

Psihofarmakoterapija kod djece i adolescenata

Psychopharmacotherapy in Children and Adolescents

Dubravka Kocijan Hercigonja, Dragica Kozarić Kovačić, Vesna Hercigonja

Nacionalni centar za psihotraumu

Odjel za psihijatriju, KB Dubrava

10000 Zagreb, Av. Gojka Šuška 6

Sažetak Psihofarmakoterapija djece i adolescenata radi svoje specifičnosti predstavlja posebnu subspecializacijsku i traži dodatnu edukaciju. Predstavlja kliničku disciplinu, u kojoj ima niz nepoznanica, jer je vrlo mali broj dobro organiziranih kliničkih studija proveden na djeci i adolescentima, pa su iskustva mala. Kliničke studije se obično provode na osobama starijim od 18 godina, a djeca u razvoju pokazuju određene specifičnosti i u farmakodinamici i farmakokinetici, pa se iskustva s odraslih ne mogu direktno prenositi na djecu. Tako npr. nuspojave antipsihotika, iako su obično slične onima kod odraslih dobivaju kod djece i adolescenata više na značenju prije svega radi pojačane senzibiliziranosti kada su djeca u pitanju, kako sa strane djece tako i sa strane roditelja. Evaluaciju učinkovitosti se teže provoditi, jer se često kod iščezavanja pojedinih simptoma teško može procijeniti radi li se o učinkovitosti lijeka ili povlačenju simptoma radi sazrijevanja i odrastanja djeteta. Radi čestih nuspojava i nedovoljnog poznavanja mogućih nuspojava u djece i adolescenata treba preferirati nemedikamentozne metode liječenja.

Gljučne riječi: psihofarmaci, djeca, adolescenti

Summary Psychopharmacotherapy of children and adolescents, due to its specificities, is a special subspecialization and requires additional education. It is a clinical discipline with numerous unknown issues, because a very small number of well organized clinical trials have been performed in children and adolescents, and the experiences are scarce. Clinical trials are usually performed in persons over 18 years of age, but children in development show certain specificities in both pharmacodynamics and pharmacokinetics. Thus, the experiences with adults cannot be directly transferred to children. For example, the side effects of antipsychotics, although generally similar to those in adults, in children and adolescents gain more importance primarily due to increased sensitivity when children are involved, both in children themselves and in parents. The evaluation of efficacy is hard to perform, because very often when particular symptoms subside it is difficult to judge whether this occurrence is the consequence of drug efficacy or withdrawal of symptoms connected with the child's maturation and growing up. Due to frequent side effects and insufficient knowledge on possible side effects in children and adolescents, non-medication methods of treatment should be preferred.

Key words: psychopharmaca, children, adolescents

Kada govorimo o psihofarmakoterapiji kod djece i adolescenata moramo osim dobrog poznavanja pojedinog lijeka i osobina djeteta i adolescenta voditi računa i o nizu specifičnosti vezanih upravo za tu populaciju. Više nego kod bilo koje druge dobne skupine kod djece je važno poznavanje bioloških i psiholoških čimbenika i njihovih međusobnih odnosa

Jedna od prvih knjiga koja govori o odnosu biološkog razvoja i utjecaju na psihofarmakoterapiju objavljena je 1987 od Poppera: «Psychiatric Pharmacosciences of Children and Adolescents» (1) u kojoj se između ostalog navodi da doze psihoaktivne substance kod djece trebaju biti veće nego kod odraslih na kilogram tjelesne težine. Smatra da su za to odgovorna slijedeća dva čimbenika:

- pojačan metabolizam u jetri djece i adolescenata
- pojačana glomerularna filtracija kod djece u odnosu na odrasle osobe.

Brojni autori naglašavaju i značaj individualnog razvoja djeteta i utjecaj istog na farmakodinamiku i farmakokinetiku (2) lijeka. Teacher i Baldessarini (2) u poglavlju ranije citirane knjige autora Poppera (1) pod naslovom Razvojna farmakodinamika govore o razlikama u farmakodinamici kod djece i mladih adolescenata u odnosu na odrasle osobe a što je posljedica razvojnih karakteristika u biološkom i psihološkom smislu te njihovoj eventualnoj disharmoniji.

Nepoznavanje navedenih faktora i brojnih drugih razlogu su neopravdano negativnom odnosu profesionalaca

različitih struka prema psihofarmakoterapiji kod djece i adolescenata. Posebice postoje izraženi otpori prema antipsihoticima od strane roditelja i profesionalaca, nezdravstvenih djelatnika, koji sudjeluju po različitim osnovu u procesu tretmana djece s psihičkim poremećajima. To se često potkrepljuje različitim izvješćima iz medija koji opisuju iznenadne smrti djece i adolescenata koji su uzimali napr. antipsihotike. Dijelom su te pojave posljedica nedovoljnog broja provođenja multicentričnih studija kliničkog ispitivanja psihofarmaka kod maloljetnih osoba. Činjenica je da je provođenje kliničkih studija s novim i nepoznatim djelovanjem u djece je i etički i praktički otežano. Etičke poteškoće proizlaze iz niza činjenica kao npr. davanje informiranog pristanka, procjena sposobnosti djeteta i adolescenta da razumije opis i značenje eventualne kliničke studije, sklonost roditelja za sudjelovanje u djeteta u kliničkoj studiji i slično. Pitanje učinkovitosti obično nije sporno, jer se uz manje iznimke učinkoviti lijekovi u odraslih pokazuju učinkoviti i u djece uz potrebno izračunavanje adekvatnih doza. Daleko je delikatnije pitanje podnošljivosti i sigurnosti. Naime, lijek koji se može relativno dobro podnositi u odraslih može imati niz nuspojava u djece. Dakle, učinkovitost se uglavnom iz rezultata kliničkih studija provedenih na odraslim osobama može procjenjivati i za dječju populaciju, ali je ta procjena daleko manje sigurna i moguća za sigurnost i podnošljivost pojedinog lijeka. Posebni problem su poremećaji, koji se javljaju uglavnom samo kod djece i adolescenata, kao što je napr. ADHD, autizam itd. Problem psihofarmakoterapije u djece i adolescenata proizlazi i iz spoznaje, da se veći broj djece s psihičkim poremećajima i stanjima ne može liječiti medikamentima, pa su manje ili više neopravdani pokušaji doveli do spoznaje o "neučinkovitosti" lijekova u liječenju djece. Primjer koji to najbolje potvrđuje je pokušaj medikamentoznog "liječenja" retardirane djece. Često puta liječnici u najboljoj želji da roditeljima daju bar malo nade u poboljšanje stanja njihovog djeteta "pokušaju" liječiti određene poremećaje i stanja, a bez dovoljnog objašnjenja roditeljima, što obično rezultira negativnim posljedicama i negativnim stavom prema psihofarmacima općenito.

Potrebno je demistificirati psihofarmakoterapij kod djece a posebno nepovoljni čimbenik u procesu demistifikacije je etički problem istraživanja-studija ispitivanja novih psihofarmaka u dječjoj dobi, gdje su istraživači suočeni s jedne strane sa vrlo strogim propisima i zakonima koji obvezuju etička povjerenstva za odobravanje ispitivanja a i nezainteresiranost velikih industrija da uložu sredstva za male profite za lijekove koji će se koristiti u relativno malom broju pacijenata. Rezultat navedenog najčešće je davanje lijekova bez prethodnih ispitivanja djeci samo u umanjnim dozama kod čega se ne vodi računa o naprijed naznačenom faktoru važnosti dinamike razvoja i karakteristika metabolizma djece kao i bez ispitanih podataka o utjecaju lijeka na dječji organizam.

Negativnom stavu prema uporabi lijekova u djece pridonose i profesionalci koji se bave brigom i odgojem

djece, a koji nisu medicinari i nemaju dovoljnu naobrazbu s tog područja, kao npr. tete u vrtićima, nastavnici i slično, a koji svoj najčešće negativni stav šire i na samu djecu i na roditelje.

Bitnu ulogu imaju i roditelji koji su vrlo često u otporu prema medikamentoznoj terapiji iz straha od ovisnosti ili posljedica a što je pod utjecajem vrlo često nepoznavanja osnova bolesti, otpora u prihvaćanju bolesti kao i pod utjecajem brojnih drugih kulturalnih i drugih faktora. Roditelji su vrlo značajni i u procesu davanja lijeka, kako dužine i adekvatne (točno propisane) doze što je često nepouzđano i pod utjecajem je vanjskih i unutarnjih otpora roditelja, a čime mogu dovesti do nedovoljne učinkovitosti lijeka. Na taj način se stiče iskustvo o neučinkovitosti lijeka čak i onda kada za određenu bolest postoji iskušani i relativno sigurni lijek, ali je bio primjenjivan u nedovoljnoj dozi. Jedan vrlo značajan faktor je i utjecaj dugotrajnog uzimanja terapije na maturaciju i razvoj djeteta što proizlazi dijelom iz nedovoljnog poznavanja navedenog utjecaja a s druge strane u zavisnosti je od informacija koje se dobiju od djeteta i adolescenta tijekom terapije. Te informacije su otežane radi stupnja razvoja. Zbog toga te informacije često daju odrasle osobe u djetetovom okruženju ali prema svojim procjenama, interpretacijama i očekivanjima, pa su često nedovoljno objektivne i pouzdane.

Konačno, postavlja se pitanje rezultata liječenja: da li je poboljšanje posljedica terapije ili bi do njega došlo i bez terapije s obzirom da i razvojna faza nosi svoje promjene i ima svoje utjecaje.

Važno je dakle naglasiti da je dječja psihofarmakoterapija vrlo kompleksno područje jer mora više nego u bilo kojoj drugoj skupini uključivati poznavanje bioloških i psiholoških čimbenika, karakteristika svake faze razvoja, utjecaj bioloških promjena na psihičko stanje i funkcioniranje, poznavati što je posljedica lijeka a što dinamike razvoja. Kod toga se ne smije zanemariti činjenicu da je jedan velik broj psihičkih poremećaja kod djece još nedovoljno definiran u nozološkom smislu. To utječe i na naš odabir terapije a istovremeno ne smije se zanemariti niti utjecaj i stavove okoline jer dijete ne može samo donositi odluke.

Stimulatori živčanog sustava

Još 1937. godine je Bradley je opisao djelovanje amfetamin sulfata na poremećaje ponašanja kod djece te se njegov rad vrlo često citira kao početak dječje psihofarmakologije kao posebne discipline. Potom su slijedile studije koje su istraživale utjecaj metilfenidata na adolescente i djecu sa ADHD poremećajem (4, 5). Ako govori o stimulatorima živčanog sustava valja naglasiti da su istraživanja usmjeravana na ispitivanje reduciranja agresivnog ponašanja, nemira i problema koncentracije uglavnom djece sa dijagnozom ADHD poremećaja (ranije dijagnosticiranih kao MCD - Minimal Cerebral Disorder.

Prema istraživanjima Green-a 1995. oko 75% djece sa ADHD poremećajem pokazuje pozitivne reakcije na to liječenje. Najčešći psihostimulansi uz već spomenuti metilfenidat su deksedrin i pemolin, a primjenjuju se u liječenju ADHD i narkolepsiji.

Postoje kontradiktorna izvješća o djelovanju na tik i Tourettov sindrom. Dobre rezultate opisuju Gadow, Nolan, Sverd (6), a Lowe i Sharpiro (7, 8) opisuju pogoršanje kliničke slike. Kontraindikacije su psihotična stanja, pervazivni razvojni poremećaji, granični poremećaji ličnosti, te pacijenti koji u anamnezi imaju pozitivno uzimanje sredstava ovisnosti. Ako se daju zajedno s inhibitorima monoaminooksidaze (iMAO) i tricikličkim antidepressivima (TCA) stimulatori središnjeg živčanog sustava (SŽS) pojačavaju djelovanje benzodiazepina i antihistaminika, a litijeve soli inhibiraju njihovo djelovanje.

Najčešće popratne pojave kod primjene psihofarmaka kod djece i adolescenata su: nesаница, anoreksija, mučnine, bolovi u abdomenu, razdražljivost i tahikardija.

Najčešće primijenjivani lijekovi su:

- metilfenidat - daje se u djece iznad 6 godina u dozi 0,3 - 0,7 mg po kg, započinje se s 5 mg 1-2 puta na dan i postupno povećava, maksimalna doza je 60 mg,
- dekstroamfetamin - već u dobi iznad 3 godine u dozi od 0,15 - 0,5 mg po kg, započinje se sa 2,5 mg na dan, djeca iznad 6 godina počinju sa 5 mg na dan, maksimalna doza je 40 mg dnevno.

Antipsihotici

Važno je naglasiti da ako je moguće trebalo bi kod male djece izbjegavati davanje antipsihotika. Istraživanja su se uglavnom odnosila na djecu stariju od 8 godina iako postoje studije i za mlađu djecu/ Riveraq, Calimlin) Važno je naglasiti značaj mogućih nepoželjnih interak-

cija kod djece i adolescenata, posebno u slučaju primjene drugih depresora SŽS kao što su sedativi i hipnotici (benzodiazepini), antihistaminici, barbiturati i alkohol što je poznato i iz odrasle psihofarmakologije ali kod djece to dobiva još više na značenju.

Popratne pojave slične su popratnim pojavama odraslih ali s obzirom na fazu razvoja i odnos okoline prema djetetu dobivaju daleko više na značenju. Česte nuspojave na antipsihotike kod djece i adolescenata su: agranulocitoza, extrapiramidna simptomatika, različite alergijske reakcije, reakcije autonomnog živčanog sistema, endokrinološke pojave što je posebno značajno za adolescente u pubertetu, metabolički poremećaji i sl.

Kao i kod odraslih indikacija za antipsihotike su različita psihotična stanja. Međutim kod djece i adolescenata upotrebljavaju se i kod poremećaja u ponašanju gdje dominira agresija, eksplozivnost, hiperaktivnost, oscilacije raspoloženja, poremećaji odnosa a neki od njih se upotrebljavaju kod stanja anksioznosti posebice generalizirane anksioznosti te kod djece kod vrlo čestih poremećaja kao što su fobična stanja te opsesivno kompulzivnih poremećaja.

Najčešće primijenjivani antipsihotici kod djece i adolescenata su: klorpromazin, tioridazin, haloperidol, flufenazin pimozyd i risperidon (Risset, PLIVA).

Antidepressivni lijekovi

Kako je različita simptomatologija koju nalazimo kod djece vrlo često zamaskirana depresija to su antidepressivi vrlo efikasni kod velikog broja dječjih psihičkih poremećaja od poremećaja u ponašanju, strahova, separacionih problema, problema komunikacije, učenja i sl.

Od antidepressiva kod djece se upotrebljavaju imipramin, klomipramin (Anafranil, PLIVA), fluoksetin, citalopram (10, 11) i litijeve soli.

	dob	način primjene	doza
antipsihotici:			
klorpromazin	> 6 mjeseci do 12 godina	peroralno rektalno intramuskularno	0,25 mg/kg 1 mg/kg svakih 6-8 sati 0,50 mg/kg
	max. doza kod djece < 5 godina ili < 22 kg 40 mg na dan		
tioridazin	> 2 godine	peroralno	0,5 mg/kg
	max. doza 3 mg na kg uz oprezno titriranje, adolescenti max. 800 mg na dan		
haloperidol	> 2 godine	peroralno	0,005 - 0,075 mg/kg na dan (nepsihotični) 0,15 mg/kg na dan (psihotični)
flufenazin	> 12 godina	peroralno	2,5 - 10 mg na dan, svakih 6 - 8 sati
pimozyd	> 12 godina	peroralno	0,5 mg na dan
risperidon	> 12 godina	peroralno	1 - 2 mg 2 puta na dan
antidepressivi			
imipramin	> 12 godina	peroralno	30 - 40 mg na dan (0,5 mg/kg)
klomipramin	> 10 godina	peroralno	25 mg na dan (3 mg/kg)
fluoksetin	adolescenti	peroralno	10 mg na dan

Poremećaj	Lijekovi prve linije	Lijekovi druge linije
ADHD	stimulansi (metilfenidat, deksamfetamin)	klomipramin (Anafranil, PLIVA) imipramin, klonidin
Depresije	SSRI-i (sertralin, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, escitalopram)	triciklički antidepresivi (TCA)
Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OCD)	SSRI-i	klomipramin (Anafranil, PLIVA)
Tourette-ov sindrom	haloperidol	triciklički antidepresivi (TCA) sulpirid
Psihoze	novi antipsihotici risperidon (Risset, PLIVA)	haloperidol, klorpromazin, klozapin, sulpirid

Tablica 2. Psihofarmakološke smjernice u djece i adolescenata

U dječjoj i adolescentnoj psihijatriji upotrebljavaju se i lijekovi iz drugih farmakoloških skupina a djeluju kao stabilizatori ponašanja kao npr. klonazepam, Na-valproat, carbamazepin i sl. čija je prednost da uglavnom nemaju dozna ograničenja i imaju manje faktora za isključivanje, prije svega radi njihove primjene kao antiepileptika. Naime, epileptici su lijekovi za koje se i u djece smatra, da ih je nepohodno promjenjivati upravo radi njihove učinkovitosti ali i radi relativno jednostavne evaluacije učinkovitosti. Zbog toga su klinička iskustva s antiepilepticima relativno velika, pa se poznavanje njihove sigurnosti i podnošljivosti u djece može prenijeti u slučajevima primjene kod djece u drugim indikacijama.

Napominjemo, da su nabrojani samo neki lijekovi iz pojedinih skupina za detaljni opis svih u nas prisutnih lijekova trebalo bi učiniti priručnik koji bi bio koristan

liječnicima koji rade sa djecom s psihičkim poremećajima.

U skladu s recentnim farmakološkim spoznajama i spoznajama biološke osnove pojedinih poremećaja preporuča se u djece pridržavati preporuka (12): prikazanih na tablici 2.

Zaključno se može reći da dječja psihofarmakoterapija radi specifičnosti vezanih uz rast i razvoj djeteta, različiti utjecaj na pojedine faze razvoja, mali broj studija, utjecaj egzogenih često nemedicinskih faktora te nedovoljan broj studija pa kroz to i nedovoljno poznavanje utjecaja dugotrajnih terapija na biološki i psihološki razvoj, zahtjeva dodatnu edukaciju profesionalaca i upoznavanje s prednostima ali i mogućim štetnim djelovanjima.

Literatura

1. POPPER C ed Psychiatry Pharmacoscience of children and adolescents. Washington DC 1987
2. TEICHER MH. BALDESSARINI RJ. Developmental pharmacodynamics in Popper C Psychiatry Pharmacoscience of children and adolescents, Washington DC 1987
3. BRADLEY C. The behavioral of children receiving Benzdrine. Am J Psychiatry 1937; 94: 577-85
4. RAPPORT MD, DENNEY C, DUPAUL GJ, GARDNER MJ. ADHD and methylphenidate normalization rates clinical effectiveness and response prediction in 76 children Am Acad Child, Adolesc Psychiatry 1994; 33: 832-9
5. GREEN W H: Child and Adolescent clinical psychopharmacology. Williams & Eilkins 1995
6. GADOW KD, NOLAN EE, SVERD J: Methylphenidate in hyperactive boys with comorbid tic disorder: II Short term behavioral effects in school settings. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31: 462-71
7. LOWE TL, COHEN DJ, DETLOR J, KREMENITZER MW, SHAYWITZ BA. Stimulant medications precipitate Tourettes syndrome. Jama 1982; 247: 1729-1931
8. SHARPIRO AK, SHARPIRO E. Do stimulants provoke, cause or exacerbate tics and Tourette syndrome? Compr Psychiatry 1981; 22: 265-273
9. RIVERA-CALIMALIN L, GREISBACH PH, PERLMUTTER R. Plasma chlorpromazine concentrations in children with behavioral disorders and mental illness. Clin Pharmacol Ther 1979; 26: 114-121
10. LEPOLA U, LEINONEN E, KOPONEN H. Citalopram in the treatment of early onset panic disorder and school phobia. Pharmacopsychiatry 1996; 29: 30-32
11. BAIJO S et al: Citalopram and Fluoxamine in Tourettes Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38/3/: 230-1
12. FOLNEGOVIĆ ŠMALC V. i sur Farmakoterapijski algoritam djece i adolescenata, u tisku