

Sanja Zupanič<sup>1</sup>, Maja Drobnič Radobuljac<sup>2</sup>

## **Obravnavna prve epizode shizofrenije pri otrocih in mladostnikih**

*Managing the First Episode of Schizophrenia in Children and Adolescents*

### **IZVLEČEK**

KLJUČNE BESEDE: shizofrenija z zelo zgodnjim začetkom, shizofrenija z zgodnjim začetkom, diagnostika, zdravljenje, prodrom

Shizofrenija z začetkom v otroški dobi ali dobi mladostništva ima mnogo skupnih značilnosti s shizofrenijo, ki se začne pri odraslih, med drugim genetsko ozadje, simptome bolezni ter diagnostične kriterije. Antipsihotiki in psihosocialni ukrepi predstavljajo osrednje stebre zdravljenja, pri obravnavi bolezni pa je zelo pomemben timski pristop, dober terapevtski odnos in tesno sodelovanje s starši ter drugimi pomembnimi osebami.

### **ABSTRACT**

KEY WORDS: very early-onset schizophrenia, early-onset schizophrenia, diagnostics, treatment, prodrome

Childhood and adolescent-onset schizophrenia shares many common characteristics with adult-onset schizophrenia, including genetic background, disease symptoms and diagnostic criteria. Antipsychotic medications and psychosocial interventions represent the key treatment options. Moreover, team approach, strong therapeutic alliance, close cooperation with parents and other important persons are very important factors for the management of the disease.

<sup>1</sup> Sanja Zupanič, dr. med., Center za mentalno zdravje, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Grablovičeva ulica 44a, 1000 Ljubljana; sanja.zupanic@psih-klinika.si

<sup>2</sup> Doc. dr. Maja Drobnič Radobuljac, dr. med., Center za mentalno zdravje, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Grablovičeva ulica 44a, 1000 Ljubljana

## UVOD

Shizofrenija z zelo zgodnjim začetkom (angl. *very early-onset schizophrenia*, VEOS) se začne pri otrocih, mlajših od 13 let, in je zelo redka bolezen, saj znaša prevalenca manj kot 0,01 %. Za razliko od te oblike je shizofrenija z zgodnjim začetkom (angl. *early-onset schizophrenia*, EOS) precej bolj pogosta. Ta oblika se začne v starosti 13–18 let, s tem da je diagnoza shizofrenije večkrat potrjena kasneje, pogosto po 18. letu starosti (1–3). Diagnostični kriteriji po ameriških klasifikacijah duševnih bolezni (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) iz let 1994 (DSM-4) in 2013 (DSM-5) in Mednarodni statistični klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov (MKB) iz leta 1992 (MKB-10) in 2018 (MKB-11) so pri otrocih in mladostnikih enaki kot pri shizofreniji z začetkom v odrasli dobi (angl. *adult-onset schizophrenia*, AOS), vendar je napoved izida bolezni slabša (1, 4, 5).

Najboljši modeli zdravljenja so multidisciplinarni, pri čemer predstavljajo anti-psihotiki in psihosocialni ukrepi osrednje stebre zdravljenja (1). Po doseženi remisiji akutne psihoze je ključnega pomena povrnitev socialnega funkcioniranja na raven pred izbruhom bolezni in preprečevanje ponovitve. Nadaljnje epizode so namreč povezane z daljšim časom, potrebnim za doseg remisije, poslabšanim psihosocialnim delovanjem in povečanim tveganjem za napredovanje simptomov v kronične (6).

## ZNAČILNOSTI SHIZOFRENIJE Z ZGODNJIM IN ZELO ZGODNJIM ZAČETKOM

Prevalenca VEOS znaša manj kot 0,01 %, od tega se manj kot petina primerov začne pred desetim letom starosti. Analiza funkcioniranja pred pojavom bolezni je pokazala, da je imelo 77,3 % bolnikov z VEOS že leta pred pojavom psihotičnih simptomov hude težave na več področjih, denimo na področju

jezikovnega razvoja, motorike, socialnega funkcioniranja, polovica jih je šlo v šolo kasneje ali so ponavljali razred. Diagnozo shizofrenskega spektra ima 24,7 % staršev otrok z VEOS, za razliko od 11,3 % staršev bolnikov, ki zbolijo v odrasli dobi (2). To kaže na večjo genetsko obremenjenost bolnikov, ki zbolijo mlajši. Tako pri VEOS kot pri AOS gre za mutacije v istem naboru genov, vendar je pri VEOS običajno prisotna večja količina bolezenskih alelov, več je tudi redkih mutacij *de novo* (7). Za VEOS je značilno, da so v 50 % pridružene bolezni z motnjami avtističnega spektra (1). Shizofrenija in avtizem imata prekrivajoče se genetsko ozadje (7).

Klinična slika VEOS in EOS odraža razvojne posebnosti. Pri otrocih je včasih težko ločiti med živim domišljjskim svetom in psihotičnimi doživljanji (8). Bolezen močno prizadane otrokov oz. mladostnikov razvoj, izpolnjevanje razvojnih nalog in doseganje razvojnih mejnikov (1).

Tretjina bolnikov z EOS ima postavljeno še eno ali več psihiatričnih diagnoz, najpogosteje so pridružene motnje avtističnega spektra, zloraba psihoaktivnih snovi ali odvisnost od njih, motnja aktivnosti in pozornosti, posttraumatska stresna motnja in vedenjska motnja. Za EOS je značilen počasen, plazeč razvoj simptomov (1).

Eden najpomembnejših napovednih dejavnikov za nadaljnji potek bolezni je trajanje nezdravljene psihoze. Sistematičen pregled literature kaže, da je trajanje nezdravljene prve psihoze pri mladostnikih bistveno daljše kot pri odraslih (18 mesecev v primerjavi s petimi meseci pri odraslih) (9).

## Prodrom in skupina z visokim tveganjem za razvoj shizofrenije

Pred kliničnim začetkom shizofrenije se pogosto pojavi prodromalna faza, za katero je značilen upad v kognitivnem in socialnem delovanju. Prodrom je težko prepoznati

kot začetek shizofrenije, saj se lahko pojavi več kot deset let pred prvimi psihotičnimi simptomi, simptomi pa so zelo nespecifični (3). Prodrom se začne v nepsihotični obliki in se kaže z depresivnim razpoloženjem, nemirom in strahom, čemur običajno sledijo socialni umik in kognitivne motnje. Temu sledi psihotična faza prodroma, ki jo delimo na fazo nepopolno izraženih pozitivnih simptomov (angl. *attenuated positive symptoms*, ASP) in na fazo kratko potekajočih, omejenih intermitentnih psihotičnih simptomov (angl. *brief limited intermittent psychotic symptoms*, BLIPS). Pri ASP gre za pozitivne simptome, ki še niso zelo intenzivni, prisotni morajo biti vsaj enkrat tedensko: nenavadne miselne vsebine ali blodnjave ideje, sumničavost ali preganjalne ideje, zaznavne anomalije, vsebinska dezorganiziranost. Pri BLIPS gre za nekaj minut do eno uro trajajoče psihotične simptome, ki se pojavijo enkrat mesečno do največ štiri dni v tednu: halucinacije, formalne ali vsebinske motnje mišljenja (8). V skupino oseb, ki imajo zelo visoko tveganje za razvoj shizofrenije (angl. *ultra high risk*, UHR), uvrstimo tiste, ki imajo vsaj dva simptoma ASP ali en simptom BLIPS, imajo poslabšano funkcioniranje (vsaj za 30 točk na lestvici celostne ocene funkcioniranja (angl. *global assessment of functioning*, GAF)) ter dodatne dejavnike tveganja, kot sta shizotipska motnja ali pozitivna družinska anamneza (8). Podobno je zastavljen tudi koncept klinično visokega tveganja za psihozo (angl. *clinical high-risk for psychosis*, CHR-P) (1).

## **CELOSTNA OBRAVNAVA PRVE EPIZODE SHIZOFRENIJE PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI**

Za bolnega otroka, mladostnika in družino so pozitivne prve izkušnje ob psihiatrični obravnavi zelo pomembne, saj pripomorejo k večjemu zaupanju v zdravljenje, boljšemu sodelovanju pri zdravljenju ter boljšemu dolgoročnemu upoštevanju navodil zdra-

vljenja. Kakovostna celostna obravnava ob prvi epizodi shizofrenije ima pomemben vpliv na dolgoročni izid zdravljenja (10).

## **Široko zastavljena diagnostika**

Na podlagi kakovostne diagnostike lahko pripravimo najboljši načrt zdravljenja za posameznega bolnika (11).

## **Anamneza, heteroanamneza, pregled dokumentacije**

S pomočjo splošne in usmerjene anamneze ter heteroanamneze, ki jo podajo starši ali skrbniki, prepoznamo simptome in znake bolezni ter njihovo trajanje (11).

Klinična slika polno razvite psihoze je običajno podobna kot pri odraslih. Pogosto so prisotne halucinacije, blodnje, dezorganizirano ali bizarno vedenje, splitveno čustvovanje, miselne zadrge, opuščanje socialnih odnosov in dotedanjih aktivnosti, poslabšanje šolskih rezultatov in splošnega funkcioniranja (2). Redkeje opazimo katatonijo in sistematizirane blodnje. Ob začetku bolezni običajno pride do kognitivnega upada v smislu motenj pozornosti, spomina in izvršilnih funkcij (12). Pri VEOS so pogosto bolj izraziti negativni simptomi, kar je slab napovedni dejavnik (2).

Posebej smo pozorni na anamnezo morebitnega uživanja psihoaktivnih snovi, travme, razvojno anamnezo, socialno in šolsko funkcioniranje, družinsko anamnezo. Ocenimo samomorilno ogroženost. Včasih že na tej točki povabimo k sodelovanju tudi druge osebe, ki so v stiku z otrokom ali mladostnikom, da dopolnijo naše poznavanje celotne situacije, npr. v obliki šolskega poročila. Pregledati moramo vso dokumentacijo dotedanje obravnave (11, 13). Poizvedeti moramo o družinski anamnezi telesnih bolezni (zlasti debelost, sladkorna bolezen, bolezni srca in žilja, dislipidemija, povišan krvni tlak) zaradi ocene tveganja za razvoj neželenih učinkov uvedenih zdravil (12, 14).

### Telesni pregled in preiskave

Natančen telesni pregled in preiskave opravimo z več nameni. V prvi vrsti želimo izključiti organske vzroke psihoze (glej tabelo 1). Pridobimo podatke, na podlagi katerih bomo izbrali optimalno zdravlilo glede na profil neželenih učinkov. Izhodiščne vrednosti nam bodo kasneje pomagale spremljati morebitne neželene učinke uvedenega zdravila.

Osnovne preiskave, ki jih vsekakor opravimo takoj na začetku obravnave, so (8, 12):

- splošni telesni pregled,
- nevrološki pregled,
- vitalni znaki: telesna temperatura, utrip, arterijski tlak, frekvenca dihanja,
- telesna teža, indeks telesne mase, obseg trebuha,
- EKG,
- krvna slika, elektroliti, testi jetrnega in ledvičnega delovanja, ščitnični hormoni, vrednost prolaktina v plazmi, vrednost krvnega sladkorja in
- toksikološki pregled urina na psihoaktivne substance.

Različne smernice in klinične prakse so glede rutinskega izvajanja nadaljnje diagnostike bolj ali manj velikopotezne. Večina smernic svetuje snemanje elektroencefalograma (EEG) in MRI glave, kar je praksa tudi v Sloveniji (12). Določena patološka odstopanja na MRI in EEG, subakuten potek psihoze (slednji je pri mladostnikih pogost) in neodzivnost na antipsihotično zdravljenje lahko nakazujejo avtoimunske vzroke psihoze (15). V teh primerih opravimo nabor preiskav protiteles proti površinskim strukturam živčnih celic (angl. *anti-neuronal surface antibodies*, ANSA), ki pokriva večino do sedaj znanih protiteles. Protitelesa ANSA so lahko v krvi negativna, zato je v primerih, kjer je verjetnost avtoimunskih vzrokov visoka, treba opraviti tudi lumbarno punkcijo in panel ANSA ponoviti v možgansko-hrbtenjačni tekočini (16).

Ob sumu na presnovne bolezni opravimo še naslednje preiskave: laktat, piruvat, amonijak v serumu, aminokislina v serumu in urinu, organske kisline v urinu, baker v urinu in ceruloplazmin v serumu

**Tabela 1.** Seznam somatskih stanj, ki lahko sprožijo psihotične simptome (12).

Okužbe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• encefalitis, meningitis</li> <li>• sifilis, HIV</li> </ul>
Zastrupitve	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdravila: kortikosteroidi, stimulanji, antiholinergiki</li> <li>• psihoaktivne snovi: amfetamini, marihuana, alkohol, kokain</li> <li>• težke kovine: svinec, živo srebro</li> </ul>
Poškodbe osrednjega živčnega sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• možganski tumorji</li> <li>• prirojene malformacije</li> <li>• poškodbe glave</li> </ul>
Avtoimunske bolezni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• limbični encefalitis</li> <li>• anti-NMDA receptorski encefalitis</li> </ul>
Presnovne bolezni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• endokrinopatije</li> <li>• Wilsonova bolezen</li> </ul>
Nevrodegenerativne bolezni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huntingtonova horea</li> <li>• boleznj kopičenja maščob</li> </ul>
Genetski sindromi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DiGeorgov [22q11] sindrom</li> <li>• Prader-Willijev sindrom</li> </ul>
Drugo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• delirij</li> <li>• epilepsija</li> </ul>

(Wilsonova bolezen), določitev encima aril-sulfataza v levkocitih in sulfatov v urinu (metakromatska levkodistrofija), porfobilinogen (akutna intermitentna porfirija). Genetsko testiranje je indicirano, če opazimo dismorfične ali sindromske značilnosti (8, 12). Psihoza je sicer redek zaplet borelioze, a je v za borelijo endemskih področjih, kot je Slovenija, smiselno preveriti protitelesa proti *Borrelia burgdorferi* (17). V Sloveniji so določena področja obremenjena s svincem in živim srebrom, zastrupitev z obema kovinama se redko kaže tudi s psihozo (18).

Razširjene diagnostike se skupaj z otroškim nevrologom lotimo pri vseh bolnikih z netipično klinično sliko, recimo z naglim in grobim upadom kognitivnih ali motoričnih sposobnosti, žariščnimi nevrološkimi znaki ali delirijem (12).

### Diferencialna diagnoza

Diagnostični kriteriji za shizofrenijo po klasifikacijah DSM-4, DSM-5, MKB-10 in MKB-11 so pri otrocih in mladostnikih enaki kot pri odraslih (1, 4, 5). Po DSM-4 morata miniti dva meseca abstinence od psihoaktivnih snovi, preden lahko zaključimo, da psihoza ni posledica uživanja teh (1).

Ob samem začetku bolezni pogosto težko postavimo pravilno diagnozo (12). Razpoložensko motnjo s psihozo neredko sprva prepoznamo in obravnavamo kot shizofrenijo. Diferencialno diagnostični izziv včasih predstavlja razlikovanje psihotične motnje od avtistične, obsesivno kompulzivne, generalizirane anksiozne motnje, socialne anksioznosti ali nekaterih osebnostnih motenj (1, 8). Večina otrok, ki poroča o halucinacijah, ne doseže kriterijev za shizofrenijo. Običajna otroška doživljanja, ki so posledica bujne domišljije in živih fantazij, si lahko napačno razlagamo kot psihotična (12). Travmatske izkušnje pri otrocih in mladostnikih, zlasti spolna zloraba, pogosto povzročijo psihotične simptome (1).

Pri postavljanju diagnoze nam močno pomaga klinično psihološki pregled, s katerim klinični psiholog veliko bolje razloči in opredeli nekatere specifične simptome ter oceni bolnikovo funkcionalnost na zanj pomembnih področjih (1).

### Načrt zdravljenja in spremljanja

Načrt za farmakološko in psihosocialno zdravljenje mora temeljiti na najboljših obstoječih dokazih ter upoštevati individualne značilnosti bolnika in družine. S pomočjo psihoedukacije in pogovora o vseh fazah zdravljenja moramo bolnika in družino ustrezno pripraviti na zdravljenje in skušati izbrati zdravilo s strinjanjem z obojimi (11).

### Zdravljenje z zdravili

Glavno vlogo pri zdravljenju psihoze imajo antipsihotiki. Večina smernic priporoča zdravljenje z enim antipsihotikom druge generacije (10).

### Izbor antipsihotika

Mrežna metaanaliza 12 raziskav, v katerih je skupaj sodelovalo 2.158 bolnikov z diagnozo shizofrenskega spektra, starih 8–19 let (povprečna starost 15,3 leta), je primerjala učinkovitost in varnost osmih različnih antipsihotikov: risperidona, aripiprazola, olanzapina, paliperidona, kvetiapina, ziprazidona, asenapina in molindona. Povprečno zdravljenje je trajalo sedem tednov. Učinkovitost vseh antipsihotikov se je izkazala za zelo podobno. Le učinkovitost ziprazidona je bila v vseh kategorijah (izboljšanje pozitivnih, negativnih simptomov in funkcioniranja) nižja od ostalih antipsihotikov, zato ziprazidon odsvetujejo za zdravljenje shizofrenije pri mlajših od 18 let. Pri AOS veljajo za najbolj učinkovite antipsihotike risperidon, olanzapin in amisulprid, medtem ko je metaanaliza na populaciji, mlajši od 19 let, pokazala največjo učinkovitost olanzapina in kvetiapina. Podatki zaradi majhnih

vzorcev niso povsem zanesljivi, zato potrebujemo še nadaljnje raziskave (19).

Tudi antipsihotiki prve generacije so se izkazali kot učinkoviti pri zdravljenju EOS in VEOS. Zaradi pogostih neželenih učinkov (70 % otrok in mladostnikov s shizofrenijo ima ob haloperidolu izrazito ekstrapiramidno simptomatiko) so danes zdravila prvega izbora iz skupine druge generacije (2). Prav tako so drugi uspešnejši kot prvi tudi pri preprečevanju ponovitve (20).

Učinkovitost antipsihotikov je zelo primerljiva, zato je pri izboru antipsihotika zelo pomemben profil neželenih učinkov. Odrasli bolniki s prvo psihozo so nagnjeni k več neželenim učinkom antipsihotikov kot bolniki po nekaj letih trajanja bolezni, populacija otrok pa je še zlasti občutljiva na njihov pojav (10, 19). Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so ekstrapiramidna simptomatika, porast telesne teže, zaspanost in hiperprolaktinemija. Zaradi kratkega trajanja večine raziskav imamo malo podatkov o dolgoročnih neželenih učinkih zdravil, kot je razvoj sladkorne bolezni ali tardivne diskinezije (21).

Raziskave pri mlajših od 19 let so pokazale, da na porast telesne teže izrazito vpliva olanzapin, manj risperidon in kvetiapin, najbolj ugodna pa sta aripiprazol in ziprazidon (19). Zaradi vpliva na telesno težo nekatere smernice odsvetujejo ali prepovedujejo predpisovanje olanzapina kot antipsihotika prvega izbora pri prvi psihozi (10). Risperidon in paliperidon sta znana povzročitelja hiperprolaktinemije v vseh starostnih obdobjih. Olanzapin pri odraslih redko povzroča hiperprolaktinemijo, medtem ko je pri otrocih in mladostnikih to pogostejši neželeni učinek (19). Z mrežno metaanalizo raziskav pri otrocih in mladostnikih so ugotovili, da je aripiprazol najmanj tvegan za porast prolaktina. Najmanj ekstrapiramidne simptomatike v tej populaciji povzročajo olanzapin, kvetiapin in azenapin. Izmed osmih antipsihotikov je samo kvetiapin povzročal porast trigliceridov.

Pogostost zaspanosti, nespečnosti, neželenih učinkov na splošno ter resnih neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih se ni pomembno razlikovala med posameznimi antipsihotiki. Pagsberg in sodelavci so na podlagi mrežne metaanalize zaključili, da kažeta aripiprazol in kvetiapin pri otrocih in mladostnikih najboljšo prenosljivost, vendar sta še vedno povezana s pomembnimi neželenimi učinki (19).

Metaanaliza 55 raziskav na populaciji otrok je pokazala, da od devetih antipsihotikov (haloperidol, risperidon, paliperidon, kvetiapin, olanzapin, ziprazidon, aripiprazol, molindon, pimozyd) noben ne poveča incidence patološkega podaljšanja dobe QTc pri telesno zdravih otrocih in mladostnikih. Od vseh imata risperidon in ziprazidon še največji vpliv na podaljšanje dobe QTc, medtem ko jo aripiprazol nekoliko skrajša (22).

Smernice NICE (National Institute for Care and Health Excellence) za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih svetujejo, naj pri izboru antipsihotika upoštevamo veliko verjetnost bistvenega porasta telesne teže pri olanzapinu, o čemer pred morebitno uvedbo olanzapina obvezno govorimo tudi z bolnikom in starši (13).

Tabela 2 prikazuje, kateri antipsihotiki so v Sloveniji registrirani za rabo pri mladoletnih bolnikih. Posebej za zdravljenje shizofrenije v tej populaciji so registrirani haloperidol, sulpirid, paliperidon in aripiprazol. Zaradi posebnosti v postopku registracije zdravil moramo v Sloveniji pogosto predpisovati zdravila izven uradnih, ozkih indikacij za zdravljenje (risperidon je, denimo, registriran le za vedenjske motnje) (23).

Potrebujemo več raziskav, ki bodo spremljale dolgoročno učinkovitost in neželene učinke zdravil pri otrocih in mladostnikih, tudi nekatere za to populacijo specifične kategorije, kot je vpliv na kognitivni razvoj, spolno dozorevanje in kostno gostoto (21).

**Tabela 2.** Antipsihotiki, registrirani za uporabo pri otrocih in mladostnikih v Sloveniji (23).

<b>Antipsihotik</b>	<b>Starost in indikacije, za katere je registrirano zdravilo v Sloveniji</b>	<b>Največji dnevni odmerek</b>
Aripiprazol	Shizofrenija od 15. leta naprej, bipolarna motnja (manične epizode) od 13. leta naprej.	30 mg Pri bipolarni motnji trajanje zdravljenja največ 12 tednov.
Haloperidol	Shizofrenija, vedenjske motnje s psihotičnimi simptomi, vedenjske motnje brez psihoz in tiki od 3. leta naprej.	Shizofrenija: do 0,15 mg/kg telesne teže/24 ur. Vedenjske motnje, tiki: do 0,075 mg/kg telesne teže/24 ur, pri zelo izraziti psihozi se lahko odmerek poveča.
Paliperidon	Shizofrenija od 15. leta naprej.	Telesna teža < 51 kg: 6 mg Telesna teža ≥ 51 kg: 12 mg
Risperidon	Vedenjske motnje od 5. leta naprej.	Telesna teža ≥ 50 kg: 1,5 mg Telesna teža < 50 kg: 0,75 mg
Sulpirid	Depresivna epizoda, mešana anksiozna in depresivna motnja, somatiformna avtonomna disfunkcija, shizofrenija od 14. leta naprej.	10 mg/kg telesne teže/24 ur v 2-3 deljenih odmerkih.
Ziprazidon	Bipolarna motnja (manične in mešane epizode) od 10. leta naprej.	Telesna teža < 45 kg: 80 mg Telesna teža ≥ 45 kg: 160 mg

### Privolitev k zdravljenju

Privolitev otroka in staršev je treba zabeležiti pred uvedbo zdravljenja z zdravili ter ob vseh pomembnih spremembah, kot je uvedba novega zdravila, pojav neželenih učinkov, prehod v vzdrževalno fazo in fazo opuščanja zdravila. Pristanek na zdravljenje je proces in ne enkratni dogodek. Temelji na zaupanju in kakovostnem terapevtskem odnosu. Pogovoriti se moramo tudi o na videz nepomembnih praktičnih platih jemanja zdravil – denimo, otrok težko pogoltno tableto, najstnika skrbi, kako bo zdravilo vzel pred vrstniki na šolskem izletu ali med poukom, ipd. Bolnika in družino moramo opozoriti na pojav možnih neželenih učinkov. Zagotovilo otroškega in mladostniškega psihiatra, da bo zdravilo ukinil, če ne bo dovolj učinkovito ali če se bodo pojavili nesprijemljivi neželeni učinki, običajno bolnika in starše pomiri (11).

### Prilagajanje odmerka, spremljanje učinkovitosti, morebitna menjava antipsihotika

Klinične smernice NICE za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih priporočajo zdravljenje s prvim antipsihotikom v optimalnem odmerku štiri do šest tednov, preden se v primeru neučinkovitosti odločimo za menjavo zdravila (13). Večina smernic o zdravljenju prve epizode shizofrenije pri odraslih prav tako svetuje štiritredensko začetno zdravljenje s prvim antipsihotikom. Glede na to, da po navadi pride do opaznega učinka že v prvih dveh tednih zdravljenja, nekatere novejšie smernice za odrasle svetujejo krajše, dvotedensko obdobje, po katerem v primeru popolne odsotnosti odziva zamenjamo antipsihotik (10). Učinkovitost zdravljenja najbolje spremljamo s pomočjo standardiziranih orodij, kot sta Lestvica pozitivnih in negativnih sindromov (angl. *positive and negative syndrome scale*, PANSS) in Kratka psihiatrična ocenjevalna lestvica (angl. *brief psychiatric rating scale*, BPRS) (2).

Antipsihotik zamenjamo tudi v primeru pojava nesprejemljivih neželenih učinkov, ki jih ne uspemo zadovoljivo ublažiti z nižanjem odmerka ali s pomočjo dodatnega zdravljenja (10).

### Spremljanje in preprečevanje neželenih učinkov zdravil

Otroci in mladostniki so ob zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki izpostavljeni velikemu tveganju za pridobitev telesne teže, na daljši rok pa razvoju presnovnih bolezni ter bolezni srca in žilja. Raziskava, v katero so bili vključeni bolniki, ki so prvič prejeli antipsihotik (N = 272, starost 4–19 let), je ugotovila pomemben porast telesne teže v 12 tednih zdravljenja, bolniki so povprečno pridobili: 4,4 kg ob aripiprazolu, 5,3 kg ob risperidonu, 6,1 kg ob kvetiapinu in 8,5 kg ob olanzapinu. Kontrolna skupina brez antipsihotičnega zdravljenja

je v tem obdobju pridobila 0,2 kg. V isti raziskavi samo aripiprazol ni povzročil pomembnega porasta ravni holesterola ali trigliceridov (12).

Spremljamo tudi pojav ekstrapiramidne simptomatike, lahko si pomagamo s standardiziranimi lestvicami, kot so npr. AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale), SAS (Simpson Angus Scale), ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale), BARS (Barnes Akathisia Rating Scale). Če je bolnik v akutni fazi prejemal antiparkinsonike, moramo v primeru nižanja odmerka antipsihotika ponovno oceniti, ali so antiparkinsoniki še potrebni (12).

Možni neželeni učinki vključujejo še zaspanost, ortostatsko hipotenzijo, motnjo spolnega delovanja, hiperprolaktinemijo, povišane vrednosti jetrnih transaminaz, steatohepatitis, spremembe v EKG (tudi podaljšanje dobe QTc) in nenadno smrt

**Tabela 3.** Označena polja nam povedo, katere preiskave so indicirane med zdravljenjem z atipičnimi antipsihotiki (2, 13, 14, 22). AP – antipsihotik, ITM – indeks telesne mase, HbA<sub>1c</sub> – glikirani hemoglobin.

	Pred uvedbo AP	Vsak teden prvih 6 tednov	Po 12 tednih	Vsakih 6 mesecev	Stalno, zlasti v fazi uvajanja
Telesna teža in ITM	X	X	X	X	
Telesna višina	X		X	X	
Obseg trebuha	X		X	X	
Srčna frekvenca	X		X	X	
Arterijski krvni tlak	X		X	X	
Glukoza na tešče	X		X	X	
HbA <sub>1c</sub>	X		X	X	
Lipidogram	X		X	X	
Raven prolaktina	X		X	X	
Ekstrapiramidna simptomatika	X	X	X	X	X
EKG	X				
Preveriti učinkovitost	X	X	X	X	X
Preveriti neželene učinke	X	X	X	X	X
Preveriti upoštevanje pravil zdravljenja	X	X	X	X	X
Zdrav življenjski slog	X	X	X	X	X



(v populaciji otrok je to sicer izjemno redko) (12).

Pri bolnikih, ki jih zdravimo z atipičnimi antipsihotiki, moramo spremljati številne vrednosti (glej tabelo 3).

Vse bolnike moramo spodbujati k zdravemu življenjskemu slogu, vključno z opuščanjem (ali ne pričetjem) kajenja, uravnoteženo prehrano in redno telesno aktivnostjo. Če kljub temu pride do zaskrbljujočega porasta telesne teže ali znakov presnovnega sindroma, zamenjamo antipsihotik ali uvedemo zdravila, ki blažijo presnovne zaplete (npr. metformin) oz. napotimo bolnika k ustreznemu specialistu za uvedbo specifičnega zdravljenja (12).

### **Uporaba dodatnih zdravil**

O rabi posameznih zdravil pri otrocih in mladostnikih obstaja relativno veliko podatkov, o kombinaciji več psihotropnih zdravil pa so podatki bolj skopi, zato moramo imeti za uporabo kombinacije zdravil zelo jasne razloge (1). V klinični praksi je pogosta raba antiparkinsonikov (npr. biperiden) za blaženje ekstrapiramidne simptomatike. Benzodiazepini se pogosto uporabljajo v začetni fazi zdravljenja akutne psihoze za lajšanje anksioznosti, nespečnosti ali ob pojavu akatizije (12). Razen v prehodni fazi, ko uvajamo nov antipsihotik, kombinacija dveh ali več antipsihotikov ni smiselna, saj ni dokazov o učinkovitosti veččimernega antipsihotičnega zdravljenja (1). V primeru hiperprolaktinemije lahko nizek odmerek aripiprazola, ki ga dodamo osnovnemu antipsihotiku, zniža raven prolaktina (24). Pri agresiji ali nihanju razpoloženja v klinični praksi včasih dodamo stabilizatorje razpoloženja, pri depresivnih simptomih, ki jih pogosto težko ločimo od negativnih, pa antidepressiv (12).

### **Na zdravljenje neodzivna shizofrenija in klozapin**

O na zdravljenje neodzivni shizofreniji govorimo po neuspešnem zdravljenju z dvema

različnima antipsihotikoma v dovolj velikem odmerku in dovolj časa (12). Pri odrasli populaciji naj bi bil eden od preizkušanih antipsihotikov risperidon, olanzapin ali amisulprid. Preden uvedemo klozapin, ki je splošno priporočen za zdravljenje neodzivne shizofrenije, je treba ponovno oceniti diagnostični proces, ponovno izključiti zlorabo psihoaktivnih snovi ter se prepričati o upoštevanju pravil zdravljenja (10). Na tej točki je smiselno preveriti raven antipsihotika v plazmi, saj so raziskave pokazale, da ima 35 % odraslih bolnikov z neodzivno shizofrenijo subterapevtske plazemske ravni antipsihotika, bodisi zaradi slabega upoštevanja pravil zdravljenja ali farmakokinetičnih dejavnikov (genetsko pogojena hitra presnova, sproženje encimov s strani drugih zdravil ali kajenja) (25). V Sloveniji so te preiskave možne na Inštitutu za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

Klozapinu je bila dokazana večja učinkovitost od drugih antipsihotikov, vendar je zaradi možnih resnih neželenih učinkov rezerviran za bolnike, ki niso odgovorili na zdravljenje z antipsihotiki prvega izbora. Pomembno je sistematično spremljanje neželenih učinkov, s poudarkom na kontroli krvne slike zaradi tveganja za agranulocitozo (12). Klozapinu lahko za ojačanje učinka dodamo dodatni antipsihotik ali lamotrigin. Če bolnik ne odgovori na te kombinacije, je v literaturi zelo malo podatkov o nadaljnjih farmakoterapevtskih možnostih (10).

### **Psihosocialno zdravljenje**

Z različnimi psihosocialnimi pristopi dosežemo različne cilje, v ospredju je izboljšanje delovanja in kakovosti življenja ter preprečevanje ponovitve bolezni. Potreben je timski pristop – sestava tima je odvisna od potreb posameznega bolnika in njegove družine. Tim poleg otroškega in mladostniškega psihiatra običajno vključuje kliničnega psihologa, specialnega pedagoga in učitelje bolnišnične šole, socialnega delavca, delovnega terapevta in družinskega

terapevta. Ožji strokovni tim poskrbi tudi za vzpostavitev širše mreže pomoči, ki bo bolniku na voljo po zaključku bolnišničnega zdravljenja. Pedagoški delavci so v stiku z bolnikovo šolo, včasih je zaradi bolezni potrebno tudi prešolanje. Socialni delavec je v stiku s pristojnim Centrom za socialno delo, v kolikor je potrebno, spodbudi nudeenje pomoči družini ali iskanje namestitve za otroka oz. mladostnika izven družine (12).

S kakovostnim psihoizobraževanjem bolnika in družine izboljšamo razumevanje bolezni, sodelovanje pri zdravljenju in pomagamo razviti strategije, s katerimi svojci prepoznajo bolnikove simptome in se ustrezno odzovejo nanje (1, 12). Osrednji cilji vedenjsko-kognitivne terapije so obvladovanje (rezidualnih) pozitivnih simptomov, tesnobe, uravnavanje notranjega dialoga in čustev, krepitev uvida (1, 2). Z učenjem socialnih veščin želimo omiliti negativne simptome. Kognitivni treningi izboljšajo kognitivno in splošno delovanje bolnika. Ukrepi, s katerimi naslovimo pridružene bolezni, kot je zloraba psihoaktivnih snovi, zmanjšajo možnost ponovitve in izboljšajo funkcioniranje (12). Vključiti moramo vso razpoložljivo podporo za doseganje ponovne integracije. Bolnika spodbujamo k vrnitvi v šolo, saj je to manjši stres v primerjavi z morebitnim kasnejšim pomanjkanjem izobrazbe, poklica ali brezposelnostjo. Pomembna naloga otroškega in mladostniškega psihiatra je, da s pomočjo celotnega tima usmerja izobraževalni proces (1). Sicer redke raziskave psihosocialnih pristopov pri EOS so potrdile, da imajo bolniki eno leto po njihovem izvajanju manj ponovnih sprejemov v bolnišnico in boljše kognitivno delovanje kot bolniki, ki psihosocialnih ukrepov niso deležni (12).

Smernice za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih NICE svetujejo vsaj deset srečanj z bolnikovo družino v 3–12 mesecih po izbruhu bolezni, na srečanjih je zaželena tudi prisotnost bolnika. Bolniku po smernicah NICE pripada vsaj 16

individualnih obravnav v okviru vedenjsko-kognitivne terapije (13).

### **Dolžina zdravljenja in spremljanja po prvi epizodi**

Redno jemanje antipsihotikov je ključno za preprečevanje ponovnega izbruha psihoze. Mnoge raziskave pri mladih odraslih ugotavljajo, da je že zgodaj v poteku bolezni smiselna uvedba injekcij z dolgodelujočim atipičnim antipsihotikom s podaljšanim sproščanjem, saj se z njihovo pomočjo bistveno izboljša sodelovanje pri zdravljenju, zmanjša število ponovitev bolezni in izboljša dolgoročna prognoza. Pri otrocih in mladostnikih je teh raziskav še zelo malo (6, 20).

Približno 20% ljudi z diagnozo shizofrenije po prvi epizodi nikoli ne doživi ponovitve bolezni. Zato je zelo pomembno vprašanje, kako dolgo po prvi epizodi je potrebno vzdrževalno zdravljenje z antipsihotikom. Večina smernic pri odraslih svetuje eno- do dvoletno redno jemanje antipsihotika od dosega remisije dalje, nekatere smernice pa do petletno (10).

Smernice NICE za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih svetujejo, naj opozorimo bolnika in starše, da je tveganje za ponovitev veliko, če jemanje antipsihotika opusti prej kot v enem do dveh letih po prvi epizodi. Predlagajo, naj enkrat letno pretehtamo koristi in neželene učinke jemanja antipsihotika, po opustitvi zdravila pa bolnika natančno spremljamo še vsaj dve leti, pri čemer smo zlasti pozorni na simptome ponovne psihoze (13).

Smernice AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry) za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih ne opredelijo, koliko časa po prvi epizodi je smiselno vzdrževalno zdravljenje z antipsihotikom, opozarjajo pa, da je opustitev antipsihotika možna le pri majhnem številu otrok in mladostnikov s shizofrenijo. Zato v primeru opustitve antipsihotika svetujejo dolgotrajno redno psihiatrično spremljanje (12).

Dolgoročno boljšo prognozo in manj možnosti za ponovitev po prvi epizodi imajo bolniki z akutnim nastopom simptomov, dobrim funkcioniranjem pred boleznijo, visokim inteligenčnim količnikom (angl. *intelligence quotient*, IQ), pretežno pozitivnimi simptomi in hitrim odzivom na antipsihotično zdravljenje. Tudi pri teh bolnikih je po dosegu remisije potrebno vsaj enoletno zdravljenje z antipsihotikom (2). Idealno je, če nadaljujemo z antipsihotikom, ki je bil uspešen v akutni fazi, in sicer z najnižjim odmerkom, ki je učinkoval v akutni fazi (10). Odmerek znižamo v primeru neželenih učinkov, ob čemer moramo biti zelo pozorni na morebitno poslabšanje simptomov shizofrenije (2). Redno psihiatrično spremljanje je smiselno vsaj pet let po prvi epizodi (10).

### Opuščanje antipsihotika

Opuščanje antipsihotika po vsaj enem do dveh letih brez simptomov mora biti počasno in nadzorovano. Svetuje se nižanje odmerka za eno četrtno začetnega odmerka na mesec. Obiski pri otroškem in mladostniškem psihiatru morajo biti v tem obdobju pogostejši, v opazovanje morebitnega poslabšanja simptomov shizofrenije pa vključeni tudi starši. V primeru poslabšanja je treba nemudoma dvigniti odmerek antipsihotika. Bolnikom, pri katerih psihotični simptomi vztrajajo in niso dosegli polne remisije bolezni, antipsihotika ne ukinjamo (2).

### Obravnavna skupine z visokim tveganjem za psihozo

Pri raziskovanju UHR oz. CHR-P se srečujemo z različnimi definicijami UHR in CHR-P, veliko heterogenostjo skupin bolnikov in različno opredelitvijo konverzije (od okrepitev simptomov do izpolnitve kriterijev za diagnozo shizofrenije). Raziskovanje otežujejo tudi številne dodatne diagnoze pri teh bolnikih (47 % depresivna epizoda, 13 % generalizirana anksiozna motnja, 13 % socialna fobija, 9 % obsesivno-kompulzi-

vna motnja itd.) (1, 26). Pravo epizodo psihoze naj bi doživelo 7,4–64 % posameznikov iz UHR- in CHR-skupin, večina v prvih dveh letih (1, 27). Pri tem novejša raziskava ugotavljajo bistveno nižje stopnje konverzije kot starejše, kar vzbuja številne kritike, da imajo UHR- oz. CHR-kriteriji previsoko lažno pozitivno stopnjo, kar posledično vodi v nepotrebno zdravljenje, strah in stigmatizacijo (26, 27). Psihotični in njim podobni simptomi so tudi v splošni populaciji zelo pogosti. Kar 43 % od 1.020 ameriških dodiplomskih študentov je na vprašalniku o prodromu psihoze doseglo vrednost za psihosocialne ukrepe (1).

Za zdaj so za odločitve o obravnavi teh bolnikov potrebne nadaljnje raziskave. Trenutno velja, da jih spremljamo, izvajamo psihoizobraževanje in vedenjsko-kognitivno terapijo. Antipsihotikov se v tej fazi morebitne bolezni ne poslužujemo. Določene raziskave so pokazale pozitiven učinek  $\omega$ -3 maščobnih kislin pri teh bolnikih kot tudi pri bolnikih s shizofrenijo. Pri prvih se je zmanjšala stopnja konverzij v psihozo in izboljšalo splošno funkcioniranje (12).

### ZAKLJUČEK

Obravnavna otrok in mladostnikov s shizofrenijo zahteva timski pristop, natančno diagnostiko, skrbno načrtovanje zdravljenja ter redno spremljanje tako učinkovitosti zdravljenja, psihosocialnega funkcioniranja kot tudi morebitnih neželenih učinkov. V obravnavo morajo biti vključeni starši, skrbniki oz. drugi pomembni bližnji. Dolgoročno sta pomembna prognostična dejavnika čas nezdravljene psihoze ter število ponovitev. Prva psihoza pri otrocih in mladostnikih je v povprečju neprepoznana in nezdravljena bistveno dlje kot pri odraslih, kar je pomemben podatek zlasti za zdravnike na primarni ravni. Novejša raziskava ugotavljajo bistveno nižje stopnje konverzije v psihozo iz UHR-/CHR-skupin, kot so ugotavljale starejše raziskave, kar vzbuja številne kritike o konceptu UHR in CHR.

**LITERATURA**

1. Chan V. Schizophrenia and psychosis: diagnosis, current research trends, and model treatment approaches with implications for transitional age youth. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2017; 26 (2): 341–66.
2. Masi G, Liboni F. Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy. *Drugs*. 2011; 71 (2): 179–208.
3. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim* [internet]. 2015 [citirano 2018 Dec 28]. Dosegljivo na: <https://www.nature.com/articles/nrdp201567>
4. WHO. ICD-10 Version: 2016 [internet]. WHO; 2016 [citirano 2018 Dec 28]. Dosegljivo na: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
5. Gaebel W. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr Bull*. 2012; 38 (5): 895–8.
6. Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2014; 29 (Suppl 2): 1409–13.
7. Asarnow RF, Forsyth JK. Genetics of childhood-onset schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2013; 22 (4): 675–87.
8. Gregorič Kumperščak H. Shizofrenija z zgodnjim začetkom. *Zdrav Vestn*. 2013; 82 (6): 402–9.
9. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, et al. Clinical characteristics and predictors of outcome of schizophrenia-spectrum psychosis in children and adolescents: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016; 26 (5): 410–27.
10. Keating D, McWilliams S, Schneider I, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open* [internet]. 2017 [citirano 2018 Dec 28]; 7: e013881. Dosegljivo na: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/1/e013881.long>
11. Walkup J. Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48 (9): 961–73.
12. McClellan J, Stock S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013; 52 (9): 976–90.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management [internet]. NICE; 2013 [citirano 2018 Dec 28]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155>
14. Findling RL, Drury SS, Jensen PS, et al. Practice parameter for the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents. *Acad Psychiatry* [internet]. 2012 [citirano 2018 Dec 28]. Dosegljivo na: [https://www.aacap.org/App\\_Themes/AACAP/docs/practice\\_parameters/Atypical\\_Antipsychotic\\_Medications\\_Web.pdf](https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf)
15. Lee SK, Lee ST. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res*. 2016; 6 (2): 45–50.
16. Rojc B. Avtoimuni encefalitis, povzročeni s protitelesi proti membranskim in sinaptičnim antigenom. *Zdr Vestn*. 2017; 86: 75–85.
17. Kogoj A, Dordević L. Psihiatrične manifestacije pri lymfski boreliozii. *Med Razgl*. 1996; 35 (5): 257–64.
18. Jamšek M, Šarc L. Diagnostika in zdravljenje zastrupitev s kovinami. *Med Razgl*. 2009; 48: 101–13.
19. Pagsberg AK, Tarp S, Glinborg D, et al. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 56 (3): 191–202.
20. Stevens GL, Dawson G, Zummo J. Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2016; 10 (5): 365–77.
21. Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, et al. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26 (2): 219–30.
22. Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A, et al. Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015; 54 (1): 25–36.
23. Tršinar M, Drobnič Radobuljac M. Predpisovanje psihotropnih zdravil v otroški in mladostniški psihiatriji. *Med Razgl*. 2018; 57 (2): 253–61.
24. Sá Esteves P, Mota D, Cerejeira J, et al. Low doses of adjunctive aripiprazole as treatment for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a literature review. Abstracts of the 23rd European Congress of Psychiatry; 2015 Mar 28–31; Vienna, Austria. Issy-les-Moulineaux (France): Elsevier Masson SAS; c2015. p. 393–9.

25. McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2018; 137 (1): 39–46.
26. van Os J, Guloksuz S. A critique of the »ultra-high risk« and »transition« paradigm. *World Psychiatry.* 2017; 16 (2): 200–6.
27. Simon AE, Velthorst E, Nieman DH, et al. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: a systematic review. *Schizophr Res.* 2011; 132 (1): 8–17.

Prispelo 26. 1. 2019