

Irena Namysłowska

Risperidon w leczeniu dzieci i młodzieży

Risperidone in the treatment of children and adolescents

Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Instytutu Psychiatrii i Neurologii

Correspondence to: prof. dr hab. n. med. Irena Namysłowska, Kierownik Kliniki

Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa,

tel. (sekretariat): 022 458 26 31, tel./faks: 022 642 12 72, e-mail: namyslow@ipin.edu.pl, e-mail (sekretariat): zurb@ipin.edu.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

W artykule przedstawiono dane dotyczące stosowania rysperydonu, jednego z atypowych neuroleptyków, w leczeniu zaburzeń psychicznych dzieci i młodzieży, w kontekście problematyki psychofarmakologii wieku rozwojowego. Omówiono powody, które ograniczają i utrudniają właściwe stosowanie farmakoterapii u dzieci i młodzieży, a także specyfikę tej formy terapii w porównaniu z leczeniem dorosłych, wynikającą między innymi z odmiennego metabolizmu leków. W dalszej części artykułu mowa jest o ogólnej charakterystyce rysperydonu jako jednego z neuroleptyków atypowych, jego profilu receptorowym i klinicznym, objawach ubocznych oraz zastosowaniu w zaburzeniach psychicznych dzieci i młodzieży, a także kryteriach wiekowych rejestracji. Główne zastosowania rysperydonu to leczenie psychoz okresu rozwojowego, profilaktyka ich nawrotów, leczenie zaburzeń zachowania, zwłaszcza u dzieci z obniżonym poziomem inteligencji, jak również zaburzeń towarzyszących autyzmowi dziecięcemu, takich jak agresja, autoagresja, stereotypie, pobudzenie psychoruchowe. Wskazano także na możliwość stosowania rysperydonu w tikach, jądłowstręcie psychicznym, zespołach obsesyjno-kompulsyjnych nie reagujących na leczenie lekami z grupy SSRI. Omówiono ponadto możliwość neuroprotektynowego działania rysperydonu, co może mieć szczególne znaczenie w zaburzeniach psychicznych dzieci i młodzieży. W podsumowaniu podkreślono, że rysperydon zajmuje wyjątkową pozycję wśród neuroleptyków stosowanych u dzieci i młodzieży z powodu rejestracji dla zaburzeń tego okresu. Jest lekiem niezwykle przydatnym w leczeniu zaburzeń psychicznych okresu rozwojowego ze względu na jego skuteczność i bezpieczeństwo. Nie należy mimo wszystko zapominać, że dużych, poprawnych metodologicznie badań na ten temat jest niezwykle mało. Korzystny profil objawów ubocznych, przy stosowaniu adekwatnej dawki leku, nie powinien zmniejszać naszej ostrożności i wyczulenia na możliwość wystąpienia nieoczekiwanych działań niepożądanych i powikłań.

Słowa kluczowe: rysperydon, psychiatria dzieci i młodzieży, schizofrenia, zaburzenia zachowania, autyzm

Summary

The paper presents data concerning the use of risperidone, one of atypical neuroleptics, in the treatment of mental disorders in children and adolescents in the context of developmental age psychopharmacology. Discussed are factors limiting and making difficult proper use of pharmacotherapy in children and adolescents, as well specific features of this form of therapy as compared with adult psychopharmacotherapy, resulting, among other things, from a different drug metabolism. Subsequent chapters of the paper are devoted to general characteristics of risperidone, as one of atypical neuroleptics, its receptor affinity and clinical profile, side effects, its use in the treatment of mental disorders in children and adolescents and age-related criteria for registration. The main indication for risperidone is treatment of developmental age psychoses and prevention of

their recurrences, treatment of behavioural disorders, particularly in children with intellectual deficit, as well as disorders associated with childhood autism, e. g. aggression, auto-aggression, stereotypes, psychomotor agitation. Highlighted is the option of use of risperidone in the treatment of tics, anorexia nervosa, obsessive-compulsive syndromes resistant to drugs of the SSRI group. Furthermore, discussed is a possible neuroprotective effect of risperidone, which may be particularly important in mental disorders in children and adolescents. In conclusion it was emphasized that risperidone occupies a special position among neuroleptics implemented in children and adolescents, as it is registered for treatment of this age group. This drug is extraordinarily useful in the treatment of developmental age mental disorders due to its efficacy and safety. However, we should not forget that there are very few large-scale, methodologically sound studies covering this issue. A favourable side-effect profile when administered at an adequate dosage should not decrease our cautiousness and vigilance as to the possibility of occurrence of unexpected adverse effects and complications.

Key words: risperidone, developmental age psychiatry, schizophrenia, behaviour disorders, autism

WSTĘP

Zaburzenia psychiczne dzieci i młodzieży obejmują szerokie spektrum, zawarte w klasyfikacji międzynarodowej ICD-10 w pozycjach F-70 – F-98. Mieszczą się w tej grupie tak różne zaburzenia, jak upośledzenie umysłowe, zaburzenia rozwoju psychicznego, całościowe zaburzenia rozwoju oraz zaburzenia zachowania i emocji rozpoczynające się w dzieciństwie i wieku młodzieńczym. Natomiast zaburzenia afektywne, schizofrenia, a także zaburzenia lękowe (nerwicowe) są klasyfikowane wedle kryteriów psychiatrii dorosłych, podobnie jak zaburzenia odżywiania, mimo iż te ostatnie są charakterystyczne przede wszystkim dla okresu dorastania. Szacuje się, że wymienione wyżej zaburzenia psychiczne dzieci i młodzieży dotyczą około 10-20% populacji osób do 18. roku życia. Nawet jeśli przyjąć dolną granicę rozpowszechnienia, mamy do czynienia ze znaczną liczbą dzieci i młodzieży wymagających złożonych programów terapeutycznych. W tego typu programach psychofarmakologia odgrywa znaczącą rolę, choć generalnie w psychiatrii wieku rozwojowego ma ona mniejsze znaczenie niż w przypadku leczenia dorosłych osób chorych psychicznie. Dzieje się tak przede wszystkim dlatego, że etiologia zaburzeń psychicznych dzieci i młodzieży jest złożona, a udział czynników określanych ogólnie jako psychospołeczne jest dużo większy niż w zaburzeniach osób dorosłych. Wśród czynników tych należy wymienić wszystkie związane z systemami, w których funkcjonuje dziecko lub nastolatek, takimi jak rodzina, szkoła czy grupa rówieśnicza. Stąd tak ważna rola różnych form psychoterapii, a zwłaszcza terapii rodzin, w leczeniu zaburzeń emocjonalnych dzieci i młodzieży⁽¹⁾. Niemniej jednak w odniesieniu do pewnej grupy zaburzeń trudno wyobrazić sobie leczenie bez stosowania leków psychotropowych. Mowa przede wszystkim o psychozach ze spektrum schizofrenii, chorobie afektywnej dwubiegunowej, nasilonych depresjach będących wynikiem kryzysu wieku dorastania, zespołach hiperkinetycznych, tikach oraz niektórych postaciach zabu-

INTRODUCTION

Mental disorders in children and adolescents encompass a wide spectrum of syndromes, included in the ICD-10 catalogue at positions F-70 to F-98. There may be such discrepant disorders as mental retardation, disturbed mental development, generalized developmental disorders, as well as disorders of behaviour and emotions beginning in childhood and adolescence. Affective disorders (e.g. schizophrenia) and anxiety disorders (e.g. neuroses) are classified according to criteria used in "adult" psychiatry, just as nutrition disorders, in spite that the latter are characteristic for the adolescent age group. It is estimated, that the above mentioned mental disorders of children and adolescents affect about 10-20% of population under 18. Even adopting the lower range-limit, we have to do with a significant number of young people, who require complex therapeutic programs. In such programs, psychopharmacology plays a significant role, although in general terms this role is far inferior than in the treatment of mentally affected adults. This is so mainly because the aetiology of mental disorders in children and adolescents is complex and the role of factors generally referred to as "psychosocial" is far greater than in the case of mental disorders in the adult population. These factors include all aspects of systems where the child or adolescent functions, i.e. his/her family, school, peer group. Therefore so important are various forms of psychotherapy, mainly family-oriented therapy, in the treatment of emotional disorders of children and adolescents⁽¹⁾. Nevertheless, when dealing with a certain group of mental disorders, it is hard to imagine effective treatment without psychoactive drugs. These include mainly psychoses of the schizophrenic spectrum, bipolar affective disease, severe depression resulting of adolescent-age crisis, hyperkinetic syndromes, tics and some forms of anxiety disorders, particularly the obsessive-compulsive syndrome. Sometimes, psychoactive drugs are imple-

rzeń lekowych, zwłaszcza zespołe obsesyjno-kompulsyjnym. Czasami środki psychotropowe są podawane objawowo, np. w stanach pobudzenia psychoruchowego o różnej etiologii, jak choćby u dzieci upośledzonych umysłowo, ostatnio zaś także w całościowych zaburzeniach rozwojowych.

Warto też przypomnieć, że farmakologiczne leczenie zespołów nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wraz z wprowadzeniem do ich leczenia pochodnych amfetaminy przez Bradleya w 1942 r. dało początek rozwojowi psychofarmakologii⁽²⁾. Jednak rozwój psychofarmakologii wieku rozwojowego nie nadąża za potrzebami psychiatrów leczących dzieci i młodzież, co spowodowane jest różnymi przyczynami.

Po pierwsze istnieje wiele negatywnych, choć niejasnych stereotypów dotyczących leczenia dzieci środkami psychotropowymi, funkcjonujących w opinii społecznej, nie wyłączając samych psychiatrów. Część z nich, jak np. lęk przed ingerencją w rozwijającą się psychikę dziecka, jest w pełni uzasadniona, większość związana jest z obrazem dziecka jako istoty bezradnej.

Po drugie, jak wspomniano powyżej, ingerencja farmakologiczna dotyczy rozwijającego się mózgu dziecka i jego psychiki, musi więc wpływać na wzorce rozwojowe, tzn. wzrost, różnicowanie i dojrzewanie różnych struktur mózgowych, w najlepszym przypadku modulując przebieg tych procesów. Zmusza to do szczególnej ostrożności, zwłaszcza że wiemy, iż niektóre układy neuroprzekaźników, jak np. układ adrenergiczny, dojrzewają bardzo późno.

Po trzecie, nie do końca poznane są odmienności metabolizmu leków u dzieci i młodzieży oraz dorosłych. W tabelach 1 i 2 wymieniono najbardziej znane fakty dotyczące tego zjawiska, a także ich konsekwencje dla leczenia dzieci i młodzieży środkami psychotropowymi⁽³⁾.

mented symptomatically, e.g. in states of severe psychomotor agitation of various aetiology (as in mentally retarded children) and, recently, in generalized developmental disorders.

Noteworthy is that pharmacological treatment of hyperkinetic disorders associated with attention deficit (e.g. ADHD) initiated by introduction of amphetamine derivatives by Bradley in 1942, enabled the development of developmental age psychopharmacology⁽²⁾. However, progress in developmental age psychopharmacology does not keep up with the needs of psychiatrists treating children and adolescents. Several factors are responsible here. First, in general opinion (not excluding psychiatric professionals) there exist many negative although ill-grounded stereotypes associated with implementation of psychoactive drugs in children. Some of them, like fear of interference with developing child's psyche, is entirely justified, while most are associated with the image of child as a helpless being.

Second, the above-mentioned pharmacological interference concerns a developing brain and psyche of a child, so of necessity it must influence developmental patterns, i.e. growth, differentiation and maturation of various cerebral structures, at best modifying the course of these processes. This implies particular carefulness, as we know that some neuromediator systems (e.g. adrenergic) mature very late.

Third, poorly understood are differences in drug metabolism in children, adolescents and adults. In the tables 1 and 2, we list the best known facts concerning this occurrence and their implications for the treatment of children and adolescents using psychotropic drugs⁽³⁾.

Fourth, limitations in the progress of developmental age psychopharmacology are due to methodological difficulties in studies concerning this age group, e.g. diffi-

Szybsza absorpcja leku <i>Quicker absorption of drug</i>
Różnice w zakresie dystrybucji wynikające z większego stężenia lipidów oraz większej ilości wody pozakomórkowej u dzieci i większej przepuszczalności bariery krew – płyn mózgowo-rdzeniowy <i>Different distribution of drugs, due to higher concentration of lipids, higher extracellular water content and greater permeability of blood-brain barrier in children</i>
Wpływ hormonów płciowych w okresie dojrzewania na zmniejszenie dostępności wiązań białkowych, także blokowanie ich przez antybiotyki <i>Influence of sex hormones during puberty decreasing availability of protein binding sites, also their inhibition by antibiotics</i>
Szybszy metabolizm leków: większa aktywność mikrosomalnych enzymów wątrobowych <i>Quicker drug metabolism: greater activity of hepatic microsomal enzymes</i>
Cytochrom p450 i izoenzym CYP2D6 albo nie występują, albo nie osiągnęły dostępności funkcjonalnej u około 20% dzieci do 15. r.ż. – tłumaczyć to może słabą reakcję na niektóre leki metabolizowane przez CYP2D6 <i>Cytochrome p450 and isoenzyme CYP2D6 either are absent or do not reach functional availability in about 20% of children under 15 – this may explain poor response to some drugs metabolized by CYP2D6</i>
Wpływ na działanie leków psychotropowych nierównomiernego dojrzewania poszczególnych struktur OUN, np. układ noradrenergiczny dojrzewa znacznie wolniej niż serotonergiczny <i>Influence of unbalanced maturation of particular central nervous system structures – e. g. noradrenergic system matures much slower than serotonergic system</i>

Tabela 1. Różnice w farmakokinetyce leków psychotropowych dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych
Table 1. Differences in pharmacokinetics of psychotropic drugs in children, adolescents and adults

Po czwarte, ograniczenia rozwoju psychofarmakologii wieku rozwojowego wynikają z trudności metodologicznych badań dotyczących tej grupy wiekowej, takich jak problemy z postawieniem jednoznacznej diagnozy, brak standaryzowanych narzędzi badawczych oraz aspektów prawno-etycznych badań w postaci konieczności zgody na badanie od pacjenta i obojga rodziców. W rezultacie, poprawne metodologicznie badania nad efektywnością i bezpieczeństwem leków w psychiatrii dzieci i młodzieży są bardzo rzadkie, a skutkiem jest brak rejestracji wielu leków poniżej 18. roku życia.

W efekcie wszystkich wymienionych powyżej trudności psychofarmakologia wieku rozwojowego posuwa się naprzód stosunkowo powoli, a w wielu przypadkach psychiatry dzieci i młodzieży zmuszeni są do ekstrapolowania wiedzy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa leków psychotropowych stosowanych u osób dorosłych i podawania ich za zgodą pacjenta i rodziców, mimo że nie posiadają rejestracji dla wieku rozwojowego.

RYSPERYDON W LECZENIU ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH DZIECI I MŁODZIEŻY

W dalszej części artykułu, w kontekście tego, co powiedziano powyżej, omówione zostanie zastosowanie rysperydonu w zaburzeniach psychicznych dzieci i młodzieży. Należy on do grupy atypowych neuroleptyków, inaczej zwanych lekami neuroleptycznymi drugiej generacji. Jest więc lekiem stosowanym w leczeniu psychoz ze spektrum schizofrenii oraz w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Ma także zastosowanie w innych zaburzeniach psychicznych, takich jak tiki, całościowe zaburzenia rozwojowe (autyzm wczesnodziecięcy), zaburzenia zachowania. Jego niewątpliwym atutem jest rejestracja dla okresu rozwojowego, od 15. roku życia w Polsce (w USA od 13. r.ż.) w psychozach i od 5. ro-

Szybsze narastanie stężenia terapeutycznego leków <i>Quicker increase of therapeutic level of drug</i>
Szybsze zmniejszanie się stężenia terapeutycznego leków <i>Quicker decrease of therapeutic level of drug</i>
Zalecenie stosowania dawek podzielonych <i>Recommendation to use divided doses</i>
Zachowanie ostrożności w łączeniu leków lub potencjalizowania ich efektów <i>Caution when using multidrug regimens due to enhanced biologic effect of drug(s)</i>
Ostrożne stosowanie leków u pacjentów przed 15. r.ż.!!! <i>Caution when using any drug in patients under 15</i>

Tabela 2. Konsekwencje różnic w farmakokinetyce leków psychotropowych dla leczenia dzieci i młodzieży
Table 2. Consequences of different pharmacokinetics of psychotropic drugs used in the treatment of children and adolescents

culty in reaching clear-cut diagnosis, lack of standardized research tools and ethical-legal aspects of studies, e.g. necessity to obtain consent for participation in the study from the patient him- or herself and both parents. As a result, methodologically sound studies of effectiveness and safety of drugs in developmental age psychiatry are exceedingly rare. The consequence thereof is lack of registration of many drugs for use in patients under 18.

Due to difficulties mentioned above, progress in developmental age psychopharmacology is relatively slow and in many cases professionals caring for such children are forced to extrapolate data of effectiveness and safety of psychotropic drugs in adults and to implement these drugs, with patient's and parents' consent, in spite that they are not registered for use in children and adolescents.

RISPERIDONE IN THE TREATMENT OF MENTAL DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

In the context of what has been said above, in the following part of this paper we will discuss the use of risperidone in mental disorders of children and adolescents. It belongs to the group of atypical neuroleptics, also called second-generation neuroleptics, it is then a drug used in the treatment of psychoses of the schizophrenic spectrum and bipolar affective disease. It is also used in other mental disorders, e.g. tics, generalized developmental disorders (infantile autism) and behavioural disorders. Its unquestionable advantage consists in that it has been registered for use in adolescents (over 15 y. in Poland, 13 y. in the USA) in the treatment of psychoses and in infants (over 5 y.) in short-term treatment of autism and behaviour disorders in mental retardation.

RISPERIDONE – RECEPTOR AND CLINICAL PROFILE

Risperidone is an atypical antipsychotic drug. Therefore, it should be considered as a serotonin-dopamine antagonist (SDA), although it acts also on the receptor 5HT₇ and α 1 and α 2 noradrenergic receptors. This results in pharmacodynamic profile differing in some aspects from classic neuroleptic drugs, i.e. it relieves not only positive psychotic symptoms (e.g. hallucinations, delusions, formal thinking disorders) by blocking the D₂ dopaminergic receptors as classic neuroleptics do, but also it influences negative symptoms by blocking the 5HT_{2A} receptor. This different receptor profile signifies not only broader spectrum of clinical activity, but also a reduced incidence of extrapyramidal signs as in the case of classic neuroleptics.

Risperidone acts as an atypical neuroleptic at small doses, while at higher doses it becomes similar to classic neuroleptics, as evidenced by occurrence of extrapyramidal signs⁽⁴⁾. The issue of development of extrapyramidal

ku życia w krótkoterminowym leczeniu autyzmu i zaburzeń zachowania z upośledzeniem umysłowym.

RYSPERYDON – PROFIL RECEPTOROWY I KLINICZNY

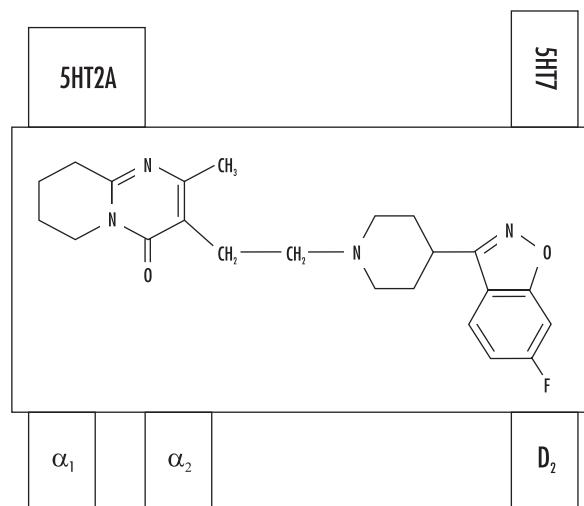
Risperidon jest, jak już powiedziano, atypowym lekiem antypsychotycznym. Oznacza to, że należy zaliczyć go do leków antagonistów serotoniny i dopaminy (*serotonin-dopamine antagonist*, SDA), choć oddziałuje także na receptor 5HT7 i receptory noradrenergiczne alfa 1 i alfa 2. Prowadzi to do działania w pewnych aspektach odmiennego od klasycznych leków neuroleptycznych, to znaczy nie tylko na objawy pozytywne psychoz (omamy, urojenia, formalne zaburzenia myślenia) poprzez blokowanie receptorów dopaminergicznych D2, (działania typowego dla klasycznych neuroleptyków), ale także na objawy negatywne poprzez blokadę receptora 5HT2A. Ten inny profil receptorowy przekłada się na szerszy profil działania klinicznego oraz na mniejszą liczbę objawów pozapiramidowych niż w przypadku leków neuroleptycznych klasycznych.

Risperidon działa jak atypowy neuroleptyk, szczególnie w małych dawkach; w większych zbliża się do neuroleptyków klasycznych, czego przejawem jest wywołanie objawów pozapiramidowych⁽⁴⁾.

Problem występowania objawów pozapiramidowych w leczeniu zaburzeń psychicznych dzieci i młodzieży jest szczególnie ważny. Objawy te występują częściej w związku ze specyfiką OUN dziecka lub nastolatka, poza tym rzutują negatywnie na funkcjonowanie społeczne, utrudniając je i stygmatyzując młodego człowieka, czasem bardziej niż objawy psychotyczne, jeśli te ostatnie pozostają pod kontrolą.

RYSPERYDON W LECZENIU SCHIZOFRENII

Jako atypowy neuroleptyk risperidon ma podstawowe znaczenie w leczeniu psychoz schizofrenicznych rozpoczynających się w okresie dorastania lub wcześniej, tzw. schizofrenii o wczesnym początku (EOS) bądź o bar-



Rys. 1. Budowa chemiczna i profil receptorowy risperidonu
Fig. 1. Chemical structure and receptor profile of risperidone

signs in the treatment of mental disorders in children and adolescents is of particular importance. These symptoms develop more frequently due to specific features of child's or adolescent's brain and they have a significant negative impact on social functioning, compromising and stigmatizing the youngster, at times more severely than initial psychotic symptoms, particularly if the latter are well controlled.

RISPERIDONE IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

As an atypical neuroleptic, risperidone is the key drug in the treatment of schizophrenic psychoses beginning in adolescence or earlier (the so-called "early-onset schizophrenia – EOS, or very early onset schizophrenia – VEOS). This group of schizophrenic psychoses constitutes a small proportion of all forms of the disease. The drug acts both on positive and negative symptoms present during psychosis. It is also used to prevent relapses in chronic or supportive treatment⁽⁵⁻⁸⁾. In Poland, also in the setting of schizophrenia in adolescents, the

Częstsze niż u dorosłych <i>More frequent than in adults</i>
Większa gęstość receptorów D1 i D2 w <i>striatum</i> u dzieci, maleje wraz z wiekiem <i>Children have greater density of D1 and D2 receptors in the striatum, decreasing over time</i>
Rozwój OP związany z liczbą obsadzonych receptorów D2, tym samym większa podatność dzieci na te objawy <i>Development of extrapyramidal signs depends on the number of bound D2 receptors, so children are more prone to their occurrence</i>
Neuroleptyki klasyczne – częstość OP (parkinsonizm, akatyzja, późne dyskinezy) około 34% – związana z długością kuracji <i>Classic neuroleptics – incidence of extrapyramidal symptoms (parkinsonism, acathisia, late dyskinesias) of about 34%, depends on duration of treatment</i>

Tabela 3. Objawy pozapiramidowe u dzieci i młodzieży

Table 3. Extrapyramidal symptoms in children and adolescents

dzo wczesnym początku (VEOS). Ta grupa psychoz schizofrenicznych stanowi około kilku procent wszystkich postaci schizofrenii. Risperidon działa zarówno na objawy pozytywne, jak i negatywne w okresie trwania psychozy. Jest również stosowany jako lek zapobiegający nawrotom w leczeniu przewlekłym, podtrzymującym⁽⁵⁻⁸⁾. W Polsce, także w odniesieniu do schizofrenii okresu dorastania, preparat nie jest refundowany, co jest poważnym problemem, biorąc pod uwagę światowe wskazania do traktowania go jako leku pierwszego rzutu, z uwagi na szerszy profil oddziaływań klinicznych i rzadsze występowanie objawów ubocznych, przede wszystkim objawów pozapiramidowych. Ta ostatnia właściwość risperidonu, podobnie jak innych atypowych neuroleptyków, jest niezwykle ważna. Zaburzenia funkcji poznawczych u młodych pacjentów utrudniają uczenie się, które jest tak istotne w tym okresie życia. Poza tym pojawia się coraz więcej badań pokazujących, że zaburzenia funkcji poznawczych są czynnikiem istotniejszym rokowniczo niż obraz kliniczny psychozy. Poprawa lub ustąpienie tych zaburzeń, obok braku objawów ubocznych, zwłaszcza pozapiramidowych, zwiększa współpracę pacjentów w procesie leczenia. Wobec tendencji do przewlekłego przebiegu psychoz schizofrenicznych i konieczności długiego leczenia jest to czynnik o podstawowym znaczeniu dla powodzenia terapii. Jak wspomniano we wstępie, nie ma wielu poprawnych metodologicznie badań dotyczących skuteczności i bez-

drug is not refunded. This constitutes a serious problem in view of world-wide recommendations to consider it as a first-line agent because of its wide clinical activity spectrum and low incidence of side-effects, in particular extrapyramidal signs. The latter feature of risperidone and other atypical neuroleptics, is extremely important. Disorders of cognitive function in young patients compromise learning, which is so important at this phase of life. Furthermore, there is a growing body of evidence that disturbed cognitive function is a more important prognostic factor than clinical manifestation of psychosis. Also, improvement or resolution of these disorders, besides lack of adverse effects (particularly extrapyramidal) greatly contributes to a better compliance and cooperation of patients in the treatment process. Faced with chronic course of schizophrenic psychoses and necessity of prolonged treatment, this is of crucial importance for therapeutic success.

As already mentioned, there are only a few methodologically correct studies concerning effectiveness and safety of risperidone in the treatment of schizophrenia in children and adolescents. Studies performed in Poland had an open clinical design. Below, on figure 2, presented the results of one of them, namely a study performed at the Department of Psychiatry of Children and Adolescents in Łódź, Poland, by Rabe-Jabłońska et al.⁽⁹⁾

In the case of schizophrenia, mainly its forms beginning before 18 year of life, of particular importance is

Wskazania <i>Indications</i>	Rejestracja <i>Registration</i>
Psychozy schizofreniczne: <i>Schizophrenic psychoses:</i> objawy pozytywne i negatywne <i>positive and negative symptoms</i> w okresie trwania psychozy <i>in exacerbations</i> zapobieganie nawrotom psychozy <i>prevention of relapses</i>	>15. r.ż. >15 y. >15. r.ż. >15 y.
Tiki (zespół Tourette'a) <i>Tics (Gilles de la Tourette syndrome)</i>	Brak rejestracji <i>Not registered</i>
Całościowe zaburzenia rozwojowe <i>Generalized developmental disorders</i>	>5. r.ż. >5 y.
Zaburzenia zachowania <i>Behavioural disorders</i>	>5. r.ż. >5 y.
Psychozy afektywne <i>Affective psychoses</i>	Brak rejestracji <i>Not registered</i>
Anoreksja? <i>Anorexia?</i>	Brak rejestracji <i>Not registered</i>
Ciężkie zespoły OCD nie reagujące na SSRI <i>Severe obsessive-compulsive syndromes not responding to SSRI</i>	Brak rejestracji <i>Not registered</i>

Tabela 4. Wskazania do stosowania risperidonu w leczeniu dzieci i młodzieży

Table 4. Indications for use of risperidone in the treatment of children and adolescents

pieczeństwa stosowania rysperydonu w leczeniu schizofrenii dzieci i młodzieży. Prowadzone w Polsce, miały charakter badań klinicznych otwartych. Poniżej, na rys. 2, przedstawiono rezultaty jednego z nich, a mianowicie badań prowadzonych w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży w Łodzi przez Rabe-Jabłońską i wsp.⁽⁹⁾

W przypadku schizofrenii, a zwłaszcza jej postaci rozpoczynających się przed 18. rokiem życia, szczególnie znaczenie ma stwierdzony w badaniach pozytywny wpływ atypowych neuroleptyków na funkcje poznawcze^(10,11). Rysperydon był najczęściej badanym lekiem w tym zakresie. Istnieje szereg hipotez tłumaczących to zjawisko, które ilustruje tabela 5.

W leczeniu schizofrenii w psychiatrii dzieci i młodzieży obowiązuje zasada stopniowego i powolnego zwiększania dawki leków, rozpoczynając od najniższej dawki (*start low, go slow*), to jest od 0,5 mg, podwyższając co dzień o kolejne 0,5 mg. U młodzieży nie powinno się przekraczać dawki 6 mg, a w wyjątkowych wypadkach 8 mg. Najczęściej stosuje się rysperydon w dawce 4-6 mg.

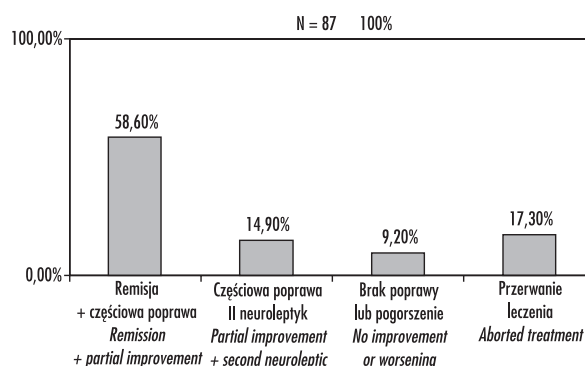
RYSPERYDON W LECZENIU KRÓTKOTERMINOWYM ZABURZEŃ ZACHOWANIA U DZIECI I MŁODZIEŻY

W chwili obecnej istnieje dostatecznie dużo badań dokumentujących skuteczność rysperydonu w leczeniu zaburzeń zachowania, uzasadniających rejestrację leku dla tego schorzenia. Zaburzenia zachowania są dużym problemem społecznym i terapeutycznym, z którym bardzo źle radzą sobie nie tylko rodzice, nauczyciele, ale także psychiatrzy wieku rozwojowego. W zaburzeniach tych buntownicze, agresywne i destrukcyjne wzorce za-

<p>Korzystny wpływ na: <i>Favourable influence on:</i></p> <p>Uwaga <i>Attention span</i></p> <p>Szybkość psychomotoryczną <i>Psychomotor speed</i></p> <p>Wykonanie testów wzrokowo-motorycznych <i>Execution of visual-motor tasks</i></p> <p>Czas reakcji <i>Reaction time</i></p> <p>Sprawność manualną <i>Manual dexterity</i></p> <p>Uczenie ruchowe <i>Motor learning</i></p> <p>Procesy językowe [Borkowska, Rybakowski, 2002] <i>Linguistic processes [Borkowska, Rybakowski, 2002]</i></p>
--

Tabela 5. Wpływ rysperydonu na zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii

Table 5. Influence of risperidone on disturbed cognitive functions in schizophrenia



Rys. 2. Efekty leczenia schizofrenii rysperydonem

Fig. 2. Effects of treatment of schizophrenia using risperidone

favourable influence of atypical neuroleptics on cognitive functions, as shown by several studies^(10,11). Risperidone was the most frequently studied drug in this setting. There are several hypotheses explaining this phenomenon, presented in the table 5.

In the treatment of schizophrenia in children and adolescents, the general rule applies of slow and gradual increase of dose of drugs ("start low, go slow"), beginning by a lowest possible dose, i.e. 0.5 mg and increasing it by daily increments of 0.5 mg. In adolescents, the dose of 6 mg per day should not be exceeded (in exceptional cases 8 mg is acceptable). The commonest daily dose of risperidone is 4-6 mg.

RISPERIDONE IN SHORT-TERM TREATMENT OF BEHAVIOUR DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

At present, there is sufficient body of evidence documenting the effectiveness of risperidone in the treatment of behaviour disorders, justifying registration of this drug for this indication. Behaviour disorders are a significant social and therapeutic problem, poorly dealt with not only by parents and teachers, but also by developmental psychiatrists. In these cases, rebellious, aggressive and destructive patterns of behaviour of a child or a teenager compromise, or even render impossible normal functioning of these patients in family, at school and in peer group. The key problem is usually aggression, less often auto-aggression. Due to a complex and poorly understood aetiology, where in the foreground stand psychosocial factors in a broad meaning, psychopharmacologic intervention is of limited applicability, although at times it is necessary. Risperidone is used mainly in behaviour disorders with aggression in persons with mental retardation, usually mild, as a component of a wider therapeutic plan, besides behavioural interventions, or in cases where aggression was particularly dangerous. Initially, classic neuroleptics, as well as lithium salts, carbamazepine, clonidine have been imple-

chowań dziecka lub nastolatka utrudniają, a czasem wręcz uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie pacjentów w domu rodzinnym, szkole, grupie rówieśniczej. Szczególnym problemem staje się przede wszystkim agresja, rzadziej autoagresja. Ze względu na złożoną, nie do końca poznaną etiologię, w której na plan pierwszy wysuwają się szeroko rozumiane czynniki psychospołeczne, oddziaływania psychofarmakologiczne mają ograniczone wskazania, choć często są konieczne. Risperidon stosowany jest głównie w zaburzeniach zachowania z agresją u osób upośledzonych umysłowo, najczęściej w stopniu lekkim, jako składowa szerszego planu terapeutycznego, obok oddziaływań behawioralnych, lub też w tych przypadkach, kiedy agresja jest zagrażająca. Początkowo pacjentów tych leczono neuroleptykami klasycznymi, obok litu, karbamazepiny, klonidyny, ale objawy uboczne ograniczały ich stosowanie.

Szereg badań⁽¹²⁻¹⁸⁾, a zwłaszcza badanie randomizowane, podwójnie zaślepione z wykorzystaniem placebo Buitelaara i wsp.⁽¹⁵⁾, wskazuje na skuteczność risperidonu w leczeniu stanów nasilonej agresji u młodzieży z granicznym poziomem inteligencji. Co więcej, lek okazał się względnie bezpieczny i dobrze tolerowany, objawy pozapiramidowe prawie nieobecne, a wzrost wagi niewielki. W większości badań autorzy posługiwali się Skalą Nisongera (Nisonger Child Behaviour Rating Form) oraz Skalą Ogólnej Oceny (Clinical Global Impression Scale, CGI). W większości przypadków leczenie risperidonem przyniosło zmiany we wszystkich podskalach Skali Nisongera, to jest w skali zaburzeń problemowych, kompetencji społecznej, przy stosunkowo najmniejszej poprawie w niepewności emocjonalnej.

RYSPERYDON W LECZENIU KRÓTKOTERMINOWYM CAŁOŚCIOWYCH ZABURZEŃ ROZWOJOWYCH

Całościowe zaburzenia rozwoju obejmują przede wszystkim autyzm, zespół Aspergera i zespół Retta. Charakteryzują je, choć w różnym stopniu, nasilone zaburzenia w interakcjach społecznych, zwłaszcza relacjach emocjonalnych z opiekunami, w komunikacji i powtarzające się stereotypowe wzorce zachowań. Najczęstszy jest autyzm wczesnodziecięcy, którego rozpowszechnienie ostatnio wzrasta z przyczyn jeszcze nie do końca poznanych. Podstawowym, niejako osiowym ich objawom, zwłaszcza autyzmowi wczesnodziecięcemu, towarzyszą poważne zaburzenia zachowania, takie jak agresja, autoagresja z tendencją do samouszkodzeń, okresy pobudzenia ruchowego, mniej lub bardziej trwała nadruchliwość oraz nasilone stereotypie. Zagrażają one bezpieczeństwu dziecka oraz sprawiają wiele trudności opiekunom w codziennym życiu, i tak nietłumaczone z powodu podstawowych objawów całościowych zaburzeń rozwojowych, które utrudniają funkcjonowanie dziecka, często uniemożliwiają zabawę, również chodzenie do przedszkola i szkoły.

mented in these cases, although side effects significantly limited their use.

Several studies⁽¹²⁻¹⁸⁾, and particularly a randomized, double blind, placebo-controlled trial by Buitelaar et al.⁽¹⁵⁾, support effectiveness of risperidone in the treatment of states of severe aggression in adolescents with borderline intelligence. Furthermore, the drug proved relatively safe and well tolerated, extrapyramidal symptoms were virtually non-existing and weight increase was low. In most trials, authors used the Nisonger Child Behaviour Rating Scale and the Clinical Global Impression Scale. In most cases, risperidone treatment provided improvement in all subscales of the Nisonger Scale, i.e. problematic disorders and social competence with only moderate improvement in emotional insecurity.

RISPERIDONE IN SHORT-TERM TREATMENT OF GENERALIZED DEVELOPMENT DISORDERS

Generalized development disorders include autism, Asperger syndrome and Rett syndrome. All these entities are characterized, while to a different degree of severity, by disturbed social interactions, mainly emotional contact with parents, disturbed communication and stereotypic behaviour patterns. Among disorders listed above, the most frequent is early-infantile autism. Recently, the incidence thereof is increasing for poorly understood causes. Basic or key symptoms of these disorders, particularly early-infantile autism, are associated with severe behavioural disturbances, like aggression, auto-aggression with a tendency to self-mutilation, periods of motor agitation, more or less permanent hypermotility

Działanie risperidonu na funkcje poznawcze: <i>Effect of risperidone on cognitive function:</i>
Blokowanie receptorów alfa 1 <i>Blocking of alpha 1 receptors</i>
Agonistyczne działanie na receptor serotonergiczny 5HT4 <i>Stimulation of serotonergic receptor 5HT4</i>
Antagonistyczne działanie na receptor 5HT2A i 5HT6 <i>Blocking of 5HT2A and 5HT6 receptors</i>
Potwierdzona większa skuteczność niż placebo w 1.-2. tygodniu leczenia <i>Confirmed greater effectiveness than placebo in 1-2 weeks' treatment</i>
Utrzymywanie się efektów w 4.-6. tygodniu leczenia <i>Maintenance of therapeutic effects after 4-6 weeks of treatment</i>
Utrzymywanie się efektów leczenia po roku <i>Maintenance of therapeutic effects after 1 year</i>
Wpływ na wszystkie podgrupy, objawy i cechy zachowania <i>Influence on all subgroups, symptoms and features of behaviour</i>

Tabela 6. Mechanizm działania risperidonu na funkcje poznawcze

Table 6. Mechanism of action of risperidone in improving cognitive functions

W leczeniu autyzmu wczesnodziecięcego podstawową rolę odgrywają wczesna diagnoza i jak najszybsze wdrożenie całościowych multimodalnych programów terapeutycznych, w skład których wchodzi głównie, choć nie tylko, interwencje behawioralne. W późniejszym okresie życia, obok tych programów terapeutycznych, istotne miejsce w leczeniu i rehabilitacji zajmują programy edukacyjne zmierzające do zapewnienia dziecku możliwości edukacyjnych, chodzenia do przedszkola integracyjnego lub normalnego, później do szkoły.

W programach terapeutycznych czasami uwzględniane jest stosowanie środków psychotropowych po to, aby zmniejszyć nasilenie zaburzeń zachowania: agresji, a zwłaszcza autoagresji, dokuczliwych dla dziecka i jego otoczenia uporczywych stereotypii, pobudzenia psychoruchowego. Badania wskazują, że u 12,2-16,9% osób cierpiących na autyzm stosowane są środki psychotropowe. Początkowo podawano neuroleptyki klasyczne, ale ich objawy uboczne, a głównie pozapiramidowe, sedacja i trudności w funkcjonowaniu poznawczym, znacznie ograniczyły ich stosowanie. Pojawienie się atypowych neuroleptyków stworzyło dużą szansę na zastosowanie ich w leczeniu autyzmu, przede wszystkim ze względu na mniejszą liczbę objawów ubocznych, w tym brak niekorzystnego działania na procesy poznawcze. Wśród tej grupy leków najlepiej przebadanym w zakresie leczenia autyzmu jest rysperydon i on też został zarejestrowany do stosowania w całościowych zaburzeniach rozwojowych powyżej 5. roku życia. Najczęściej przeprowadzano badania kliniczne otwarte, ale są również badania kontrolowane z użyciem placebo⁽¹⁹⁻²³⁾. W największym z dotychczas opublikowanych, w którym liczba dzieci wynosiła 101, wykazano, że rysperydon w średniej dawce 1,8 mg jest skuteczniejszy niż placebo w zmniejszeniu nasilenia agresji, autoagresji z samouszkodzeniami i drażliwości. Odstawienie rysperydonu po 6 miesiącach spowodowało szybki nawrót objawów u większości pacjentów⁽²¹⁾. Wśród objawów ubocznych najważniejszy był przyrost wagi, hiperprolaktynemia i przejściowa sedacja. Objawy pozapiramidowe nie były nasilone, jednak większość autorów wskazuje na koniecz-

and severe stereotypes. These disorders pose a threat to the child's safety and are source of much frustrations in everyday life, which is already made very difficult by basic symptoms of generalized developmental disorders, compromising the child's functioning and usually preventing it normal play with other children and attendance to kindergarten and school.

In the treatment of early-infantile autism, the most important is early diagnosis and as quick as possible implementation of comprehensive, multimodal therapeutic programs, including (but in no way limited to) behavioural interventions. At a later phase of life, besides these therapeutic programs, an important role in treatment and rehabilitation play educational programs aiming at providing the child with educational opportunities, attendance to a normal or integrative kindergarten and later – to school.

Therapeutic programs sometimes encompass also use of psychotropic drugs in order to reduce the severity of behavioural disorders – aggression and particularly auto-aggression, persistent stereotypes, very bothersome for the child and his/her family and psychomotor agitation. Studies demonstrated, that psychotropic drugs are administered in 12.2-16.9% of persons afflicted with autism. Initially, classic neuroleptics have been used, but their side-effects, and particularly extrapyramidal symptoms, excessive sedation and disrupted cognitive functions, greatly limited their application. Introduction of atypical neuroleptics has created a chance to use them in the treatment of autism, mainly because of a far lower incidence of side-effects and lack of unfavourable impact on cognitive processes. Within this group of drugs, risperidone is the drug most extensively tested in the scope of autism treatment. Therefore, it has been registered for treatment of generalized behavioural disorders in children over 5. Most trials have an open clinical design, but there was also one placebo-controlled study⁽¹⁹⁻²³⁾. The largest hitherto published study including 101 children revealed, that risperidone in a mean dose of 1.8 mg is more effective than placebo in reducing the severity of aggression, auto-aggression with self-mutilation and irritability. Discontinuation of risperidone after 6 months' therapy resulted in prompt recurrence of symptoms in most patients⁽²¹⁾. Most serious side-effects included weight increase, hyperprolactinaemia and transient sedation. Extrapyramidal signs were not overly severe; however, most authors emphasize the need for their careful monitoring during prolonged drug administration, as well as levels of glucose, prolactin, lipids and liver function.

It appears that effectiveness of risperidone in the treatment of secondary symptoms of generalized developmental disorders, e.g. aggression and auto-aggression, irritability and psychomotor agitation is undisputed, although it should not be confused with treatment of autism itself, i.e. symptoms of disturbed social interac-

Potwierdzona większa skuteczność niż placebo w 1.-2. tygodniu leczenia <i>Confirmed superior efficacy than placebo after 1-2 weeks of treatment</i>
Utrzymanie się efektów w 4.-6. tygodniu leczenia <i>Maintained therapeutic effect after 4-6 weeks of treatment</i>
Utrzymanie się efektów leczenia po roku <i>Maintained therapeutic effect after 1 year</i>
Wpływ na wszystkie podgrupy, objawy i cechy zachowania <i>Influence on all subgroups, symptoms and behaviour features</i>

Tabela 7. Rysperydon w zaburzeniach zachowania – podsumowanie wyników badań

Table 7. Risperidone in behaviour disorders – research results' summary

ność ich dokładnego monitorowania w trakcie dłuższego przyjmowania leku, podobnie jak poziomu glukozy, prolaktyny, lipidów i funkcji wątroby.

Wydaje się nie budzić wątpliwości skuteczność leczenia rysperydonem dodatkowych objawów całościowych zaburzeń rozwojowych, takich jak agresja i autoagresja, drażliwość, pobudzenie psychoruchowe, jednak nie należy tego mylić z leczeniem autyzmu jako takiego, tj. objawów zaburzeń interakcji społecznych, komunikacji i powtarzających się wzorców stereotypowych zachowań.

RYSPERYDON W LECZENIU JADŁOWSTRĘTU PSYCHICZNEGO

Ostatnio coraz częściej pojawiają się doniesienia, wprawdzie oparte jedynie na doświadczeniu klinicznym, o skuteczności stosowania atypowych neuroleptyków, w tym rysperydonu, w niektórych postaciach jadłowstrętu psychicznego, które można nazwać „prepsychotycznymi”. Obok schizoidalnych cech osobowości, takich jak wycofanie, ograniczenie repertuaru reakcji emocjonalnych, brak więzi z rówieśnikami, występują w tychże postaciach nasilone zaburzenia obrazu ciała, przekonanie, że jedzenie szkodzi, niszczy organizm, jest wręcz trucizną. W tych przypadkach niewielkie dawki rysperydonu, maksymalnie do 2 mg, ułatwiają pacjentkom przybywanie na wadze.

RYSPERYDON W LECZENIU CIĘŻKICH POSTACI ZABURZENIA OBSESYJNO-KOMPULSYJNEGO, OCD

Niektórzy badacze postulują augmentację atypowymi neuroleptykami leczenia ciężkich postaci zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego preparatami z grupy SSRI. Najczęściej stosowane są olanzapina i rysperydon.

tion, communication and recurrent stereotypic behavioural patterns.

RISPERIDONE IN THE TREATMENT OF ANOREXIA NERVOSA

Recently, increasingly frequently there appear reports, while based on clinical experience only, concerning the effectiveness of atypical neuroleptics, including risperidone, in some forms of anorexia nervosa. This relates to forms, which may be defined as “prepsychotic”. In these forms, besides such schizoidal personality features as withdrawal, limited emotional repertoire, lack of bonds with peers, there occur severe distortions of own body image, conviction that food harms, destroys the body or is a frank poison. In such cases, small doses of risperidone not exceeding 2 mg facilitate weight increase.

RISPERIDONE IN THE TREATMENT OF SEVERE FORMS OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISEASE

Some investigators postulate enhancement of treatment of severe forms of OCD by adding atypical neuroleptics of the SSRI group. Most commonly used are olanzapine and risperidone.

SIDE-EFFECTS ASSOCIATED WITH RISPERIDONE TREATMENT

Review of several trials with risperidone in the treatment of children and adolescents enables to list most common side-effects, although various authors report divergent data concerning their incidence. Undoubtedly, the most

Objawy uboczne – 40,2% <i>Side effects</i>	Przerwano leczenie 17,3% <i>Interruption of treatment</i>
Objawy pozapiramidowe <i>Extrapyramidal signs</i>	10,3%
Akatyzyja <i>Acatthisia</i>	8,0%
Przyrost masy ciała <i>Body mass increase</i>	9,2%
Nadmierna senność <i>Somnolence</i>	4,6%
Mlekatok <i>Lactorrhea</i>	4,6%
Niepokój <i>Anxiety</i>	6,9%
Bezsennaś <i>Insomnia</i>	3,4%

Tabela 8. Objawy uboczne leczenia rysperydonem [badania polskie Rabe-Jabłońskiej i wsp.]

Table 8. Side-effects associated with risperidone treatment [Polish data, Rabe-Jabłońska et. al.]

OBJAWY UBOCZNE W TRAKCIE LECZENIA RYSPERYDONEM

Podsumowanie wielu badań nad zastosowaniem rysperydonu w leczeniu dzieci i młodzieży pozwala stworzyć listę najczęściej spotykanych objawów ubocznych, choć autorzy podają różną ich częstość występowania. Niewątpliwie do najczęstszych, a jednocześnie najbardziej kłopotliwych dla pacjentów należy przyrost masy ciała wynoszący średnio około 6 kg, ale podkreślić należy, że nie brano poprawki na normalny, związany z wiekiem wzrost ciężaru ciała. Kolejnymi są hiperprolaktynemia oraz objawy pozapiramidowe, których częstość występowania jest wyraźnie zależna od dawki i wzrasta z większą dawką leku.

Na zakończenie warto wspomnieć o możliwościach neuroprotekcji atypowych neuroleptyków poprzez ich wpływ na neurotrofiny, w tym na tzw. mózgowy czynnik neurotrofowy (BDNF), oraz na neurogenezę. Pojawiające się doniesienia o wpływie klozapiny i stabilizatorów nastroju, zwłaszcza litu, na poziom BDNF w hipokampie pozwalają przypuszczać, że inne neuroleptyki atypowe (w tym rysperydon) mogą mieć podobne działanie. Jednak jest jeszcze dużo za wcześnie na pozytywną ocenę takiej możliwości i konieczne są dalsze badania naukowe w tym zakresie.

PODSUMOWANIE

Część zaburzeń psychicznych dzieci i młodzieży wymaga stosowania leków psychotropowych, w tym leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza atypowych neuroleptyków. Wśród nich rysperydon ma szczególną pozycję z powodu rejestracji dla zaburzeń tego okresu. Jest lekiem niezwykle przydatnym w leczeniu zaburzeń psychicznych okresu rozwojowego ze względu na jego skuteczność i bezpieczeństwo. Nie należy mimo wszystko zapominać, że dużych, poprawnych metodologicznie badań na ten temat jest niezwykle mało. Korzystny profil objawów ubocznych, przy stosowaniu adekwatnej dawki leku, nie powinien jednak zmniejszać naszej ostrożności i wyczulenia na możliwość wystąpienia nieoczekiwanych działań niepożądanych i powikłań.

W psychiatrii dzieci i młodzieży wszystkie leki powinny być stosowane w kontekście rozwojowym, bowiem tylko taki kontekst pozwala na racjonalne działania, przypomina o limitach, a równocześnie celach i zasadach stosowania preparatów, a także ograniczeniach i lukach w naszej dotychczasowej wiedzy. Nakazuje również dążyć do coraz większej perfekcji w wykorzystaniu farmakoterapii dla dobra naszych pacjentów.

Nie można zapomnieć, że w psychiatrii dzieci i młodzieży obowiązuje holistyczny model leczenia, w którym powinno być miejsce dla leków psychotropowych obok psychoterapii indywidualnej, grupowej, socjoterapii,

frequent and the most bothersome for patients is weight increase of about 6 kg (no correction was made for normal, age-related, increase of body mass). Another such side-effect is hyperprolactinaemia and extrapyramidal signs, the incidence thereof being clearly dose-related and increases with greater dose of drug.

Finally, worth mentioning are neuroprotective effects of atypical neuroleptics, stemming from their influence on neurotrophins, including the so-called brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and on neurogenesis. Reports on the influence of clozapine and mood stabilizers, mainly lithium, on the level of BDNF in the hippocampus suggest, that other atypical neuroleptics (including risperidone) may exert a similar effect. However, it is far too early for any positive and reliable assessment of this therapeutic modality and further research in this area is necessary.

SUMMARY

Several mental disorders in children and adolescents require administration of psychotropic drugs, including antipsychotic preparations and mainly atypical neuroleptics. Among them, risperidone occupies a special

Objawy uboczne w badaniach dzieci i młodzieży <i>Side-effects of children and adolescents' researches</i>
Dyspepsja <i>Dyspepsia</i>
Apetyt [^] <i>Appetite[^]</i>
Katar <i>Catarrh</i>
Prolaktyna [^] <i>Prolactin[^]</i>
Waga [^] <i>Weight[^]</i>
Infekcja górnych dróg oddechowych <i>Upper respiratory tract infection</i>
Zapalenie gardła <i>Pharyngitis</i>
Gorączka <i>Fever</i>
Kaszel <i>Cough</i>
Urazy <i>Injuries</i>
[^] – wzrost wartości [^] – <i>value's increase</i>

Tabela 9. Objawy uboczne leczenia rysperydonem – podsumowanie badań amerykańskich
Table 9. Side-effects associated with risperidone treatment – American researches' summary

a zwłaszcza terapii rodzin, aby nasi pacjenci mogli wykorzystać w pełni swój potencjał rozwojowy.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Namysłowska I.: Miejsce leczenia farmakologicznego w terapii dzieci i młodzieży – możliwości i ograniczenia. W: Namysłowska I. (red.): Zaburzenia psychiczne dzieci i młodzieży Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 2000.
2. Bradley C.: The behaviour of children receiving benzedrine. *Am. J. Psychiatry* 1937; 94: 577-585.
3. Rajewski A.: Farmakoterapia dzieci i młodzieży W: Namysłowska I. (red.): Psychiatria dzieci i młodzieży. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
4. Stahl S.M.: Podstawy farmakologii leków przeciwpsychotycznych i normotymicznych. Via Medica, Gdańsk 2004.
5. Armenteros J.L., Whitaker A.H., Welikson M. i wsp.: Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1997; 36: 694-700.
6. Lewis R.: Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms. *Can. J. Psychiatry* 1998; 43: 596-604.
7. Toren P., Laor N., Weizman A.: Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59: 664-656.
8. Smith R.C.: Efficacy of risperidone in reducing positive and negative symptoms in medication – refractory schizophrenia: an open – prospective study. *J. Clin. Psychiatry* 1996; 10: 460-466.
9. Rabe-Jabłońska J., Gmitrowicz A., Dietrich-Muszalska i wsp.: Ocena efektów terapeutycznych i tolerancji leczenia risperidonem pierwszego epizodu schizofrenii u młodzieży. *Psychiatr. Psychol. Klin. Dzieci i Młodzieży* 2001; 1: 130-137.
10. Borkowska A., Rybakowski J.: Czynniki związane z wpływem risperidonu na objawy psychopatologiczne i pamięć operacyjną w schizofrenii. *Psychiatr. Pol.* 2002; 36: 225-233.
11. Mała E.: Risperidone, cognitive functions and paediatric psychiatric case records. *Research Units on Paediatric Psychopharmacology. Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1142-1148.
12. Aman M.G., Buitelaar J., De Smedt G. i wsp.: Pharmacotherapy of disruptive behaviour and item changes on a standardized rating scale: pooled analysis of risperidone effects in children with subaverage IQ. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2005; 15: 220-232.
13. Aman M.G., De Smedt G., Derivan A. i wsp.: Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviours in children with subaverage intelligence. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1337-1346.
14. Bellinhen van M., De Troch C.: Risperidone in the treatment of behavioural disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2001; 11: 5-13.
15. Buitelaar J.K., van der Gaag J., Cohen-Kettenis P., Melman C.T.: A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalised adolescents with subaverage cognitive abilities. *Clin. Psychiatry* 2001; 62: 239-248.
16. DeLeon O.A., Furmaga K.M., Jobe T.H. i wsp.: Risperidone treatment of aggression in mentally handicapped

position due to it being registered for use in this age group. Undoubtedly, it is an extremely useful drug in the treatment of mental disorders of developmental age due to its effectiveness and safety. Nevertheless, we should not forget, that there are only isolated large-scale, methodologically sound clinical trials covering this issue. Favourable side-effect profile at adequate dose should not decrease our carefulness and vigilance as to the possibility of occurrence of unexpected adverse effects and complications.

In the psychiatry of children and adolescents, all drugs should be used in developmental context; this being the only background enabling rational management of these patients, reminds about limitations of treatment, aims and principles of pharmacotherapy, as well as about limitations and gaps in our knowledge. At the same time, this should encourage us to strive for perfection in the use of pharmacotherapy for the good of our patients.

We must also keep in mind, that in psychiatry of children and adolescents, a holistic model of therapy applies, combining psychotropic drugs, individual and group psychotherapy, sociotherapy and, in particular, family-oriented therapy, so as to enable our patients to make full use of their developmental potential.

patients. Paper presented at the American Neuropsychiatric Association Annual Meeting. Orlando 1997.

17. Findling R.L., Aman M.G., Eerdeken M. i wsp.: Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviours and below-average IQ. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 677- 684.
18. Synder R., Turgay A., Aman M. i wsp.: the Risperidone Conduct Study Group: Effects of risperidone on conduct and disruptive behaviour disorders in children with subaverage IQs. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2002; 41: 1026-1036.
19. Huges D.M., Cunningham M., Libretto S.E.: Risperidone in children and adolescents with autistic disorder and aggressive behaviour. *Br. J. Develop. Disabil.* 2002; 48: 113-122.
20. Casaer P., Cronnenberghs J.A., Lagae L., Deboutte D.: Risperidone in the treatment of childhood autistic disorder: an open pilot study. *Acta Neuropsychiatrica* 2002; 14: 242-249.
21. Masi G., Cosenza A., Mjucci M., Brovedani P.: A3-Year Naturalistic Study of 53 preschool children with pervasive developmental disorders treated with risperidone. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 1039-1047.
22. Shea S., Turgay A., Carroll A., Schultz M. i wsp.: Risperidone in the treatment of disruptive behavioural symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Paediatrics* 2004; 114: 634-641.
23. Research Units on Paediatric Psychopharmacology Autism Network: Risperidone in children with autism and serious behavioural problems. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 314-321.