

Monitoring bezpečnosti léčby risperidonem u dětí a adolescentů

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Risperidon je atypickým antipsychotikem velmi často užívaným u dětí. Byl potvrzen jeho prospěch a bezpečnost v nízkých dávkách při léčbě poruch chování u dětí a adolescentů. Při dlouhodobé léčbě risperidonem uvádějí studie u dětí signifikantní zvýšení váhy a BMI, extrapyramidové účinky a různé zvýšení hladiny prolaktinu. Vodička Kanadské aliance pro monitoring účinnosti a bezpečnosti antipsychotik u dětí (CAMESA) jsou specificky cílena na metabolické a neurologické nežádoucí účinky a na to, jak by měly být monitorovány.

Klíčová slova: risperidon, metabolické, neurologické, extrapyramidové nežádoucí účinky, monitoring.

Safety monitoring of the treatment with risperidone in children and adolescents.

Risperidone is an atypic antipsychotic frequently used in children. Risperidone was found to be beneficial and safe in low doses in the treatment of conduct disorders in children and adolescents. Studies in children report significant weight gain and increase in BMI, extrapyramidal side effects and variable elevation in prolactin levels, especially in long term risperidone use. Guidelines of Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) are specifically focused on metabolic and neurological side effects, and how they should be monitored.

Key word: risperidone, metabolic, neurological, extrapyramidal side effects, monitoring.

Psychiatr. praxi 2013; 14(3): 123–126

Úvod

V řadě vyspělých zemí recentní literatura upozorňuje na nadužívání atypických antipsychotik (AAP) v léčbě různých typů behaviorálních poruch u dětí a na rizika spojená s touto léčbou, zejména při chronickém užívání, například: nárůst tělesné hmotnosti, poruchy glukózového a lipidového metabolismu, hyperprolaktinémie, extrapyramidové účinky (EPS) nebo prodloužení QTc intervalu. Vzhledem k tomu, že jen minimum atypických antipsychotik má oficiálně schválenou indikaci u dětí, jsou převážně užívána off-label, pouze s oporou o publikace, názory expertů a zkušenosti z praxe. Na celém světě je v psychiatrii používání preparátů v off-label indikaci v malém rozsahu trpěnou součástí praxe, avšak v dětské psychiatrii je – až na výjimky – standardem. Zito et al. (1) uvádějí, že léčba off-label je běžnou praxí cca u 50–75 % pediatrické populace.

V České republice jsou v současné době pro děti schválena jen čtyři atypická antipsychotika v omezených indikacích: risperidon pro léčbu poruch chování s agresivitou od 5 let v krátkodobé léčbě do 6 týdnů (do roku 2010 platilo schválení také pro dětský autismus od 5 let), ziprasidon pro léčbu manických nebo smíšených epizod bipolární afektivní poruchy ve věku 10–17 let, tiaprid u dětí od 3 let (kapky) k léčbě těžkých poruch chování a mimovolních pohybů a aripiprazol k léčbě schizofrenie od 15 let.

Risperidon má v pedopsychiatrické praxi nezastupitelné místo díky spolehlivému antipsychotickému, sedativnímu (antiagresivnímu) a antidyskinetickému působení. Vedle schválené indikace pro léčbu poruch chování je užíván off-label zejména k léčbě dětských psychotických poruch, tiků a agresivity, která často doprovází poruchy autistického spektra nebo některé typy mentálních retardací. V těchto indikacích je obvykle nutná dlouhodobá léčba (řadu měsíců, někdy i let) a nelze dodržet doporučení uvedené na příbalovém letáku (SPC), týkající se omezené doby léčby na 6 týdnů u poruch chování. Běžná praxe ukazuje, že ani v případech závažnějších poruch chování nebývá několikátýdenní doba léčby dostačující.

Přestože risperidon nemá v ČR dosud schválenou registraci k léčbě dětské a adolescentní schizofrenie, je dlouhodobě v této indikaci úspěšně používán, s oporou o četné publikace v literatuře a názory expertů. Rovněž Evropská registrace schvaluje risperidon pro léčbu schizofrenie u dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších a k až 12týdenní léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u BP I u dospívajících ve věku 13 let a starších.

Studie cílená na preskripci AAP u USA upozorňuje, že i když nejsou důkazy v podobě kontrolovaných studií, které by doporučovaly léčbu antipsychotiky u ADHD, zvýšení jejich preskripce souvisí zejména s nadužíváním risperidonu u této diagnózy (2). Současná vodička léčby ADHD

doporučují risperidon pouze u hyperkinetické poruchy chování, se závažnou agresivitou, pokud není standardní léčba metylfenidátem úspěšná, není však indikován k léčbě prosté poruchy pozornosti s hyperaktivitou, která odpovídá kritériím ADHD podle DSM IV. Rovněž není nutné zavádět u dětí s ADHD antipsychotikum k večerní sedaci po odeznění účinku metylfenidátu, vhodnější alternativou je změna metylfenidátu na atomoxetin, s účinkem přetrvávajícím 24 hodin (3).

Protože risperidon je již dlouhou řadu let nejčastěji preskribované antipsychotikum v pedopsychiatrické praxi, je věnována mimořádná pozornost jeho nežádoucím účinkům a zajištění co nejvyšší bezpečnosti léčby. Současná literatura věnuje pozornost především těm účinkům, které jsou významné zejména při dlouhodobé léčbě (metabolickým, endokrinním, extrapyramidovým...), protože jejich dlouhodobý vliv na sexuální zrání a růst ještě nebyl plně vyhodnocen. Dosavadní studie potvrzují, že děti a adolescenti jsou vnímavější k nežádoucím účinkům antipsychotik než dospělí (4). Mc Kinney (4) a další proto doporučují, aby široká preskripce AAP u dětí byla přehodnocena a pokud možno omezena na schválené indikace při pečlivém monitoringu nežádoucích účinků.

Novější studie u dětí a adolescentů upozorňují, že tolerance risperidonu může být také podmíněna geneticky, například polymorfismus genu pro leptin nebo polymorfismus genu

5-hydroxytryptaminového 2C receptoru u dětí korelovaly s výraznějším nárůstem váhy (5, 6) nebo vzestupem krevního tlaku (7). Také u pomalých metabolizátorů CYP2D6 lze očekávat vyšší účinnost risperidonu při standardní dávce a vyšší závažnost nežádoucích účinků.

Metabolické účinky

Zvýšená citlivost k metabolickým účinkům AAP u dětí se projevuje především značným a rychlým navýšením váhy a BMI (8, 9).

Výsledky nedávných pediatrických studií ukazují, že vysoký BMI v dětství souvisí se zvýšeným rizikem koronárních srdečních onemocnění v dospělosti (9). V prospektivní studii jedinců vyšetřených ve věku 21 let byly zpětně prokázány rozhodující determinanty přítomné v dětství pro vznik metabolického syndromu v dospělosti: obezita, zvýšené triglyceridy, vysoký inzulin, CRP a výskyt hypertenze a diabetu 2. typu v rodině (10).

V další studii bylo potvrzeno, že obezita, zvýšený LDL cholesterol a nižší HDL cholesterol v dětství souvisí se sníženou elasticitou karotid v dospělosti (patofyziologické změny relevantní pro vývoj aterosklerózy) (11).

Mimo to, sociální a emoční konsekvence obezity mohou souviset s výskytem některých psychických poruch, například, v retrospektivní studii bylo zjištěno, že ženy s metabolickým syndromem v dětství měly vyšší hladinu depresivních symptomů v dospělosti, ve srovnání s ženami bez obezity (12).

Corell et al. (13) sledovali v recentní studii kardiometabolické změny u mladistvých (N = 272), ve věku 4–19 let během léčby atypickými antipsychotiky v délce 12 týdnů.

Potvrdili obdobné výsledky jako u dospělých: zvýšení váhy a BMI byly nejvyšší po olanzapinu, quetiapinu a risperidonu, abnormity lipidů byly nejvyšší po olanzapinu a quetiapinu.

V nedávné studii srovnávající 105 dětí léčených AAP a 112 dětí bez léčby bylo zjištěno, že 15 % dětí léčených AAP splnilo kritéria pro metabolický syndrom proti 2 % dětí bez léčby ($p < 0,05$). V krátkodobých studiích, do 12 týdnů, byly při léčbě risperidonem ve srovnání s kontrolami nejvýraznější extrapyramidové účinky ($p < 0,00001$) a zvýšení váhy o 1,72 kg proti placebo (13).

V dlouhodobých studiích (3–6 měsíců) byly metabolické změny podstatně výraznější: zvýšení váhy proti kontrolám činilo 5,3 kg, zvýšení obvodu pasu 5,1 cm ($p < 0,001$) a zvýšení triglyceridů 9,74 mg/dl. Zvýšení hladiny prolaktinu dosáhlo 20,3 ng/mL proti 9,6 při léčbě placebem ($p < 0,00001$) (9).

Dávky risperidonu vyšší než 1,5 mg/den vyvolaly signifikantně vyšší vzestup váhy, obvod pasu, tukové tkáně a BMI.

Correll (13) uvádí, že první signifikantní změny váhy se objevují u dětí již během prvních 4 týdnů léčby AAP, což by mělo být signálem pro včasné preventivní opatření (změna životního stylu, cvičení, strava...). Prevalence metabolických abnormalit byla signifikantně vyšší u dětí s nadváhou a obezitou.

Vliv risperidonu na hladinu prolaktinu

Prolaktin je produkován předním lalokem hypofýzy. Zvýšení prolaktinu antipsychotiky je způsobeno bloádou D2 receptorů tubero-infundibulární dráhy, která má za normálních okolností inhibiční vliv na uvolňování prolaktinu z adenohypofýzy. Dopamin, který se vytváří v hypothalamu, reguluje množství prolaktinu v krvi.

Nejvýraznější zvýšení hladiny prolaktinu působí risperidon, v souvislosti s jeho nízkou extrastriální (mezolimbickou) specifitou. Následují sulpirid, amisulprid a tiaprid, přechodný vzestup prolaktinémie je uváděn u ziprasidonu, zotepinu a méně u olanzapinu, prakticky vůbec neovlivňují hladinu prolaktinu klopazin, quetiapin a sertindol. Minimální výskyt elevace prolaktinu nebo dokonce i jeho snížení působí aripiprazol (14).

Fyziologické hodnoty prolaktinu v séru u dětí ve věku 0–14 let jsou 2,1–17,0 µg/l. Před nasazením AAP se doporučuje zjistit výši hladiny prolaktinu.

Hladiny prolaktinu byly sledovány v 1roční studii s risperidonem v prům. dávce 1,6 mg/den u 367 dětí s poruchami chování. Vrchol hladiny prolaktinu se objevil ve 4. týdnu (průměr u chlapců 28,2 ng/mL, průměr u dívek 35,4 ng/mL). Postupně následoval mírný pokles na 16,1 ng/mL u chlapců a na 21,6 ng/mL u dívek. K maximálnímu zvýšení hladiny prolaktinu došlo mezi 1. a 2. měsícem po začátku léčby. Od 2. měsíce léčby se hladina prolaktinu postupně snižovala, avšak zůstávala stále signifikantně vyšší ve srovnání s hodnotami před zahájením terapie. Nežádoucí účinky spojené s hyperprolaktinemií se objevily u 32 pacientů, u 15 pacientů lehké a u 10 pacientů střední. Gynekomastie byla přítomna u 25 pacientů, z toho u 22 ze 419 chlapců, u 3 ze 85 dívek. Poruchy menstruačního cyklu se objevily u 7 dívek, galaktorea u 1 pacienta (15).

Pappagallo et al. (15) doporučují následující postup u farmakogenní hyperprolaktinémie u dětí a adolescentů: Při středně zvýšené hladině

bez klinických symptomů je nutné kontinuální sledování výskytu klinických projevů a opakované měření hladiny prolaktinu. Při perzistentní, zvýšené hladině, s klinickými symptomy je vhodné snížit dávky antipsychotika nebo výměna za jiné AAP. Při nedostatečné reakci je doporučena konzultace s endokrinologem, event. nasazení dopaminergika. Léčba dopaminergními preparáty však byla použita u dětí jen výjimečně, existuje ojedinělá zkušenost s použitím kabergolinu, další preparáty (amantadin, bromokriptin) byly použity jen u dospělých.

Extrapyramidové účinky risperidonu u dětí

Pringsheim et al. (16) v roce 2011 vyhodnotili neurologické, extrapyramidové (EPS) účinky na základě výsledků metaanalýzy 10 randomizovaných kontrolovaných studií (RKS) s AAP u dětí a adolescentů. Neurologické EPS účinky byly nejvyšší po risperidonu, dále po olanzapinu a aripiprazolu. Neurologický nežádoucí efekt není obvyklý u dětí po quetiapinu a klopazinu, u ziprasidonu není dostatek dat pro závěry.

V průběhu léčby risperidonem v souboru 433 dětí byly přítomny extrapyramidové účinky u 99 dětí (23 %), na rozdíl od léčby placebem, při které byl výskyt EPS u 30 ze 340 dětí (9%) OR 3,55 ($p < 0,00001$).

V metaanalýze byla také srovnávána potřeba anticholinergní léčby pro výskyt EPS při léčbě risperidonem a olanzapinem. Vysoká potřeba anticholinergní léčby byla přítomna v obou skupinách, u 40 % dětí po risperidonu a u 27 % dětí po olanzapinu.

Z metaanalýzy 5 RKS dále vyplynulo, že v souboru 323 dětí při léčbě aripiprazolem byl výskyt EPS pozorován u 59 dětí (25 %) na rozdíl od placeba, které souviselo s výskytem EPS u 8 % dětí (OR 3,70, $p < 0,0001$), což jsou srovnatelné rozdíly pozorované při léčbě risperidonem.

Postup při léčbě extrapyramidových účinků navozených antipsychotiky u dětí znázorňuje (tabulka 1).

Doporučení podložená důkazy pro monitoring bezpečnosti léčby AAP u dětí a dospívajících (The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) Guideline Project)

V roce 2010 a 2011 byla v pedopsychiatrické literatuře publikována „Doporučení podložená důkazy pro monitoring bezpečnosti léčby AAP u dětí a dospívajících“ (17), na jejichž vypracování se podílelo celkem 20 odborníků převážně

Tabulka 1. Postup u extrapyramidových účinků navozených antipsychotiky (dle 16)

EPS	Typické symptomy	Léčba
Akutní dystonie i.v.	retrocolis, stáčení bulbů, jazyka, extenze trupu, šije...	■ benztropin, biperiden, difenhydramin, diazepam
Akutní akatizie	PM neklid, anxieta (<i>problém popsat pocity u malých dětí</i>)	■ (snížit dávky AP) ■ (snížit dávky AP), změna AP na quetiapin, klopazapin
Parkinsonizmus	tremor, rigidita, zpomalené pohyby (<i>riziko u komb. AAP s neuroleptiky 1. generace</i>)	■ propranolol ■ změna AAP na quetiapin, klopazapin
Tard. dyskineza	choreiformní pohyby ústa, šije, trup... (<i>riziko po vysazení AAP</i>)	■ antihistaminika, amantadin ■ anticholinergika ex! ■ tetrabenazin, klonazepam ■ levetiracetam?
Tard. dystonie	retrocolis, grimasy, opistotonus... (<i>u dětí více generalizace</i>)	■ prevence: K vitamin? ■ změna AAP na klopazapin ■ trihexyfenidyl, anticholinergika

Tabulka 2. Monitoring somatického stavu při léčbě risperidonem u dětí (dle 17)

Parametr Datum	Před léč.	1. měs.	2. měs.	3. měs.	6. měs.	9. měs.	12. měs.
Výška (cm) percentil	•			•	•		•
Váha (kg) percentil	•			•	•		•
BMI (kg/m ²) BMI percentil	•			•	•		•
Obvod pasu v místě pupku	•			•	•		•
Krevní tlak percentil	•			•	•		•
Neurol. vyšetření extrapyr. symptomů	•			•	•		•

• Důrazné doporučení
 • Méně důrazné doporučení
 Neurol. škály: Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Simpson Angus Scale, Extrapyramidal Symptom Rating Scale, Barnes Akathisia Rating Scale

Tabulka 3. Monitoring laboratorních hodnot při léčbě risperidonem u dětí (dle 17)

Parametr Datum	Před léč.	1. měs.	2. měs.	3. měs.	6. měs.	9. měs.	12. měs.
Glukóza plazm.	•			•	•		•
Inzulín	•			•	•		•
LDL-C	•			•	•		•
HDL-C	•			•	•		•
Triglyceridy	•			•	•		•
AST	•			•	•		•
ALT	•			•	•		•
Celk. cholesterol	•			•	•		•
Prolaktin	•			•	•		•
Jiné							

• Důrazné doporučení
 • Méně důrazné doporučení
 Prolaktin – častější vyšetření při klinických známkách hyperprolaktinémie,
 Amylázy – v případě klinických symptomů (bolesti břicha, zvracení, nauzea...)

z Kanady i dalších států (dětská psychiatrie, endokrinologové, neurologové, epidemiologové, pediatři...). Vodítka jsou cílena na metabolické a neurologické nežádoucí účinky AAP, nejsou do nich zahrnuty některé specifické účinky jako sedace, slinění, počet neutrofilů (klopazapin) nebo katarakta (quetiapin) a QTC interval.

Hlavní zdroj pro vypracování vodítek byla metaanalýza studií s atypickými antipsychotiky u dětí s psychickými poruchami (dvojitě slepé, randomizované, kontrolované klinické studie,

otevřené studie a studie kohort v délce přes 12 týdnů). Byla vyhodnocena bezpečnost sedmi AAP používaných v Kanadě: klopazapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, paliperidon a aripiprazol. Doporučení monitoringu bezpečnosti se opírají GRADE systém, ve kterém je odstupňován důraz na kontrolu metabolických a neurologických parametrů během léčby jednotlivými preparáty, podle kvality důkazů analyzovaných studií a předpokládaných přínosů a zátěže monitoringu.

Doporučení pro monitoring nežádoucích účinků risperidonu obsahuje tabulka 2 a 3.

Dle současných vodítek (CAMESA) je doporučena kontrola somatického stavu a laboratorních hodnot při léčbě AAP před zahájením terapie a dále ve 3., 6. a 12. měsíci léčby (s různou mírou důrazu u jednotlivých preparátů). Léčba risperidonem (a řadou některých dalších AAP) může negativně ovlivnit zdravotní stav zejména u dětí s nadváhou. Doporučuje se vyjadřovat hodnoty výšky, váhy, BMI, krevního tlaku a obvodu pasu také v percentilech (percentilové grafy jsou na internetu). V grafu najdeme bod, který je spojnicí věku dítěte a sledovaného parametru. Nejčastější hodnotu v populaci vyjadřuje padesátý percentil. Hodnoty pod 25. percentilem jsou nízké, pod 10. percentilem jsou velmi nízké, nad 75. percentilem jsou vysoké a nad 90. percentilem velmi vysoké.

Kontroly hladiny prolaktinu při léčbě risperidonem jsou důrazně doporučeny před začátkem léčby a po 3 měsících, další kontroly (s menším důrazem) v 6. a 12. měsíci léčby. Pokud jsou však přítomny klinické známky hyperprolaktinémie, je nutné monitorovat hladiny prolaktinu podstatně častěji.

U prepubertálních dětí se nemusejí objevit klinické známky iniciační hyperprolaktinémie (nepravidelná menstruace, gynekomastie, galaktorea). Vliv dlouhodobého zvýšení prolaktinu na vývoj není znám. Vzhledem k potenciálnímu vlivu hyperprolaktinémie na růst a sexuální zrání u dětí a mladistvých je vhodné pravidelné klinické posouzení endokrinologického stavu, výšky, hmotnosti, sexuální zralosti, monitorování menstruace a jiných účinků potenciálně spojených s prolaktinem.

Závěr

Ze všech atypických antipsychotik používaných v pedopsychiatrické praxi je v současné době nejvíce zkušeností s risperidonem. Při dodržení doporučeného dávkování a pomalé, po-

stupné titraci je obvykle velmi dobře tolerován. Mimo schválenou indikaci ke krátkodobé léčbě poruch chování u dětí je v praxi často používán off label jako účinný preparát v terapii dětských psychotických poruch, závažné agresivity a tiků. Vzhledem k nutnosti dlouhodobé léčby v těchto indikacích současná literatura věnuje pozornost včasnému a opakovanému monitoringu možných nežádoucích účinků, s cílem zajistit maximální bezpečnost léčby. Podobně jako u některých dalších AAP, v dlouhodobých studiích po léčbě risperidonem u dětí a adolescentů, bylo přítomno signifikantní zvýšení váhy a BMI, extrapyramidové účinky a různé velké zvýšení hladiny prolaktinu. Zejména u dětí s nadváhou nebo u geneticky disponovaných jedinců se mohou objevit výraznější metabolické nežádoucí účinky. V praxi nejsou genetické testy běžně k dispozici, je však nutné počítat s individuální sníženou tolerancí AAP u některých jedinců. Při zvýšené citlivosti je vhodné snížit dávku, nebo změnit AAP za jiné, s odlišným profilem nežádoucích účinků. Recentní publikovaná vodítka „Doporučení podložená důkazy pro monitoring bezpečnosti léčby AAP u dětí a dospívajících“ obsahují návod, jak během dlouhodobé léčby monitorovat vliv AAP na tělesný stav, metabolismus a endokrinní, sexuální vývoj.

Podpořeno projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 6526 9705 (FN Brno).

Literatura

1. Zito JM, Derivan AT, Kratochvil CJ, et al. Off-label psychopharmacologic prescribing for Children: History supports close clinical monitoring. *Child Adol Psychiatry Mental Health* 2008; 2: 24.
2. Cooper WO, Arbogast PG, Ding H, et al. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Ambul Pediatr* 2006; 6(2): 79–83.
3. Drtílková I, Hrdlička, Paclt I. Hyperkinetické poruchy (ADHD) u dětí. In: Raboch et al. Doporučené postupy psychiatrické péče III. *Tribun EU* 2010: 219–224.
4. McKinney C, Renk K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: safety guidelines and recommendations. *Clin Psychol Rev* 2011; 31(3): 465–471.
5. Calarge CA, Ellingrod VL, Zimmerman B, Acion L, Sivitz WL, Schlechte JA. Leptin gene-2548G/A variants predict risperidone-associated weight gain in children and adolescents. *Psychiatr Genet* 2009; 19(6): 320.
6. Hoekstra PJ, Troost PW, Lahuis B, et al. Risperidone-Induced Weight Gain in Referred Children with Autism Spectrum Disorders Is Associated with a Common Polymorphism in the 5-Hydroxytryptamine 2C Receptor Gene. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20(6): 473–477.
7. Devlin AM, Ngai ZF, Ronsley R, Panagiotopoulos C. Cardio-metabolic risk and the MTHFR C677T variant in children treated with second-generation antipsychotics. *Translational Psychiatry* 2012; 2: e71.
8. Correll Ch, Lencz T, Malhotra A. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends in molecular medicine* 2011; 2(17): 97–107.
9. Maayan LA, Vakhrusheva J. Risperidone associated weight, leptin, and anthropometric changes in children and adolescents with psychotic disorders in early treatment. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2010; 25(2): 133–138.
10. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007; 357(23): 2329–2337.
11. Juonala M, Juhola J, Magnussen, et al. Childhood Environmental and Genetic Predictors of Adulthood Obesity: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(9): E1542–E1549.

12. Pulkki-Råback L, Elovainio M, Kivimäki M, Mattsson N. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. *Health Psychol* 2009; 28(1): 108–116.

13. Correll C. Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *International Review of Psychiatry* 2008; 20(2): 195–201.

14. Pappagallo M, Silva R. The effect of atypical antipsychotic agents on prolactin levels in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14(3): 359–371.

15. Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: A 1-year, open-label study of 504 patients. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005; 41(1): 64–72.

16. Pringsheim T, Doj A, Belanger S. Treatment recommendations for extrapyramidal side effects associated with second generation antipsychotic use in children and youth. *Paediatric Child Health* 2011; 16(9): 590–599.

17. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, CAMESA guideline group et al. Evidence-Based Recommendations for Monitoring Safety of Second Generation Antipsychotics in Children and Youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20(3): 218–233.

Článek doručen redakci: 10. 5. 2013

Článek přijat k publikaci: 9. 6. 2013

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.
LF Masarykovy univerzity v Brně
a Psychiatrická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
idrtilkova@fnbrno.cz

