysvětlovat vznik negativních emocí na neutrální sociální podněty u osob se sociální fobií (14). Koncem 80. let minulého století začal intenzivnější výzkum behaviorální inhibice (15). Děti s vysokým indexem sociální anxiety nebo s behaviorální inhibicí = plachostí – reagují od-

lišným způsobem na lidské tváře proti zdravým kontrolám. Mají narušenou schopnost rozpoznat rozdíly mezi mimicky vyjádřenou emocí. Behaviorální inhibice vytváří specifickou vulnerabilitu pro vznik neurotických poruch. Expresí úzkostných poruch je dána genetickou dispozicí a prožitkem stresu v rané kritické vývojové fázi (16). Při další expozici stresovým situacím dochází k narušení regulace hypotalamo-hypofyzo-nadledvinové osy a ke zmenšení objemu hipokampu (17). Battaglia se spolupracovníky zjistili, že děti s většími projevy plachosti nebo ty, které mají kopii krátké alely genu pro promotor serotoninového transportéru, mají odlišné způsoby zpracování interpersonální hostility (18). Korové oblasti temporální, parietální, okcipitální, orbito-frontální, prefrontální, inzulární a oblasti cingula jsou důležitými uzly neuronálních sítí, které řídí anxiózní projevy u lidí. Fronto-temporální a fronto-parietální korové „sítě“, jsou zrcadlem neuronů aktivujících se při porozumění sociálním situacím za spoluúčasti aktivace amygdaly, cingula a mozečku. Síť jednotlivých propojení mozku se nazývá konektom, jde t.zv. „sociální kognici na buněčné úrovni“.

Behaviorální inhibice je charakteristická u velmi plachých dětí. Byly zkoumány biologické markery u dětí s behaviorální inhibicí. Zjistilo se, že jsou odlišné od kontrol (19). Při kognitivním úsilí se u plachých dětí objevuje:

- dilatace zornic
- zvýšená tenze v oblasti laryngu
- zvýšená tepová frekvence
- zvýšená hladina kortizolu ve slinách
- zvýšená hladina katecholaminů v moči

Naproti tomu biologické markery u neinhibovaných dětí jsou bez tzv. „velké stresové“ odpovědi. To znamená, že mají

- klidovou stabilní tepovou frekvenci
- akcelerace tepu se objeví pouze při kognitivních úkolech
- ale bez zvýšení kortizolové hladiny v krvi
- a bez zvýšení katecholaminů v moči.

U dospělých, kteří byli ve věku dvou let hodnoceni jako inhibovaní, se zjistila vyšší reaktivita amygdaly na prezentaci známých tváří oproti neznámým. U neznámých tváří se zvýšená reaktivita amygdaly neobjevila. Na rozdíl od zdravých kontrol, kde se zvýšená reaktivita amygdaly neobjevila (20). U dětí s diagnózou schizofrenie, pervazivní poruchy a poruchy chování se při expozici cizích tváří objevuje aktivace amygdaly, kdežto u kontrolní skupiny je aktivace pouze tam, kde hrozí reálné nebezpečí (21, 22). Vzorec

útočného, agresivního a obranného jednání je dán aktivací hypothalamu a u trvale agresivního chování je nalézána snížená denzita v levé amygdale.

Zobrazovací techniky poodhalují složitou činnost mozku a ukazují na důležitost kognitivních procesů. Procesy poznání jsou fyziologickým podkladem neuroplasticity. Farmakologické a nefarmakologické intervence vedoucí ke zlepšení kognice pozitivně ovlivňují neuronální plasticitu a vedou u pedopsychiatrických pacientů k adekvátnější maturaci.

U neuropsychiatrických poruch je narušena maturace, synchronizace a plasticita, a to vše vede ke kognitivnímu deficitu. Při vysvětlení se používá termín „protrahovaná“ maturace excitačních a inhibičních kortikálních okruhů modulovaných dopaminem. Chyby v maturaci se pak projeví počtem různých funkčních a behaviorálních odchylek. Léčebný cíl je nyní kladen více na zlepšení kognice než na odstranění symptomů, proto je nutné při nasazení psychofarmak zohlednit vývojové stadium dítěte ve všech parametrech, včetně vývoje mozku.

Přehled povolených psychofarmak u dětí – vzhledem k věku – dle FDA, MTB a firemních doporučení

Doporučení jsou dána i jinými kvalitami, které zde budou zmiňovány jen výjimečně, např. u některých preparátů je ještě omezení diagnostické – takže např. preparát SSRI, který je možno užít při terapii obsedantně kompulzivní poruchy u dítěte 6letého, není možné, lege artis, použít u 6letého depresivního pacienta atd.

Antipsychotika

- amisulprid od 15 let
- aripiprazol od 6 let autismus, 10 let BAP, 13 let sch
- fluphenazini decanoas od 12 let
- haloperidol od 3 let
- chlorpromazin věk není uveden
- chlorprothixen od 6 let
- levopromazin od 12 let
- melperon od 12 let
- risperidon od 5 let
- sulpirid u dětí s hmotností nad 40 kg
- tiaprid od 3 let
- ziprasidon od 10 let BAP

Antidepresiva

- dosulepin od 3 let
- imipramin od 3 let
- klomipramin od 3 let

- fluoxetin od 8 let
- fluvoxamin od 8 let jen OCD
- sertralin od 6 let jen OCD
- tianeptin od 15 let

Anxiolytika

- bellaspone od 6 let
- diazepam od ½ roku
- guaifenesin od 6 let
- hydroxyzin od 6 let
- chlórdiazepoxid od 15 let
- clonazepam od 3 let EP

Psychostimulancia

- methyfenidát od 6 let

Centrální sympatomimetika

- atomoxetin od 6 let

Nootropika

- ginkgo biloba od 12 let
- piracetam od 6 let
- pyritinol od 3 měs

Thymoprophylaktika

- carbamazepin od 3 let
- lamotrigin od 12 let
- valproat od 3 let

Všechna ostatní psychofarmaka nejsou povolena a používají se „off label“.

Antidepressiva

V 90. letech minulého století se začala „off label“ doporučovat antidepressiva SSRI jako léky první volby pro léčbu dětské a adolescentní deprese. V analýze 24 krátkodobých kontrolovaných studií u 4400 dětí a adolescentů léčených pro depresi, OCD a další psychické poruchy byla zkoušena tato antidepressiva: SSRI, venlafaxin, mirtazapin, bupropion a nefazodon (23). Za nejvhodnější, zvláště pro mladší věkové skupiny, byly vytipovány: clomipramin, fluoxetin, fluvoxamin, sertralin. Z dosavadních studií a z praxe vyplývá, že dalším vhodným preparátem (použitým „off label“) je citalopram. Při nasazování SSRI antidepressiv je nutná velmi pomalá titrace jako prevence akathisie a behaviorální toxicity. U dětí je poměrně časté riziko vzniku behaviorální toxicity a eventuálního přesmyku do hypomanie (manie).

Behaviorální toxicita u dětí a adolescentů se projevuje těmito symptomy:

- iritabilitou
- afektivní a emoční labilitou
- zvýšenou impulzivitou

Tabulka 2. Symptomy ADHD, poruch chování a BAP

ADHD	Poruchy chování – BAP
nesoustředěnost	
hyperaktivita	hyperaktivita
poruchy pozornosti	změny pozornosti
impulzivita	impulzivita
insomie	insomie (není vyjádřena u poruch chování)
snížení zábran ve společenském kontaktu	snížení zábran ve společenském kontaktu
odbržděné nebo nezodpovědné chování	odbržděné nebo nezodpovědné chování
iritabilita	iritabilita
zrychlená řeč	zrychlená řeč

- dráždivostí
- motorickým neklidem až agitovaností
- insomnií
- akathizií.

Průměrná plazmatická koncentrace SSRI antidepressiv, např. fluoxetinu, je u dětí přibližně dvojnásobně vyšší než u dospívajících. Léčba SSRI by měla pokračovat nejméně 6 měsíců po dosažení remise, která je definovaná jako nepřítomnost symptomů a plné fungování v posledních 8 týdnech. V individuálních případech mohou být již při zahájení terapie dětí preferována antidepressiva druhé volby. Jde o případy, kdy příbuzní byli jimi úspěšně léčeni.

Psychostimulancia

Mají nejlépe definováno užití „on label“ (24–26). „Off label“ je užití v předškolním věku. Indikace užití psychostimulancií v předškolním věku je tam, kde symptomy ADHD znemožňují:

- adaptaci a krátkodobé soustředění
- schopnost předškolní přípravy
- adekvátní vývoj (prevence následků neléčené ADHD)

Bezpečná dávka u dětí 4letých je 2x 1/4 tbl = 5 mg, u 6letých 2x 1/2 tbl = 10 mg. Nevýhody methylphenidátu – specifická nařízení preskripce a krátkodobý poločas rozpadu – byly překonány oros formou. Výhody methylphenidátu jsou rychlý záběr, nízká cena (mimo oros formu), odezva až u 75 % dětí a možnost bezpečného ambulantního podávání. Ve specifických případech – tam, kde jsou zjišťovány projevy agresivity (jak auto, tak hetero), afektivní rapty nebo disruptivní chování – je vhodná augmentace risperidone. Methylphenidát by měl být podán v dávce do 20 mg/24 hod. a risperidon do 2 mg/24 hod. (maximální dávka). Je velmi těžké – zvláště při prvním nebo druhém vyšetření dítěte a nedostatku validních, tzv. objektivních informací – rozhodovat se mezi třemi velice odlišnými diagnózami

tj. mezi ADHD, poruchami chování a bipolární afektivní poruchou. Symptomy všech tří jsou de facto stejné (tabulka 2).

Děti, které splňují diagnostická kritéria pro manii, splňují také v 96 % kritéria pro ADHD. Je nutné si uvědomit, že ADHD je jednou z nejčastějších diagnóz v pedopsychiatrii, kdežto výskyt manie je extrémně vzácný.

Centrální sympatomimetika

Atomoxetin má „on label“ indikaci ADHD a u ADHD s některými komorbidními poruchami. Jeho omezení je však dáno věkem od 6 let a ukončení není přesně udáno, v SPC je uvedeno „u dospívajících“. Pokud je u nás chápána zletilost od 18 let, je možno přípravek podávat do 18. roku života. Protože však adolescenci porucha nemizí a přesouvá se do dospělosti – je v indikovaných případech vhodné podat atomoxetin „off label“ i dospělým pacientům (24–27). Atomoxetin nevyvolává insomni, není návykový, může se abruptivně vysadit a může se kombinovat s antidepressivy, antipsychotiky i antiepileptiky. Ovlivněním příznaků – hyperaktivita, impulzivita, ale i anxieta – dochází ke zlepšování psychosociální adaptace a interakce, k většímu přijetí jak ze strany rodičů, učitelů, tak i vrstevníků (28). Použití „off label“ je dáno věkem a z praxe a kazuistik vyplývá, že je účinný a dobře tolerovaný i u dětí předškolního věku (29).

Antipsychotika

U dětí předškolního a školního věku, pokud se pedopsychiatr rozhodne nasazovat tato farmaka, měl by dodržovat Hippokratovu zásadu „primum non nocere“ a měl by nasadit antipsychotika 2. generace.

Co o nich víme:

- mají menší výskyt akutních i pozdních extrapyramidových symptomů
- zlepšují spolupráci s pacientem a tím otvírají cestu k psychologickému a pedagogickému vedení i k psychoterapii

- při jejich užívání je méně relapsů (pokud jde o diagnózu F 20), jejich působení zlepšuje kvalitu života a u dětí a adolescentů umožňuje edukaci

Co o nich víme pravděpodobně:

- lépe ovlivňují negativní příznaky, nezhoršují kognitivní funkce

Co o nich nevíme:

- proti 50letým zkušenostem s klasickými neuroleptiky nelze odhadovat, jaké budou pozdní nežádoucí účinky
- jak atypická antipsychotika ovlivňují růst a vývoj dítěte
- jaké vytváří hormonálně – neurotransmiterové změny (na rozdíl od dospělých, zvláště u adolescentů, je častá dysfunkce hormonů štítné žlázy, gataktorhea a u chlapců gynekomastie)

Pedopsychiatrická doporučení

- nestřídat v krátké době různá antipsychotika
- pečlivě zvažovat podání antipsychotik v jiných indikacích, např. u poruch chování, u agresivity a sebezraňování, u Touretteova syndromu, pervazivních poruch
- pomalu stoupat s dávkou
- léčit dostatečně vysokou dávkou
- varovat se zbytečných kombinací – jak různých antipsychotik, tak ostatních psychofarmak.

Farmakologická terapie zvláště u dětí a adolescentů, by měla zahrnovat takové léky („což je hudba budoucnosti“), které by:

- ovlivňovaly znovu vytvoření optimálních neuronálních map
- neuroprotektivně působily na degenerované neurony
- zlepšovaly negativní symptomy
- ovlivňovaly reparaci poškozené DNA

Z literárních údajů při léčbě schizofrenie u dětí jsou nejúspěšnější dvě antipsychotika (přes všechny negace) – olanzapin (s neuroprotektivním účinkem) a clozapin (se svým antidepresivním účinkem) (30). Nejdůležitější u dětské a adolescentní schizofrenie je včasná farmakologická intervence. Zvláště u dětí a adolescentů by měla být nasazována serotonin-dopaminová antipsychotika, která zlepšují adaptivní funkce v oblasti sociální. To se projeví zvýšenou sebekontrolou, zlepšenou komunikací a snížením impulzivity.

Důvody, proč nasazovat v indikovaných případech antipsychotika u dětí, jsou tyto:

- je prokázáno, že pomáhají dokončení maturačního procesu
- právě první epizoda onemocnění vyvolá největší kognitivní zhoršení, dále již je defekt více méně stacionární
- protože největší kognitivní dysfunkce je popisována u pacientů léčených klasickými neuroleptiky, která jsou paradoxně pro terapii dětí povolena

Z druhé strany je však nutno zvažovat stinnou stránku nových antipsychotik (31), a to je jednak výrazné zvýšení hmotnosti, jednak hormonální dysbalance ve smyslu

- rychlého zvýšení prolaktinu, ale také rychléjšího návratu k normě po vysazení
- poruch menstruačního cyklu
- dysfunkce hormonů štítné žlázy

Keshavan prokázal, že objem hypofýzy po léčbě antipsychotiky je zvětšen až 12 % (32). Čili objem hypofýzy by měl být biomarkerem léčby antipsychotiky.

Anxiolytika

U dětí je vhodné a účinné podání hydroxyzinu a fytoterapie (např. valerianové kapky, Persen, Sanason, Sedalie). Ostatní anxiolytika jsou v pedopsychiatrické praxi podávána ojediněle. Jedním z důvodů je i znalost (často i vlastní užívání) těchto preparátů rodiči a jejich nesouhlas podat je dítěti. Není na škodu doporučit vit B6, Mg, Zn, Ca, omega3 mastné kyseliny a u diagnózy ADHD Eye Q.

Naše zkušenosti z praxe

Užití SSRI antidepresiv u úzkostných poruch, zvláště v ambulantní praxi, je vhodné, i když „off label“. Dávkování musí být přísně individuální s titrací od nízkých dávek do dávky účinné. Behaviorální toxicita se často projeví již v prvních dnech, určitě ale do 2 týdnů i při nízkém dávkování.

Behaviorální toxicita zvláště u dětí školního věku, se projevuje:

- afektivní labilitou
- afekty vzteku a negativizmem – střídáním pláčem
- zvýšenou dráždivostí, „odbržděností“ s vnitřním neklidem a nesoustředivostí.

Metaanalýzy svědčí pro vyšší účinnosti escitalopramu a naše zkušenosti to potvrzují, zvláště tam, kde jsou přítomny obsedantně kompulzivní symptomy a výrazná inhibice. Je velmi dobře snášen v různých lékových kombinacích

a i v kombinaci s antipsychotiky (29). Zvláště u těžkých forem obsedantně kompulzivní poruchy nebo Touretteova syndromu s obsedantně kompulzivní symptomatikou je, dle našich zkušeností, velmi vhodná kombinace escitalopramu s aripiprazolem. Z našich zkušeností při léčbě schizofrenie – zvláště u adolescentů – jsou nejúspěšnější dvě antipsychotika: aripiprazol a olanzapin. Ambulantně je vhodné začít aripiprazolem, který sice zpočátku neodstraní floridní psychotické příznaky, ale pacienta lehce zklidní a pomůže navodit complianci, která je u adolescentů jedna z nejproblematičtějších. Po 10–14 dnech lze přidat večer olanzapin, který je nutno velmi pomalu titrovat. V literatuře týkající se schizofrenie se množí diskuze o léčbě prodromálních příznaků malými dávkami antipsychotik, zrovna tak o léčbě rizikových jedinců s kognitivním deficitem a změnami CNS prokazatelnými zobrazovacími metodami. Jde hlavně o příbuzné 1. stupně v rodinách, kde se vyskytla schizofrenie. Diskuze o tomto tématu je velice těžká a často neúspěšná, protože rodina odmítá další léčbu „zdravých“ jedinců stejnými preparáty, jaké užívá pacient. Je však zjištěno, že riziková skupina vykazuje zhoršení kognitivních exekutivních funkcí a funkcí v oblasti prostorové, pracovní a verbální paměti. V rodinách je nalézána vyšší emoční expresivita. Pomocí zobrazovacích metod je zjišťováno zmenšení objemu amygdaly a hipokampu. Praktická poznámka: „rizikové děti“ jsou vedeny pod nejrůznějšími diagnózami: např. ADHD, neurotické poruchy, poruchy chování atd. a jsou ve většině případů medikovány. Jedná se o nejrůznější spektrum psychofarmak, s častou farmakologickou polypragmazií, včetně všech alternativních přístupů. Medikovat velmi nízkými dávkami antipsychotik, což by bylo dle nynějších poznatků racionální, je však velice obtížné. Velmi těžké je to u adolescentů, protože oni jsou přesvědčeni, že jsou zdraví a chyba je v kamarádech, rodičích a ve všech psychiatrech, kteří si myslí, že je uzdraví, ale de facto jim zničí mozek psychofarmaky a budou s nimi manipulovat. Také rodiče často nesouhlasí, chtějí důkazy, screeningové testy atd., a protože schizofrenní poruchu nelze předem vytipovat, medikaci odmítají (33). Proto není rozřešena otázka, zda časná identifikace poruchy, včetně prodromálních příznaků, by měla být léčena antipsychotiky.

Na neurologické klinice byla provedena krátkodobá studie, jejímž cílem bylo ověření literárních údajů (většinou kazuistických) udávajících vysokou účinnost léčby Touretteova syndromu aripiprazolem u dětí a adolescentů (34–37). Výsledky naší studie (15 dětí a adolescentů) uká-

zaly vysokou účinnost aripiprazolu u těžkých forem Touretteova syndromu. Aripiprazol bylo možno bez problémů kombinovat s antidepresivy, s clonazepamem i thymostabilizéry. U 82 % pacientů byla účinná dávka 5 mg/24hod. aripiprazolu. Nový poznatek, který je velice vhodný pro ambulantní praxi, je reakce adolescentů na podání aripiprazolu (38). U malého počtu pacientů, kde se vyskytne iniciální dysforická reakce (IDR), je lépe léčbu přerušit, zvláště když se nejedná o psychotickou poruchu. Complianci výrazně negativně ovlivňují subjektivní pocity vyvolávající IDR. Dysforickou reakci vytváří dysfunkce dopaminergního systému, která ovlivní prefrontální kortex, což se projevuje kognitivním deficitem. Ten je vyjádřen – narušením kognitivních funkcí exekutivního charakteru – poruchou paměti pro časoprostorový kontext, pro příběhy a příhody z dětství, pro vytváření a realizaci plánů, pro využívání pracovní paměti. U rezistentních těžkých případů Touretteova syndromu novější údaje popisují pozitivní afekt při aplikaci hluboké mozkové stimulace (DBS) u dospělých pacientů, ale i u dětí (39). U dospělých se používá jak vysoko, tak nízkofrekvenční stimulace, u dětí jen nízkofrekvenční.

I když máme k dispozici diagnostická vodítka pro adekvátní léčbu, klinické doporučené postupy (clinical guidelines), je stále velmi těžko zodpověditelnou otázkou, jaké psychofarmakon zvolit, protože dle Ackenheila „výběr psychofarmaka je stejně složitý jako výběr partnera – je podvědomý a iracionální“.

Literatura

- Sowell ER, Thompson PM, Leonard CHM, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci* 2004; 22–24: 8223–8231.
- Mattai A, Hosanagar A, Weisinger B, et al. Hippocampal volume development in healthy siblings of childhood-onset schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2011; 168(4): 427–435.
- Aas M, Navari S, Gibbs A, Mondelli, et al. Is there a link between childhood trauma, cognition, and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis? *Schizophr Res* 2012; 137(1–3): 73–79.
- Pitman RK, Shin LM, Rauch SL. Investigating the pathogenesis of posttraumatic stress disorder with neuroimaging. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 17): 47–54.
- Galvan A, Hare T, Parra C, et al. Earlier Development of the Accumbens Relative to Orbitofrontal Cortex Might Underlie Risk-Taking Behavior in Adolescents. *J Neurosci* 2006; 26: 6885–6892.
- Erwin RJ, Gur RC, Gur RE, et al. Facial emotion discrimination 1: task construction and behavioral findings in normal subjects. *Psychiatry Res* 1992; 42: 231–240.
- Damasio D. Face agnosia and the neural substrates of memory. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 89–109.
- Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 169–177.
- Vytal K, Hamann S. Neuroimaging support for discrete neural correlates of basic emotions: A voxel-based meta-analysis. *J Cognitive Neurosci* 2010; 22(12): 2864–2885.
- Gur RE, McGrath C, Chan RM, et al. An fMRI study of facial emotion processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1992–1999.
- Mandal MK, Pandey R, Prasad AB. Facial expressions of emotions and schizophrenia: review. *Schizophr Bull* 1998; 24: 399–412.
- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, et al. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 433–440.
- Birbaumer N, Grod W. fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *Neuroreport* 1998; 9: 1223–1226.
- Drtilková I. Sociální fobie (sociálně úzkostná porucha v dětství a adolescenci). *Psychiatrie* 2001; 2: 99–106.
- Biederman J, Hirshfeld-Becker D, Rosenbaum J, et al. Further Evidence of Association Between Behavioral Inhibition and Social Anxiety in Children. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1673–1679.
- Hanson J, Pollak S, Chung M, et al. Early Stress is Associated with Alterations in the Orbitofrontal Cortex: A Tensor-Based Morphometry Investigation of Brain Structure and Behavioral Risk. *J Neurosci* 2010; 30: 7466–7472.
- Aas M, Navari S, Gibbs A, et al. Is there a link between childhood trauma, cognition, and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis? *Schizophr Res* 2012; 137(1–3): 73–79.
- Battaglia M, Ogliaeri A, Zanon A, et al. Influence of the Serotonin Transporter Promoter Gene and Shyness on Children's Cerebral Responses to Facial Expressions. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 85–94.
- Malá E. Úzkostné poruchy v dětství. *Čes a slov Psychiatr* 2011; 107(2): 99–105.
- Schwarz C, Wright Ch, Shin L. Inhibited and Uninhibited Infants "Grown Up": Adult Amygdalar Response to Novelty. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 62: 85–94.
- Schwarz C, Wright Ch, Shin L, et al. Differential Amygdalar Response to Novel versus Newly Familiar Neutral Faces: A Functional MRI Probe Developed for Studying Inhibited Temperament. *Biolog Psych* 2001; 53: 854–862.
- Dolan RJ. Emotional Processing in the human brain revealed through functional neuroimaging. In: MS Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences* Cambridge 2000; 1: 115–1131.
- Drtilková I. Současný pohled na suicidální riziko v průběhu antidepresivní léčby u dětí. *Čes a slov Psychiatr* 2007; 103: 22–27.
- Drtilková I, Hrdlička M, Paclt I. Hyperkinetické poruchy u dětí. In: Raboch J, et al. *Psychiatrie: Praha, Psychiatrická společnost ČLS JEP* 2006: 141–149.
- Goetz M, Uhlíková P. ADHD porucha pozornosti s hyperaktivitou. Praha: Galen 2011: 160.
- Paclt I. Biologické základy hyperkinetické poruchy a možnosti farmakologické léčby. *Remedia* 2005; 15: 484–490.
- Malá E, Kučera Z. Atomoxetin. *Remedia* 2007; 6: 542–550.
- Malá E. Farmakoterapie ADHD. *Postgraduální medicína* 2012; 14: 24–33.
- Goetz M. Současný pohled na léčbu ADHD. *Remedia* 2009; 19: 190–196.
- Seida JC, Schouten JR, Boylan K, et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics* 2012; 129(3): 771–784.
- Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, et al. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32(3): 309–316.
- Keshavan MS, Tandon R, Nasrallah HA. Schizophrenia, „just the facts“ Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010; 122: 1–23.
- Racková S, Janů L. Proč také pacienti nechťejí antipsychotika? *Psychiatr pro praxi* 2007; 4: 166–168.
- Drtilková I, Theiner P. Aripiprazol v off-label indikaci léčby Touretteova syndromu. *Čes a slov Psychiatr* 2010; 106(2): 107–110.
- Husman C, Coffey BI, Schlechter R, et al. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18(5): 509–515.
- Davies I, Stern JS, Agrawal N, et al. A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21(7): 447–453.
- Duane DD. Aripiprazole in childhood and adolescence for Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2006; 21(4): 358.
- Malá E. Léčba Touretteova sy aripiprazolem u dětí a adolescentů – observační studie. *Čes a slov Psychiatr* 2011; 107(6): 321–323.
- Příkrýl R, Kašpárek T. Hluboká mozková stimulace a její využití v léčbě deprese. *Čes a slov psychiatr* 2010; 106(3): 179–182.

Článek doručen redakci: 5. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 17. 6. 2013

doc. MUDr. Eva Malá, CSc.

*Denní psychoterapeutické sanatorium Ondřejov,
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Klánova 62 140 00 Praha 4 Hodkovičky
Kateřinská 30 128 28 Praha 2
mala.e@volny.cz*