

ΑΡΧΕΣ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΨΥΧΟΤΡΟΠΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΕΦΗΒΟΥΣ

Έκδοση 2019

Boris Lorberg, Chiara Davico, Dmytro Martsenkovskiy &
Benedetto Vitiello

Έκδοση στα Ελληνικά

Επιμέλεια: Κωνσταντίνος Κώτσης

Μετάφραση: Φλώρα Γ. Αστεριάδου, Βάϊος Α. Νταφούλης

Με την υποστήριξη της Π.Ε.Ε. - Ενω.Ψυ.Π.Ε.



Boris Lorberg MD, MBA

Assistant Professor of
Psychiatry and Pediatrics,
University of Massachusetts
Medical School, Worcester,
MA, USA

Conflict of interest: none
reported.

Chiara Davico MD

Child and Adolescent
Neuropsychiatry, University
of Turin, Regina Margherita
Children's Hospital, Italy

Conflict of interest: none
reported.

Η δημοσίευση αυτή απευθύνεται σε επαγγελματίες οι οποίοι εκπαιδεύονται ή ασκούνται στο χώρο της ψυχικής υγείας και όχι στο ευρύ κοινό. Εκφράζονται οι απόψεις των συντακτών οι οποίες δεν αντιπροσωπεύουν απαραίτητα τις απόψεις του εκδότη ή της [IACAPAP](#). Η παρούσα δημοσίευση έχει ως στόχο να περιγράψει τις βέλτιστες θεραπείες και πρακτικές οι οποίες βασίζονται στην επιστημονική τεκμηρίωση η οποία είναι διαθέσιμη κατά τη συγγραφή, όπως αυτή έχει αξιολογηθεί από τους συγγραφείς και δύναται να αλλάξει ως αποτέλεσμα νέας έρευνας. Οι αναγνώστες, χρειάζεται να εφαρμόζουν αυτές τις γνώσεις, σύμφωνα με τις οδηγίες και τους νόμους της χώρας στην οποία ασκούν το επάγγελμά τους. Ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να μην είναι διαθέσιμα σε κάποιες χώρες και οι αναγνώστες θα πρέπει να συμβουλευτούν τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων για συγκεκριμένες πληροφορίες, καθώς δεν αναφέρονται όλες οι δοσολογίες και οι παρενέργειες. Υπάρχουν οργανώσεις, δημοσιεύσεις και ιστοσελίδες οι οποίες αναφέρονται ή συνδέονται (με τα άρθρα) προκειμένου είτε να διευκρινίσουν κάποια θέματα είτε να αποτελέσουν πηγή περαιτέρω πληροφόρησης. Αυτό δεν συνεπάγεται ότι οι συγγραφείς, ο εκδότης ή η [IACAPAP](#), εγκρίνουν το περιεχόμενό τους ή τις συστάσεις τους οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται από τον αναγνώστη. Ιστότοποι δύναται να αλλάξουν ή να σταματήσουν να υφίστανται. ©[IACAPAP](#) 2019. Αυτή είναι μία δημοσίευση δημόσιας πρόσβασης υπό την [Creative Commons Attribution Non-commercial License](#). Η χρήση, η διανομή και η αναπαραγωγή μέσω οποιοδήποτε τρόπου επιτρέπεται χωρίς να απαιτείται προηγούμενη άδεια υπό τον όρο ότι αναφέρεται ορθώς η αρχική εργασία και η χρήση δεν είναι για εμπορικούς σκοπούς.

Προτεινόμενη παραπομπή: Lorberg B, Davico C, Martsenkovskiy D, Vitiello B. Αρχές στη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων στα παιδιά και τους εφήβους (έκδοση στα Ελληνικά; Κώτσης K, ed.). In Rey JM, Martin A (eds), *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2019.

Η έλλειψη επαρκούς και ισότιμης πρόσβασης στη φροντίδα της ψυχικής υγείας των παιδιών αποτελεί προ πολλού ένα θλιβερό και παγκόσμιο φαινόμενο. Σύμφωνα με έκθεση του Π.Ο.Υ. το 2003, το 44% -70% των παιδιών με ψυχική νόσο στις χώρες υψηλού εισοδήματος δεν λαμβάνουν θεραπεία σε κανένα δεδομένο έτος. Στις χαμηλού και μετρίου εισοδήματος χώρες (LAMICs) αυτό το χάσμα πλησιάζει το 90%. Πάνω από 90% των LAMICs δεν έχει πολιτικές ψυχικής υγείας για τα παιδιά και τους εφήβους (Π.Ο.Υ. 2003).

Παρά τις ανωτέρω γενικεύσεις η ψυχοφαρμακοθεραπεία ασκείται εντός του πλαισίου των τοπικών συστημάτων ψυχικής υγείας. Η συνταγογράφηση διαφέρει ευρέως τόσο μεταξύ, όσο και εντός των χωρών. Η διακύμανση αυτή δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από τις διαφορές στη νοσολογία ή στον επιπολασμό της νόσου, υποδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο ότι πολιτισμικοί, γεωγραφικοί, οικονομικοί, παράγοντες κανονιστικού χαρακτήρα και άλλοι παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις πρακτικές της συνταγογράφησης (Vitiello, 2008) (Βλ. Πίνακα Α.7.1).

Συγκριτικά με άλλους τομείς της ιατρικής, η αντίληψη των ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται ότι επηρεάζεται περισσότερο από πολιτισμικές αξίες. Για παράδειγμα, η χρήση διεγερτικών για τη ΔΕΠΥ στις ΗΠΑ είναι μεγαλύτερη μεταξύ του λευκού πληθυσμού από ότι μεταξύ των παιδιών των Αφροαμερικανών ή αυτών με Ισπανική καταγωγή. (Cohen et al, 2013). Η χρήση των διεγερτικών φαρμάκων είναι

Dmytro Martsenkovskiy MD

Department of Psychiatry and Narcology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none reported.

Benedetto Vitiello MD

Professor of Child and Adolescent Neuropsychiatry, University of Turin, Italy, & Professor (adjunct) of Psychiatry, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

Conflict of interest: consultant to Shire and Medice 2018 and 2019.

Πίνακας Α.7.1 Παράγοντες που πιθανώς συντελούν στη διακύμανση της συνταγογράφησης των ψυχοτρόπων φαρμάκων

Παράγοντας	Παραδείγματα
Γεωγραφικές διαφορές στη νοσολογία	Μερικές χώρες της Ε.Ε βασίζονται στο ταξινομητικό σύστημα ICD ενώ το DSM προτιμάται στις ΗΠΑ
Γεωγραφικές αποκλίσεις στη διάγνωση	Η ΔΕΠΥ μπορεί να υπο-διαγιγνώσκεται σε κάποιες περιοχές και να υπερ-διαγιγνώσκεται σε άλλες
Επιπολασμός της ψυχοπαθολογίας	Οι ολοκληρωμένες αυτοκτονίες διαφέρουν ανάλογα τη χώρα
Πολιτισμικοί	Οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις είναι προτιμότερες από τη φαρμακευτική θεραπεία σε ορισμένους πολιτισμούς αλλά όχι σε άλλους
Οικονομικοί	Ανεπαρκής παραγωγική ικανότητα, περιορισμένα προσωπικά οικονομικά
Διαφορές στα συστήματα υγείας	Οι χώρες με καθολικό σύστημα υγείας έχουν μεγαλύτερη συνοχή στη φαρμακοθεραπεία
Ρυθμιστικοί	Απαγόρευση μερικών φαρμάκων σε κάποιες χώρες (πχ διεγερτικά, βουπρενορφίνη)
Φυλετική ανομοιογένεια	Η συνταγογράφηση των διεγερτικών για τη ΔΕΠΥ είναι μεγαλύτερη στα παιδιά του λευκού πληθυσμού σε σχέση με τα παιδιά του μη λευκού πληθυσμού στις ΗΠΑ
Πρωώθηση (Marketing)	Τα πρωτότυπα φάρμακα προωθούνται μέσω μάρκετινγκ (κυρίως σε χώρες υψηλού εισοδήματος) ενώ τα γενόσημα όχι

χαμηλότερη στη Δυτική Ακτή των ΗΠΑ σε σύγκριση με την υπόλοιπη χώρα (Zuvekas & Vitiello 2012). Αυτές οι διαφορές που αφορούν στην εθνικότητα, φαίνεται να είναι ανεξάρτητες από οικονομικούς παράγοντες. Τα επίπεδα της ανησυχίας των γονέων για τους κινδύνους του εθισμού των εφήβων είναι διαφορετικά μεταξύ των πολιτισμών, με τους γονείς των Αφρικανών και των Ισπανικής καταγωγής παιδιών να εκφράζουν περισσότερες ανησυχίες από ότι οι γονείς των λευκών παιδιών (Zhu et al, 2009).

Συγκριτικά με άλλες χώρες υψηλού εισοδήματος η χρήση των ψυχοτρόπων φαρμάκων είναι σημαντικά υψηλότερη στις ΗΠΑ, όπου συνταγογραφείται περισσότερο από το 80% της παγκόσμιας χρήσης των ψυχοδιεγερτικών. Υπολογίζεται ότι περίπου 3,5% του παιδικού πληθυσμού στις ΗΠΑ, λαμβάνει διεγερτικά φάρμακα για ΔΕΠΥ, και η χρήση τους αυξάνεται σταθερά με το πέρασμα του χρόνου (Zuvekas & Vitiello, 2012). Παρομοίως, η χρήση αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών, είναι πολύ υψηλότερη στις ΗΠΑ από ότι σε άλλες χώρες (Fegert et al, 2006).

Οι διαφορές στα ποσοστά συνταγογράφησης φαίνεται επίσης ότι επηρεάζονται από οικονομικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, υπάρχει σημαντική διακύμανση μεταξύ των χωρών όσον αφορά στη συνταγογράφηση για τη θεραπεία της συννοσηρότητας που σχετίζεται με τις διαταραχές αυτιστικού φάσματος, με τη συσχέτιση μεταξύ του κατά κεφαλήν ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος και του βαθμού συνταγογράφησης (Hisia et al, 2014). Φαίνεται ότι οι προσπάθειες του μάρκετινγκ των φαρμακοβιομηχανιών παίζουν σημαντικό ρόλο στις πρακτικές της συνταγογράφησης.

Συνολικά οι προσεγγίσεις στη φροντίδα της ψυχικής υγείας διαφέρουν σημαντικά, βασιζόμενες σε πολιτισμικούς παράγοντες. Οι επιπτώσεις αυτής της διακύμανσης στην έκβαση της ασθένειας και στην πρόγνωση του ασθενούς, είναι σοβαρές και μένει να γίνουν κατανοητές.

ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΠΥΡΗΝΙΚΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

Η χρήση των φαρμάκων για τη θεραπεία των ψυχικών διαταραχών (ψυχοτρόπα) έχει αυξηθεί σε όλον τον κόσμο, στην ψυχιατρική παιδιών και εφήβων. Από την συγκυριακή ανακάλυψη του Bradley του αποτελέσματος των αμφεταμινών στην υπερκινητικότητα το 1937, μέχρι τις πολυκεντρικές έρευνες του 21ου αιώνα, η παιδιατρική ψυχοφαρμακολογία εξελίχθηκε από τομέα έρευνας σε συνήθη κλινική φροντίδα (Vitiello & Davico, 2018). Παρ' όλα αυτά ο ρόλος της φαρμακοθεραπείας στην ψυχική υγεία των παιδιών παραμένει αντικείμενο δημόσιου διαλόγου και αντιπαράθεσης. Με την αξιοσημείωτη εξαίρεση των φαρμάκων για τη ΔΕΠΥ - τα οποία αρχικά εισήχθησαν στον παιδιατρικό πληθυσμό και μεταγενέστερα επεκτάθηκαν στους ενήλικες- τα περισσότερα ψυχοτρόπα φάρμακα αναπτύχθηκαν για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων στους ενήλικες, και μόνο αργότερα επεκτάθηκαν στα παιδιά. Προκλήθηκαν οι αρμόζουσες ανησυχίες τόσο για την εγκυρότητα της εφαρμογής των διαγνωστικών κατηγοριών των ενηλίκων σε παιδιά, όσο και για την εγκυρότητα της εξαγωγής συμπερασμάτων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα πληροφοριών που συλλέχθηκαν από ενήλικες στην εφαρμογή τους στα παιδιά.

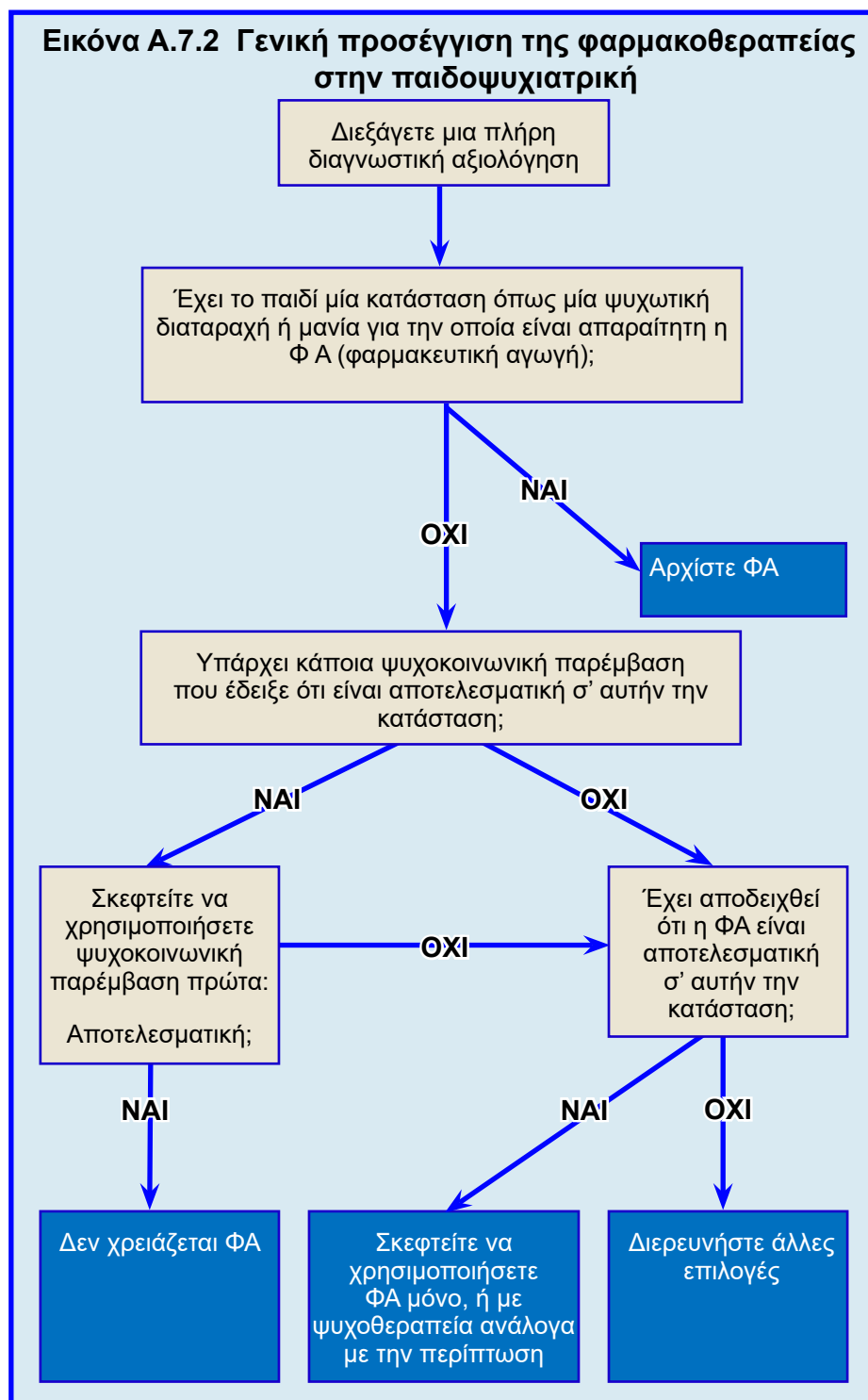
Η όλο και αυξανόμενη έρευνα παρέχει καλύτερη κατανόηση για τα οφέλη και τους κινδύνους της χρήσης ορισμένων ψυχοτρόπων στα παιδιά. Εντούτοις, για πολλά άλλα η παρούσα γνώση είναι ελλιπής. Αυτή η ανεπάρκεια είναι ιδιαίτερα εμφανής όσον αφορά στη μακροχρόνια χρήση τους. Στην ψυχιατρική, τα φάρμακα σπάνια είναι θεραπευτικά και συχνά απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία, επομένως εγείρονται

Η χρήση των ψυχοτρόπων φαρμάκων είναι σημαντικά υψηλότερη στις ΗΠΑ συγκριτικά με άλλες αναπτυγμένες χώρες.



Το 1937 ένας ψυχίατρος ο Charles Bradley χορήγησε dL-αμφεταμίνη σε ένα “προβληματικό” παιδί στο Bradley Home, στην επαρχία του Rhode Island (ΗΠΑ), στην προσπάθεια του να ανακουφίσει τους πονοκεφάλους. Ο Bradley παρατήρησε ένα απρόσμενο αποτέλεσμα: βελτίωση της σχολικής επίδοσης, της κοινωνικής αλληλεπίδρασης και των συναισθηματικών αποκρίσεων. Οι μελέτες του Bradley αγνοήθηκαν σε μεγάλο βαθμό για 25 περίπου χρόνια. Εν τούτοις, αποδείχθηκε ότι αποτέλεσαν ένα σημαντικό πρόδρομο στις μελέτες για τη χρήση των αμφεταμινών στη ΔΕΠΥ (Strohl, 2011).

Εικόνα Α.7.2 Γενική προσέγγιση της φαρμακοθεραπείας στην παιδοψυχιατρική



«Όμως η οικογένεια και πολλοί φίλοι ήταν επικριτικοί: Πως μπορείς να ξεκινήσεις φαρμακευτική αγωγή σε ένα πεντάχρονο αγόρι και μάλιστα τόσο έξυπνο όσο ο γιος μας ο οποίος μόνος του έμαθε να διαβάζει πριν την ηλικία των 4 ετών; Φαίνεται ότι υπέθεσαν ότι είναι διαφορετικός επειδή είναι τόσο έξυπνος. Τέλος πάντων, η λογική έφυγε, ένα σωρό αγόρια είναι μπελάς σε αυτή την ηλικία και αυτός δεν είναι λόγος για να λάβει ένα πεντάχρονο φαρμακευτική αγωγή. Καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το πρόβλημα είναι ότι είμαι ψυχίατρος. Ολοφάνερα παθολογοκοποίησα ένα αγόρι που είναι απλά ένα αγόρι. Πως αλλιώς περιμένεις μια μητέρα που είναι ψυχίατρος να χειριστεί ένα θορυβώδες, αναπτυγμένο για την ηλικία του πεντάχρονο εκτός από το να το βάλει σε φαρμακευτική αγωγή;» (Gold. 2010).

ανησυχίες τόσο για τη διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος όσο και για την ασφάλεια της παρατεταμένης έκθεσης σε ψυχοτρόπους παράγοντες στην περίοδο της ταχείας ανάπτυξης. Μια σχετική ερώτηση είναι το κατά πόσο η θεραπεία στην παιδική ηλικία θα οδηγήσει σε καλύτερες λειτουργικές εκβάσεις στη μετέπειτα ζωή. Δυστυχώς, οι ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι συνήθως βραχείας και η μελέτη των μακροχρόνιων θεραπευτικών αποτελεσμάτων είναι μεθοδολογικά δύσκολη.

Σε αυτό το κεφάλαιο ελπίζουμε να παρέχουμε στους κλινικούς τα βασικά στοιχεία

και ένα γενικό πλαίσιο για την φαρμακοθεραπεία των ψυχιατρικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Για λεπτομερείς πληροφορίες ο αναγνώστης παραπέμπεται στα κεφάλαια των αντίστοιχων διαταραχών.

ΠΟΤΕ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΨΥΧΟΤΡΟΠΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Η πλήρης διαγνωστική αξιολόγηση και η ψυχοκοινωνική εκτίμηση είναι το αναγκαίο πρώτο βήμα (Εικόνα Α.7.2). Οι ασθενείς με ψυχωτικές διαταραχές συχνά απαιτούν φαρμακευτική αγωγή ως το πρώτο βήμα για να ελεγχθούν τα συμπτώματα και να αποκατασταθεί η λειτουργικότητα. Για περισσότερες λεπτομέρειες στη φαρμακευτική αγωγή των ψυχώσεων βλ. [Κεφάλαιο Η.5.1](#).

Ασθενείς με μη ψυχιατρικές διαταραχές μπορεί συχνά να αντιμετωπιστούν με επιτυχία πρώτα με μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Για παράδειγμα, η συμπεριφορική θεραπεία μπορεί να είναι ένα αποτελεσματικό πρώτο βήμα για τη διαχείριση ασθενών με ήπια κατάθλιψη, ΙΨΔ και αγχώδεις διαταραχές. Όμως όλα τα παιδιά δεν βελτιώνονται μόνο με ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις και για αυτά η φαρμακοθεραπεία πιθανώς να είναι απαραίτητη για να βελτιωθεί η λειτουργικότητά τους. Είναι σημαντικό ότι η ψυχοθεραπεία και η φαρμακοθεραπεία δεν αποκλείονται αμοιβαία: σε αρκετές καταστάσεις όπως στην κατάθλιψη και στο άγχος, ο συνδυασμός τους βρέθηκε ότι είναι πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία (Vitiello 2009a).

Μια βασική θεώρηση στην επιλογή μεταξύ των θεραπευτικών επιλογών είναι η ισχύς της τεκμηρίωσης που υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας για τη συγκεκριμένη κατάσταση και την ηλικία του παιδιού. (Gray 1997). Έτσι το ισχυρότερο επίπεδο τεκμηρίωσης προέρχεται από τουλάχιστον μια συστηματική ανασκόπηση πολλαπλών καλά σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών (Τύπος Ι). Ένα χαμηλότερο επίπεδο τεκμηρίωσης προέρχεται από τουλάχιστον μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (Τύπος ΙΙ).

Χάρη στην κλινική έρευνα που διεξήχθη μέχρι τη δεκαετία του '90, υπάρχει αυξανόμενη τεκμηρίωση για τη βραχύχρονη αποτελεσματικότητα πολλών φαρμάκων (που συνοψίζονται στον πίνακα Α.7.3). Πολύ λιγότερο ισχυρή είναι η τεκμηρίωση της μακρόχρονης αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας. Για περισσότερες λεπτομέρειες στην αξιολόγηση της τεκμηρίωσης της θεραπείας δες στην [Παράγραφο Α.6](#) και στην [Εικόνα Α.6.8](#).

Μερικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διακοπής έδειξαν ότι η μακροχρόνια θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της βελτίωσης και στην πρόληψη των συμπτωμάτων υποτροπής. Για παράδειγμα, σε παιδιά που υποφέρουν από κατάθλιψη η συνεχιζόμενη θεραπεία με αντικαταθλιπτικό ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής (Emslie et al, 2008). Παρομοίως, η διακοπή της ρισπεριδόνης σε παιδιά με αυτισμό και σοβαρές συμπεριφορικές διαταραχές, αυξάνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης επιθετικότητας, αυτοτραυματισμού και εκρήξεων θυμού σε σύγκριση με τη συνεχιζόμενη θεραπεία (Research Units on Paediatric Psychopharmacology Autism Network, 2005a). Επιπρόσθετα, ένας αριθμός νατουραλιστικών μελετών παρακολούθησης παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη μακροχρόνια έκβαση των παιδιών που λαμβάνουν αγωγή για αρκετά χρόνια, αν και τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι δύσκολο να προσδιοριστούν λόγω έλλειψης ομάδας ελέγχου.

Η τεκμηρίωση της μακρόχρονης αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των φαρμακευτικών θεραπειών στα παιδιά και τους εφήβους απουσιάζει σε μεγάλο βαθμό.

Πίνακας Α.7.3. Επιλεγμένα ψυχοτρόπα φάρμακα και επίπεδο τεκμηρίωσης για την αποτελεσματικότητα σε παιδιά (<18 ετών)

Φάρμακο	Διαταραχή	Επίπεδο τεκμηρίωσης για την αποτελεσματικότητα ¹	Ένδειξη και ηλικία σε έτη εγκεκριμένη από τον FDA των ΗΠΑ
Μεθυλφαινιδάτη και δεξμεθυλφαινιδάτη	ΔΕΠΥ	Τύπος Ι	6 και άνω
Αμφεταμίνες	ΔΕΠΥ	Τύπος Ι	3 και άνω
Ατομοξετίνη	ΔΕΠΥ	Τύπος Ι	6 και άνω
Κλονιδίνη	ΔΕΠΥ	Τύπος Ι	6 και άνω
	Διαταραχή Tourette	Τύπος Ι	
Γουανφασίνη	ΔΕΠΥ	Τύπος Ι	6 και άνω
Φλουοξετίνη	Μείζονα κατάθλιψη	Τύπος Ι	8 και άνω
	ΙΨΔ	Τύπος ΙΙ	7 και άνω
	ΓΑΔ/ΚΦ	Τύπος ΙΙ	
Σερτραλίνη	ΙΨΔ	Τύπος Ι	6 και άνω
	Μείζονα κατάθλιψη	Τύπος ΙΙ	
	ΓΑΔ/ΚΦ	Τύπος Ι	
Σιταλοπράμη	Μείζονα κατάθλιψη	Τύπος ΙΙ	
Εσιταλοπράμη	Μείζονα κατάθλιψη	Τύπος Ι	12 και άνω
Φλουβοξαμίνη	ΙΨΔ	Τύπος ΙΙ	7 και άνω
	ΓΑΔ/ΚΦ	Τύπος Ι	
Βενφλαξίνη	Μείζονα κατάθλιψη	Τύπος V	
Βουπροπιόνη	ΔΕΠΥ	Τύπος ΙΙ	
	Μείζονα κατάθλιψη	Τύπος V	
Κλομιπραμίνη	ΙΨΔ	Τύπος ΙΙ	10 και άνω
Αλοπεριδόλη	Διαταραχή Tourette	Τύπος Ι	3 και άνω
	Ψύχωση	Τύπος ΙΙ	3 και άνω
	Υπερκινητικότητα, σοβαρά συμπεριφορικά προβλήματα, εκρηκτική υπερκινητικότητα	Τύπος ΙΙ	3 και άνω
Πιμοζίδη	Διαταραχή Tourette	Τύπος Ι	12 και άνω
ΡΙσπεριδόνη	Σχιζοφρένεια	Τύπος ΙΙ	13 και άνω
	Διπολική διαταραχή	Τύπος Ι	10 και άνω
	Επιθετικότητα	Τύπος Ι	“Ευερεθιστότητα” στον αυτισμό: 5-16 ετών
	Διαταραχή Tourette	Τύπος Ι	

Πίνακας Α.7.3. Επιλεγμένα ψυχοτρόπα φάρμακα και επίπεδο τεκμηρίωσης για την αποτελεσματικότητα σε παιδιά (<18 ετών)

Φάρμακο	Διαταραχή	Επίπεδο τεκμηρίωσης για την αποτελεσματικότητα ¹	Ένδειξη και ηλικία σε έτη εγκεκριμένη από τον FDA των ΗΠΑ
Κουετιαπίνη	Σχιζοφρένεια	Τύπος II	13 και άνω
	Διπολική διαταραχή	Τύπος II	10 και άνω
Αριπιπραζόλη	Σχιζοφρένεια	Τύπος II	13 και άνω
	Διπολική διαταραχή	Τύπος II	10 και άνω
	Επιθετικότητα	Τύπος I	“Ευερεθιστότητα” στον αυτισμό: 6 και άνω
Ολανζαπίνη	Σχιζοφρένεια	Τύπος II	13 και άνω
	Διπολική διαταραχή	Τύπος II	10 και άνω
Λίθιο	Διπολική διαταραχή	Τύπος III	7 και άνω
	Επιθετικότητα	Τύπος II	
Βαλπροικό ²	Διπολική διαταραχή	Τύπος II	
	Επιθετικότητα	Τύπος II	
Καρβαμαζεπίνη ²	Διπολική διαταραχή	Τύπος V	
Οξυκαρβαμαζεπίνη ²	Διπολική διαταραχή	Τύπος V	
Λαμοτριγίνη ²	Διπολική κατάθλιψη	Τύπος V	

ΔΕΠΥ: Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητα, ΙΨΔ: Ιδιοψυχαναγκαστική Διαταραχή, ΓΑΔ: Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή, ΚΦ: Κοινωνική Φοβία.

¹Ισχύς της τεκμηρίωσης: Τύπος I ισχυρή τεκμηρίωση από τουλάχιστον μια συστηματική ανασκόπηση πολλαπλών καλά σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών. Τύπος II: ισχυρή τεκμηρίωση από τουλάχιστον μια κατάλληλα σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. Τύπος III: τεκμηρίωση από καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές χωρίς τυχαιοποίηση, μιας ομάδας, πριν και μετά, κοόρτης, χρονικές σειρές ή μελέτες πασχόντων μαρτύρων. Τύπος IV: τεκμηρίωση από καλά σχεδιασμένες μη πειραματικές μελέτες από περισσότερα του ενός κέντρα ή ερευνητικές ομάδες. Τύπος V: απόψεις από επιστήμονες κύρους που βασίζονται σε κλινική τεκμηρίωση, περιγραφικές μελέτες ή αναφορές επιτροπών εμπειρογνομώνων (Gray 1997). ²Εγκεκριμένη για τη θεραπεία της επιληψίας από τη βρεφική ηλικία.

Πέρα από το επίπεδο της τεκμηρίωσης για κάθε φάρμακο, όσοι συνταγογραφούν πρέπει να κατανοήσουν το ρυθμιστικό τους περιβάλλον. Μερικά ψυχοτρόπα έχουν λάβει έγκριση για παιδιατρικές ενδείξεις από ρυθμιστικούς οργανισμούς για τα φάρμακα (ήτοι ο FDA στις ΗΠΑ ή ο EMA στην Ευρωπαϊκή Ένωση), ενώ άλλα χρησιμοποιούνται χωρίς επίσημη έγκριση.

Στις ΗΠΑ, πολλά φάρμακα που έχουν υψηλό επίπεδο τεκμηρίωσης έχουν επιπλέον και την έγκριση του FDA -για παράδειγμα η μεθυλφαινιδάτη είναι εγκεκριμένη από τον FDA για τη ΔΕΠΥ σε παιδιά 6 ετών και άνω (δείτε στον πίνακα Α.7.3). Αφενός υπάρχουν φάρμακα που έχουν υψηλό επίπεδο τεκμηρίωσης αλλά δεν έχουν έγκριση από τον FDA -π.χ. η σερατραλίνη έχει τύπου I επίπεδο τεκμηρίωσης για την αποτελεσματικότητα της στις αγχώδεις διαταραχές της παιδικής ηλικίας αλλά δεν έχει την ένδειξη του FDA. Αφετέρου υπάρχουν φάρμακα που έχουν χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης παρόλα αυτά έχουν έγκριση από τον FDA – για παράδειγμα η

αλοπεριδόλη έχει χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης για την αποτελεσματικότητα της στα παιδιά προσχολικής ηλικίας αλλά έχει έγκριση από τον FDA για παιδιατρική χρήση από την ηλικία των 3 ετών.

Παρομοίως, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της μεθυλφαινιδάτης στα παιδιά της προσχολικής ηλικίας (3-6 ετών) με ΔΕΠΥ, αλλά δεν υπάρχει ένδειξη από τον FDA για χρήση πριν την ηλικία των 6 ετών, ενώ οι αμφεταμίνες οι οποίες δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς με ελεγχόμενες μελέτες σε ηλικίες κάτω των 6 ετών, έχουν έγκριση από τον FDA από την ηλικία των 3 ετών. Έτσι το καθεστώς του εγκεκριμένου φαρμάκου έναντι του φαρμάκου χωρίς ένδειξη, προκύπτει από την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας καθώς και από άλλους παράγοντες που περιλαμβάνουν το ιστορικό και το ρυθμιστικό πλαίσιο της πρώτης κυκλοφορίας τους.

Αυτές οι ασυνέπειες οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στο γεγονός ότι η διαδικασία έγκρισης από τον FDA δε σχεδιάστηκε για να ρυθμίσει την κλινική πρακτική. Αντ' αυτού, αντικατοπτρίζει τις προσπάθειες της νομοθεσίας των ΗΠΑ να ρυθμίσει το μάρκετινγκ και τις πωλήσεις των νέων πατενταρισμένων φαρμάκων από τις φαρμακοβιομηχανίες.

Οι διαδικασίες έγκρισης από τον FDA έχουν υποβληθεί σε πολλές αλλαγές από την έναρξή τους, τη δεκαετία του 1940. Τα παλαιότερα φάρμακα όπως η αλοπεριδόλη είχαν πολύ λιγότερο διαφανείς διαδικασίες έγκρισης και περισσότερο προωθούνταν από την άποψη των ειδικών με ασαφή επίδραση της τεκμηρίωσης. Αναφορικά με τη σερτραλίνη, έγινε “γενόσημο” (έληξε η διάρκεια της πατέντας) πριν παρουσιαστεί η τεκμηρίωση για τη χρήση της στη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή των παιδιών. Μόλις ένα φάρμακο γίνει γενόσημο η αίτηση για έγκριση από τον FDA (ή πιστοποίηση) δεν έχει οικονομικά κίνητρα για τους κατασκευαστές από τη στιγμή που φέρει υψηλό διαχειριστικό κόστος, χωρίς επιστροφή όσον αφορά στο κέρδος στις φαρμακευτικές εταιρείες. Σαν αποτέλεσμα η μεγάλη πλειονότητα των φαρμάκων και στην ιατρική και στην ψυχιατρική, τόσο για τους ενήλικες όσο και για τα παιδιά, χρησιμοποιούνται

BAP Position Statement: Off-label prescribing of psychotropic medication to children and adolescents.

Adrian W. Blumenthal, Coline Arango, David Leggett, Paul Selinger, David J. Reul, Peter Prasad, Allan H. Young and Chris Hollis

Εάν θέλεις να μάθεις περισσότερα για τα θέματα γύρω από τη μη εγκεκριμένη συνταγογράφηση ψυχοτρόπων φαρμάκων στα παιδιά εστιασμένη στην Ευρώπη, κάνε click στην εικόνα για να έχεις πρόσβαση σε μια δήλωση θέσης από τη Βρετανική Εταιρεία Ψυχοφαρμακολογίας (BAP)

Πίνακας Α.7.4 Βασικά φάρμακα του Π.Ο.Υ για τις ψυχικές και συμπεριφορικές διαταραχές (2017)

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε ψυχωτικές διαταραχές	<ul style="list-style-type: none"> Χλωροπρομαζίνη Φλουφαιναζίνη Αλοπεριδόλη Ρισπεριδόνη Κλοζαπίνη
Φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε καταθλιπτικές διαταραχές	<ul style="list-style-type: none"> Αμιτριπτιλίνη Φλουοξετίνη
Φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε διπολικές διαταραχές	<ul style="list-style-type: none"> Καρβαμαζεπίνη Λίθιο Βαλπροϊκό οξύ (Βαλπροϊκό νάτριο)
Φάρμακα για αγχώδεις διαταραχές	<ul style="list-style-type: none"> Διαζεπάμη
Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ιδεοψυχαναγκαστικές διαταραχές	<ul style="list-style-type: none"> Κλομιπραμίνη
Φάρμακα για διαταραχές που οφείλονται στη χρήση ψυχοδραστικών ουσιών	<ul style="list-style-type: none"> Θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης Μεθαδόνη

“χωρίς ένδειξη”. Η χρήση μη ενδεδειγμένων φαρμάκων δεν είναι μια αφ’ εαυτού αδόκιμη πρακτική, και συχνά υποστηρίζεται από σημαντική εμπειρική τεκμηρίωση και μπορεί να συνάδει με τις θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Αυτές οι έννοιες είναι σημαντικό να κατανοηθούν και να εξηγηθούν όχι μόνο στους γονείς, αλλά και σ’ αυτούς που διαμορφώνουν τις πολιτικές. Για παράδειγμα, αξιωματούχοι σε πολλές χώρες αποφασίζουν να προμηθευτούν φάρμακα βασιζόμενοι στο καθεστώς έγκρισης από τον FDA- ή τον αντίστοιχο Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων- και όχι από τη συνολική τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας.

Επιπλέον, η διαθεσιμότητα (καθεστώς βιομηχανοποίησης, εμπόριο κλπ) έχει επίδραση στη συνταγογράφηση. Τα παραδείγματα κυμαίνονται από την παροδική έλλειψη ενδομυϊκής λοραζεπάμης στις Η.Π.Α. λόγω προβλημάτων στην ανεφοδιαστική αλυσίδα, έως την εικονική έλλειψη ψυχοδιεγερτικών στην Ουκρανία εξαιτίας της πολυπλοκότητας της εισαγωγής μιας ελεγχόμενης ουσίας σε μια αναπτυσσόμενη δημοκρατία. Η έλλειψη αποτελεσματικών φαρμάκων μπορεί να ενθαρρύνει την αύξηση εναλλακτικών θεραπειών που είτε δεν έχουν τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας ή έχουν τεκμηρίωση ότι προκαλούν βλάβη.

Σε άλλο παράδειγμα, ο κατάλογος των βασικών φαρμάκων του Π.Ο.Υ. για τις ψυχικές και συμπεριφορικές διαταραχές περιλαμβάνει και φάρμακα που έχουν υψηλό βαθμό αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (π.χ. φλουοξετίνη για κατάθλιψη, άγχος και ΙΔΨ) καθώς και άλλα που στερούνται τεκμηρίωσης αποτελεσματικότητας, ασφάλειας, ή αμφοτέρων. Για παράδειγμα, η διαζεπάμη δεν είναι αποτελεσματική για τη μακροχρόνια θεραπεία του άγχους στον παιδικό πληθυσμό, ενώ η αμιτριπτιλίνη δεν είναι αποτελεσματική για την παιδιατρική κατάθλιψη (βλ. Πίνακα Α.7.4).

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η απορρόφηση του φαρμάκου, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση, αλλάζουν κατά την αναπτυξιακή πορεία του παιδιού. Ως αποτέλεσμα, ο υπολογισμός των δόσεων και η συχνότητα χορήγησης των φαρμάκων στα παιδιά που βασίζονται σε δεδομένα που προήλθαν από ενήλικους, μπορεί να οδηγήσουν σε ακατάλληλη θεραπεία. Αν και τα παιδιά έχουν μικρότερο απόλυτο μέγεθος σώματος, η σχετική μάζα του ήπατος και του νεφρικού ιστού είναι μεγαλύτερη από αυτή του ενήλικα όταν γίνει η προσαρμογή στο βάρος του σώματος. Επίσης, τα παιδιά έχουν σχετικά

Φαρμακοκινητική

Τι κάνει το σώμα στο φάρμακο: απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απέκκριση.

Φαρμακοδυναμική

Τι κάνει το φάρμακο στο σώμα: οι βιοχημικές και οι φυσιολογικές επιδράσεις των φαρμάκων στο σώμα.

Χρόνος ημιζωής

Ο χρόνος που απαιτείται για να ελατωθεί η συγκέντρωση στο πλάσμα στο ήμισυ της αρχικής της τιμής

Σταθερή κατάσταση στο πλάσμα

Η σταθερή κατάσταση στο πλάσμα συμβαίνει όταν η αναλογία της απορρόφησης του φαρμάκου στο πλάσμα ισούται με την αναλογία αποβολής του από αυτό. Ο χρόνος για να επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις της σταθερής κατάστασης εξαρτάται από το χρόνο ημιζωής του φαρμάκου.

Πίνακας Α.7.5 Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες

Ηπατική και νεφρική μάζα προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος	Μεγαλύτερη
Μεταβολισμός και αποβολή	Ταχύτερη
Δόση	Υψηλότερη
Χρόνος ημιζωής	Βραχύτερος
Σταθερή κατάσταση πλάσματος	Ταχύτερη
Συμπτώματα απόσυρσης	Πιο πιθανά
Δοσολογία	Πιο συχνή

περισσότερο ύδωρ στο σώμα τους, λιγότερο λίπος, και λιγότερη αλβουμίνη πλάσματος στην οποία μπορούν να δεσμευτούν τα φάρμακα. Κατά συνέπεια, ο όγκος κατανομής ενός φαρμάκου τείνει να είναι μεγαλύτερος στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Σαν αποτέλεσμα των παραπάνω διαφορών, τα παιδιά έχουν μεγαλύτερη απέκκριση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της πρώτης διόδου διαμέσου του ήπατος, χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα, και ταχύτερο μεταβολισμό και αποβολή. Αυτό σημαίνει ότι απλά μειώνοντας τη δόση των ενηλίκων βασιζόμενοι στο βάρος του παιδιού, ενδέχεται να καταλήξει σε υπο-θεραπεία.

Στην εφηβεία μαζί με την αξιοσημείωτη αύξηση του σωματικού μεγέθους υπάρχει μια ανακατανομή των τμημάτων του σώματος. Στα αγόρια το ποσοστό του ολικού σωματικού ύδατος αυξάνει και του σωματικού λίπους ελαττώνεται, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στα κορίτσια. Για μια σύνοψη των φαρμακοκινητικών διαφορών μεταξύ παιδιών και ενηλίκων (δες πίνακα Α.7.5).

Από τη στιγμή που απορροφώνται, τα περισσότερα φάρμακα υφίστανται βιομεταβολή (μεταβολισμό) που μετατρέπει τη μητρική χημική ένωση σε περισσότερο πολική ουσία, και επομένως γίνεται πιο εύκολο να αποβληθούν υποπροϊόντα (μεταβολίτες). Τυπικά τα φάρμακα υφίστανται αρχικά μια ενζυματική οξειδωτική ή υδρολυτική μεταβολή (φάση I) και κατόπιν συνδέονται με γλυκουρονικό οξύ,θειικά, γλουταθειόνη ή οξεικά για να δημιουργήσουν προϊόντα που αποβάλλονται από τους νεφρούς ή τη χολή.

Οι οξειδωτικές διαδικασίες της φάσης I πραγματοποιούνται δια μέσω των μικροσωμικών ενζύμων του κυτοχρώματος 450 (CYP 450) που είναι συγκεντρωμένα κυρίως στο ήπαρ. Το CYP450 σύστημα είναι ανώριμο κατά τη γέννηση, αλλά η ικανότητα του να μεταβολίζει αυξάνει ταχέως, ούτως ώστε στον πρώτο μήνα της γέννησης φτάνει ήδη περίπου στο 20% του επιπέδου της ωρίμανσης του, η οποία επιτυγχάνεται στα 3 έτη. Επειδή τα παιδιά έχουν αναλογικά περισσότερο ηπατικό παρέγχυμα από ότι οι ενήλικες, έχουν μεγαλύτερη προσαρμοσμένη στο βάρος μεταβολική ικανότητα.

Τα δύο πιο σημαντικά CYP450 ένζυμα στη παιδιατρική ψυχοφαρμακολογία είναι το CYP3A4 και το CYP2D6 τα οποία εμπλέκονται στο μεταβολισμό των περισσότερων ψυχοτρόπων καθώς και τα CYP2C9 και CYP2C19. Πχ το 3A4 σύστημα μεταβολίζει τη σερατραλίνη, τη σιταλοπράμη τη βουπροπιόνη τη μιρταζαπίνη την αριπιπραζόλη, την κουετιαπίνη, τη ζιπρασιδόνη, τη λουρασιδόνη, την καρπιραζίνη, την αλπραζολάμη, τη ζολπιδέμη και τα από του στόματος αντισυλληπτικά. Το σύστημα 2D6 μεταβολίζει τη φλουοξετίνη, την τραζοδόνη, την ατομοξετίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τη ρισπεριδόνη, την ολαζανπίνη, τη χλωροπρομαζίδη και την αλοπεριδόλη.

Μερικά ψυχοτρόπα μπορούν επιπλέον να συμπεριφερθούν ως αναστολείς αυτών των ενζύμων έτσι ώστε η συγχωρήγηση με άλλο φάρμακο που είναι υπόστρωμα για το ένζυμο, να καταλήγει σε μειωμένο μεταβολισμό και υψηλότερη συγκέντρωση του φαρμάκου στο σώμα. Για παράδειγμα, τα 3A4 μεταβολικά ένζυμα μπορούν να ανασταλούν από τη φλουοξετίνη ή τη φλουβοξαμίνη. Ταυτόχρονη χορήγηση της φλουβοξαμίνης (αναστολέας του 3A4) και της κουετιαπίνης ή της αριπιπραζόλης (που μεταβολίζονται από το 3A4) μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερα επίπεδα κουετιαπίνης ή αριπιπραζόλης και επιμήκυνση του QTc διαστήματος.

Μια επιπλέον πολυπλοκότητα είναι ότι μερικά φάρμακα όπως η καρβαμαζεπίνη μπορούν να επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 και κατά αυτόν τον τρόπο αυξάνουν τη μεταβολική του ικανότητα. Η ταυτόχρονη χορήγηση της καρβαμαζεπίνης και ενός φαρμάκου που μεταβολίζεται από το CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε

χαμηλότερα επίπεδα στο αίμα πολλών αντιεπιληπτικών, αντιψυχωσικών, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, κλοναζεπάμης και από του στόματος αντισυλληπτικών. Στα κορίτσια, η χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να επάγει τα CYP ένζυμα και έτσι να αυξήσει το μεταβολισμό και την αποβολή της λαμοτριγίνης με αποτέλεσμα τη μειωμένη συγκέντρωση της λαμοτριγίνης στον ορό.

Γενετικοί πολυμορφισμοί έχουν ταυτοποιηθεί στα CYP450 ένζυμα. Περίπου 7-10% των Καυκασίων, 1-8% των Αφρικανών και 1-3% των κατοίκων της Ανατολικής Ασίας είναι φτωχοί CYP2D6 μεταβολίτες συγκεκριμένων φαρμάκων. Οι φτωχοί μεταβολίτες έχουν αυξημένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και σε άλλους ιστούς του σώματος. Για παράδειγμα, ο μέσος χρόνος ημιζωής της ατομοξετίνης είναι περίπου 5 ώρες σε παιδιά και ενήλικες που είναι ταχείς μεταβολίτες, αλλά 22 ώρες στους φτωχούς μεταβολίτες (Sauer et al, 2005). Αυτές οι μεταβολικές διαφορές ενώ δε φαίνεται να είναι κλινικά σημαντικές για την ατομοξετίνη, για άλλα ψυχοτρόπα έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις τοξικότητας. Για παράδειγμα, μια περίπτωση θανάτου παιδιού με γενετική ανεπάρκεια 2D6 σχετίστηκε με ασυνήθιστα υψηλή τιμή επιπέδων φλουοξετίνης στο πλάσμα (Sallee et al, 2000).

Η τεχνολογική πρόοδος τη δεκαετία του 2010 κατέστησε προσιτό τον έλεγχο των γενετικών παραλλαγών που δυνητικά σχετίζονται με το μεταβολισμό των φαρμάκων και την ανταπόκριση σε αυτά, με την απευθείας διαφήμιση στον καταναλωτή των διατιθέμενων στο εμπόριο φαρμακογονιδιωματικών δοκιμασιών: Πολλοί γονείς ζητούν τέτοιου είδους δοκιμασίες για να αποφασίσουν για τη συνταγογράφηση. Ενώ η μελλοντική πρόοδος είναι υποσχόμενη, η τεκμηρίωση για αυτή την πρακτική είναι ανεπαρκής στην παρούσα φάση.

Την 1η Νοεμβρίου του 2018 ο FDA δημοσίευσε την κάτωθι προειδοποίηση: “Ο FDA είναι ενήμερος για τις γενετικές δοκιμασίες που ισχυρίζονται ότι προβλέπουν για το πως ένα άτομο θα απαντήσει σε συγκεκριμένα φάρμακα, στις περιπτώσεις όπου η σχέση μεταξύ των γενετικών (DNA) παραλλαγών και των αποτελεσμάτων του φαρμάκου δεν έχουν προσδιοριστεί. Για παράδειγμα, ο FDA είναι ενήμερος για τα γενετικά τεστ που ισχυρίζονται ότι τα αποτελέσματά τους, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βοηθήσουν τους γιατρούς να ταυτοποιήσουν ποιο αντικαταθλιπτικό φάρμακο θα έχει αυξημένη αποτελεσματικότητα ή παρενέργειες σε σύγκριση με άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Εντούτοις, η σχέση μεταξύ των DNA παραλλαγών και της αποτελεσματικότητας των αντικαταθλιπτικών δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. Οι ασθενείς και οι πάροχοι υγείας δεν πρέπει να κάνουν αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή του ασθενή βασιζόμενοι σε αποτελέσματα γενετικών τεστ, που ισχυρίζονται ότι προβλέπουν την ανταπόκριση του ασθενούς σε συγκεκριμένα φάρμακα, αλλά δεν υποστηρίζονται από επαρκή επιστημονική ή κλινική τεκμηρίωση που ενισχύει αυτή τη χρήση, διότι κλοντάς το, ίσως θέσουν τον ασθενή σε κίνδυνο για δυνητικά σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του. Υπάρχει ένας περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων για τις οποίες υπάρχει τουλάχιστον κάποια τεκμηρίωση που υποστηρίζει τη συσχέτιση μεταξύ των γενετικών παραλλαγών και των επιπέδων του φαρμάκου στο σώμα, και αυτό περιγράφεται σαφώς στην επισήμανση του FDA ή εγκεκριμένες γενετικές δοκιμασίες και FDA εγκεκριμένα φάρμακα”. Ενώ τα τεστ για τον γενετικό πολυμορφισμό δε γίνονται σαν ρουτίνα στη σύγχρονη παιδοψυχιατρική πρακτική, ενδέχεται να τα λάβουμε υπόψη για συγκεκριμένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε επαρκείς δόσεις των φαρμάκων ή παρουσιάζουν ασυνήθεις αντιδράσεις σε φάρμακα που μεταβολίζονται από ένζυμα με γενετικό πολυμορφισμό (πχ 2D6 και 2C19).

Η εκτίμηση και η παρακολούθηση των αποτελεσμάτων του φαρμάκου, είναι πιο πολύπλοκη και χρονοβόρα στα παιδιά από τους ενήλικες, επειδή οι κλινικοί πρέπει να συλλέξουν και να ενσωματώσουν τις πληροφορίες από πολλαπλές πηγές.

Πίνακας Α.7.6 Ομάδες ψυχοτρόπων φαρμάκων: φαρμακοδυναμικές διαφορές μεταξύ παιδιών και ενηλίκων		
Ομάδες φαρμάκων	Παιδιά	Ενήλικες
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	Μη αποτελεσματικά για παιδιατρική κατάθλιψη	Αποτελεσματικά για την κατάθλιψη των ενηλίκων
Σεροτονεργικά αντικαταθλιπτικά	Αυξάνουν τον κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού	Δεν αυξάνουν τον κίνδυνο μετά την ηλικία των 25
Αντιψυχωσικά	Σχετικά μεγαλύτερες μεταβολικές παρενέργειες	Σχετικά μικρότερες μεταβολικές παρενέργειες
Διεγερτικά με βάση την αμφεταμίνη	Μικρότερη πιθανότητα να επάγουν ευφορία	Μεγαλύτερη πιθανότητα να επάγουν ευφορία
Μεθυλφαινιδάτη	Μειωμένη ανοχή και αποτελεσματικότητα σε παιδιά με ΔΕΠΥ ηλικίας μεταξύ 3-5 ετών	Υψηλότερη ανοχή και αποτελεσματικότητα σε ενήλικες και παιδιά με ΔΕΠΥ μεγαλύτερα των 5 ετών

Η κύρια οδός της αποβολής του φαρμάκου είναι διαμέσου των νεφρών. Ο απόλυτος βαθμός κάθαρσης είναι συνήθως χαμηλότερος στα παιδιά από ότι στους ενήλικες, αλλά η προσαρμοσμένη στο βάρος κάθαρση είναι μεγαλύτερη. Λόγω της ταχύτερης αποβολής η ημιζωή του φαρμάκου στο πλάσμα μπορεί να είναι βραχύτερη στα παιδιά από ότι στους ενήλικες (Davis et al, 2005). Ο βραχύτερος χρόνος ημίσειας ζωής σημαίνει ότι η σταθερή κατάσταση στο πλάσμα επιτυγχάνεται γρηγορότερα κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενων χορηγήσεων, και ότι τα συμπτώματα απόσυρσης είναι πιο πιθανά κατά τη διάρκεια της διακοπής. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρειάζεται πιο συχνή χορήγηση για να διατηρηθούν σταθερά θεραπευτικά επίπεδα και να αποτραπούν συμπτώματα απόσυρσης μεταξύ των δόσεων.

Για μερικά φάρμακα η δόση και η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική. Μετά από μια δόση σερτραλίνης 50mg στους εφήβους, ο μέσος χρόνος ημιζωής είναι περίπου 27 ώρες, αλλά μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση ελαττώνεται σε περίπου 15 ώρες (Axelson et al, 2002). Επιπλέον, η σταθερή κατάσταση ημιζωής είναι μεγαλύτερη (περίπου 20 ώρες) μετά από χορήγηση υψηλότερων δόσεων (100-150mg). Βασιζόμενοι σε αυτά τα δεδομένα, χαμηλότερες δόσεις (50mg/ημέρα) της σερτραλίνης πρέπει να δίνονται δύο φορές την ημέρα για να εξασφαλιστεί η σταθερή θεραπεία και να αποτραπούν συμπτώματα απόσυρσης, ενώ οι υψηλότερες δόσεις (100-150mg) μπορούν να δοθούν άπαξ ημερησίως.

Η φαρμακοκινητική πολλών ψυχοτρόπων φαρμάκων έχει μελετηθεί στα παιδιά και τους εφήβους. Για την s-σιταλοπράμη την αριπιπραζόλη, την κουετιαπίνη, τη ρισπεριδόνη και το λίθιο, η φαρμακοκινητική βρέθηκε ότι είναι παρόμοια στα παιδιά και τους ενήλικες. Ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντική δυνοκεμικτική διακύμανση, με αποτέλεσμα να μπορούν να προκύψουν μέγιστες ατομικές διαφορές στην κλινική πράξη, κατά την πορεία του χρόνου των φαρμακολογικών αποτελεσμάτων. Για τη μεθυλφαινιδάτη και την αμφεταμίνη, των οποίων ο βραχύς χρόνος ημιζωής οδηγεί σε μικρή διάρκεια δράσης και ανάγκη για πολλαπλές ημερήσιες χορηγήσεις, δημιουργήθηκαν διάφορες μορφές βραδείας αποδέσμευσης και απαιτείται από τους ειδικούς που συνταγογραφούν να συνεχίσουν να διατηρούν και να εμπλουτίζουν τις γνώσεις τους.

Μερικά ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι αναμενόμενες βάσει των μηχανισμών δράσης του φαρμάκου, ενώ άλλες είναι τελείως απρόσμενες όπως η αυξημένη αυτοκτονικότητα στη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά.

ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Τα περισσότερα ψυχοτρόπα δρουν δια μέσου των νευροδιαβιβαστών όπως η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη, το γλουταμινικό, το GABA και η νορεπινεφρίνη, των οποίων οι υποδοχείς υφίστανται μείζονες αλλαγές κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Η πυκνότητα των υποδοχέων κορυφώνεται κατά τη διάρκεια της προσχολικής ηλικίας και στη συνέχεια σταδιακά ελαττώνεται προς τα επίπεδα των ενηλίκων στην όψιμη εφηβεία (Chugani et al, 2001). Η επίδραση αυτών των αναπτυξιακών αλλαγών στη δραστηριότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου δεν έχει γίνει ακόμα επαρκώς κατανοητή. Εντούτοις, οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των παιδιών και των ενηλίκων στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, υποδεικνύουν ότι η ανάπτυξη μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα αποτελέσματα των ψυχοτρόπων (συνοπτικά στον πίνακα Α.7.6). Για παράδειγμα, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αν και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην κατάθλιψη των ενηλίκων, δεν έχει αποδειχθεί η αντικαταθλιπτική τους δράση στα παιδιά (Hazel et al, 1995). Τα διεγερτικά με βάση την αμφεταμίνη έχουν περισσότερες πιθανότητες να προκαλέσουν ευφορία στους ενήλικες από ότι στα παιδιά, τα αντιψυχωσικά έχουν ισχυρότερες μεταβολικές επιδράσεις στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες (Correl et al, 2009) και τα σεροτονεργικά αντικαταθλιπτικά αυξάνουν τον κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού στα παιδιά, τους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες, αλλά όχι στα άτομα μέσης ηλικίας ή τους ηλικιωμένους (Hammad et al, 2006; Stone et al, 2009).

Το αναπτυξιακό στάδιο επηρεάζει την απάντηση σε έναν αριθμό ψυχοτρόπων φαρμάκων. Αυτό είναι εμφανές και στη μικρότερη ανοχή και αποτελεσματικότητα της μεθυλφαινιδάτης σε παιδιά με ΔΕΠΥ 3-5 ετών, σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά (Greenhill et al, 2006). Μη τυπική ανάπτυξη του εγκεφάλου, όπως στον αυτισμό, επηρεάζει την απάντηση στο φάρμακο, όπως φαίνεται από την έλλειψη οφέλους από τους SSRI για τις καταναγκαστικές και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές στον αυτισμό (King et al, 2009). Συνεπώς, η πληροφορία που προέρχεται από τους εφήβους, ίσως να μην είναι εφαρμόσιμη σε μικρότερα παιδιά ή σε αυτά που πάσχουν από διάχυτες διαταραχές της ανάπτυξης, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη περαιτέρω έρευνας σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Ο όρος αποτελεσματικότητα χρησιμοποιείται για να περιγράψει θεραπείες με αποδεδειγμένο όφελος όταν δοκιμάζονται σε ελεγχόμενες πειραματικές συνθήκες που συνήθως περιλαμβάνουν προσεκτικά επιλεγμένα δείγματα ασθενών. Η αποδοτικότητα αναφέρεται σε θεραπείες που έχουν αποδειχθεί επωφελείς σε μη πειραματικά κλινικά πλαίσια, με ασθενείς που σε γενικές γραμμές είναι αντιπροσωπευτικοί του πληθυσμού που ενδεχομένως θα λάβει τη θεραπεία. Εντούτοις συχνά αυτοί οι δυο όροι χρησιμοποιούνται εναλλακτικά.

Οι διπλές τυφλές μελέτες είναι μεθοδολογικά πιο αξιόπιστες από τις ανοιχτές μελέτες διότι ελέγχουν τα αποτελέσματα του εικονικού φαρμάκου. Ένας αριθμός από καλά σχεδιασμένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές έχουν διεξαχθεί στην παιδιατρική ψυχοφαρμακολογία. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών παρέχουν τη βάση για την τεκμηριωμένη φαρμακοθεραπεία στην παιδοψυχιατρική, και συνοψίζονται στην εξελισσόμενη πρακτική των κατευθυντήριων οδηγιών και των θεραπευτικών αλγορίθμων (πχ National Institute for Health and Clinical Excellence 2005 και 2008; Pliszka et al, 2007; Birmaher & Brent 2007; Mc Clellan et al, 2007).

Αποτελεσματικότητα

Ένας όρος που χρησιμοποιείται για να επισημάνει ότι η θεραπεία έχει αποδεδειγμένο θεραπευτικό όφελος όταν έχει δοκιμαστεί σε αυστηρές συνθήκες, που συνήθως περιλαμβάνουν προσεκτικά επιλεγμένα δείγματα ασθενών.

Αποδοτικότητα

Τυπικά σημαίνει ότι η θεραπεία έχει αποδείξει ότι είναι ωφέλιμη σε συνηθισμένα κλινικά περιβάλλοντα για ασθενείς που σε γενικές γραμμές είναι αντιπροσωπευτικοί του πληθυσμού που ενδεχομένως θα λάβει αυτή τη θεραπεία.

Ένα σημαντικό στοιχείο στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας είναι η έκβαση που επιλέγεται. Μια θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική στη:

- Μείωση των συμπτωμάτων (βελτίωση)
- Εξάλειψη των ειδικών εκδηλώσεων της διαταραχής (ύφεση σε βραχύ χρόνο, και ανάρρωση εάν διατηρούνται διαχρονικά)
- Επαναφορά της λειτουργικότητας (λειτουργική αποκατάσταση)
- Μείωση του κινδύνου υποτροπής ή επανεμφάνισης των συμπτωμάτων.

Συνεπώς όταν αναφέρεται ότι μια ορισμένη θεραπεία είναι αποτελεσματική, πρέπει να προσδιορίζεται η συγκεκριμένη έκβαση. Τυπικά τα φάρμακα εγκρίνονται για κλινική χρήση που βασίζεται σε μελέτες που δείχνουν ότι μειώνουν τα συμπτώματα. Για την τεκμηρίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων στην ύφεση, την ανάρρωση, ή τη λειτουργικότητα, απαιτούνται μακροχρόνιες ελεγχόμενες δοκιμές που είναι πιο δύσκολες και δαπανηρές στη διεξαγωγή τους.

Εντούτοις, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και την αποδοτικότητα για την ύφεση και την ανάρρωση για ορισμένα φάρμακα όπως τα ψυχοδιεγερτικά στη ΔΕΠΥ (Swanson et al, 2001) και τα σεροτονεργικά αντικαταθλιπτικά στην εφηβική κατάθλιψη (Kennard et al, 2009; Vitiello & Davico 2018).

Η ανάγκη να τεκμηριωθεί η μείωση των συμπτωμάτων και η ύφεση, επισημαίνει τη σημασία της μέτρησης των συμπεριφορικών, των συναισθηματικών και των λειτουργικών εκδηλώσεων της ψυχικής δυσλειτουργίας. Λόγω της απουσίας άμεσων βιοδεικτών της νόσου και της επίδρασης της θεραπείας, οι κλινικοί πρέπει να βασιστούν σε συμπτώματα και έμμεσα σημεία για να εκτιμήσουν την θεραπευτική ανταπόκριση. Έχουν αναπτυχθεί κλίμακες αξιολόγησης για όλες τις καταστάσεις της ψυχικής υγείας των παιδιών (Δες Κεφάλαιο Α.5).

Αυτές οι κλίμακες μπορούν να διακριθούν σε αυτές που συμπληρώνονται από τον κλινικό βασισμένοι τόσο στην άμεση παρατήρηση όσο και στους πληροφοριοδότες (βαθμολόγηση από τον κλινικό), και σε αυτές που συμπληρώνονται άμεσα από τους πληροφοριοδότες (ο ίδιος, ο γονέας, ο δάσκαλος). Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της παιδιατρικής ψυχοφαρμακολογίας είναι ότι επιπρόσθετα με το παιδί, οι κλινικές πληροφορίες προέρχονται από τους γονείς και τους δασκάλους. Καθώς οι κλινικοί πρέπει να συλλέξουν και να συνθέσουν τις πληροφορίες από πολλαπλές πηγές, η αξιολόγηση και η παρακολούθηση των επιδράσεων των φαρμάκων, είναι πιο σύνθετη και χρονοβόρα στα παιδιά.

Όταν συγκρίνονται θεραπείες είναι χρήσιμο να ποσοτικοποιείται το μέγεθος του αποτελέσματος της θεραπείας (Δες επίσης το Κεφάλαιο Α.6). Χρησιμοποιώντας δεδομένα από ελεγχόμενες δοκιμές, το μέγεθος του θεραπευτικού αποτελέσματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, μπορεί να εκφραστεί σε μονάδες τυπικής απόκλισης. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι τρόποι υπολογισμού του μεγέθους του αποτελέσματος είναι οι συντελεστές Cohen's d ή Hedges' g - η διαφορά των μέσων όρων της έκβασης μεταξύ των ομάδων μελέτης (θεραπεία και μάρτυρες) διαιρούμενη με τη συγκεντρωτική τυπική απόκλιση (Rosenthal et al, 2000).

Συγκρινόμενα με το εικονικό φάρμακο τα διεγερτικά έχουν μεγάλο μέγεθος αποτελέσματος (0,8 και άνω) ενώ τα μη-διεγερτικά (κλονιδίνη, γουανφασίνη, ατομοξετίνη) έχουν μικρό ως μέτριο μέγεθος αποτελέσματος (0,25-0,5) στη μείωση των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ (Greenhill et al, 2001). Σε δοκιμές που ανίχνευσαν διαφορές μεταξύ SSRI και εικονικού φαρμάκου, οι SSRIs είχαν μέτριο μέγεθος

αποτελέσματος (0,5-0,7) στη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης (TADS Team 2004) ή της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Pediatric OCD Treatment Study 2004). Ωστόσο, μετα-αναλύσεις όλων των διαθέσιμων κλινικών δοκιμών στην παιδιατρική κατάθλιψη (τόσο θετικές όσο και αρνητικές) επισήμαναν ότι το μέγεθος του αποτελέσματος των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έναντι του εικονικού ήταν μικρό (0.25, 95% C.I 0.16-0,34%) (Bridge et al, 2007).

Το μέγεθος του αποτελέσματος μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να ποσοτικοποιήσει την, πριν και μετά τη θεραπεία, διαφορά εντός της ίδιας ομάδας ασθενών, αντί για τη διαφορά μεταξύ της ομάδας που λαμβάνει τη θεραπεία και της ομάδας ελέγχου. Εντούτοις λόγω της έλλειψης παράλληλης ομάδας ελέγχου, το αποτέλεσμα λόγω της θεραπείας δε μπορεί να διακριθεί από το αποτέλεσμα της απλής παρόδου του χρόνου όπως και από τις προσδοκίες των ασθενών, την κλασσική εξαρτημένη μάθηση, και άλλες μη-ειδικές συνιστώσες του αποτελέσματος του εικονικού φαρμάκου. Για το λόγο αυτό το μέγεθος του πριν και μετά τη θεραπεία αποτέλεσμα εντός της ίδιας της ομάδας, αναμένεται να υπερεκτιμά το αποτέλεσμα της θεραπείας και να αντανακλά τα συνδυασμένα αποτελέσματα του εικονικού φαρμάκου και της συγκεκριμένης θεραπείας.

Είναι επίσης χρήσιμο να ποσοτικοποιήσουμε το θεραπευτικό όφελος χρησιμοποιώντας τον αναγκαίο αριθμό (ασθενών) για θεραπεία (NNT – Number Needed to Treat)- ο αριθμός των ασθενών που χρειάζεται να λάβουν θεραπεία με σκοπό να προστεθεί ένας ακόμη ασθενής σε βελτίωση, σε αυτούς που βελτιώθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Ο NNT είναι ένα είδος μεγέθους αποτελέσματος και είναι το αντίστροφο της απόλυτης μείωσης κινδύνου (ARR – Absolute Risk Reduction). Η ARR είναι η διαφορά της επίπτωσης της έκβασης στην υπό θεραπεία ομάδα και στην ομάδα ελέγχου. Έτσι στη Μελέτη της Θεραπείας των Εφήβων με Κατάθλιψη (TADS – Treatment for Adolescents Depression Study) το 61% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με φλουοξετίνη εμφάνισαν βελτίωση στις 12 εβδομάδες σε σύγκριση με το 35% των ασθενών με εικονικό φάρμακο (TADS Team, 2004). Βασιζόμενοι στην απόλυτη διαφορά του 26% (ήτοι 61-35) που παρατηρήθηκε, ο NNT της φλουοξετίνης είναι 4 (ήτοι $100/26=3,9$) ο οποίος υποδεικνύει ότι χρειάζονται κατά μέσο όρο 4 ασθενείς να λάβουν θεραπεία για να βελτιωθεί ένας ασθενής παραπάνω από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Όσο μικρότερος είναι ο NNT τόσο μεγαλύτερη είναι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Οι NNT των ψυχοτρόπων φαρμάκων παρόλο που διαφέρουν στις μελέτες, είναι συχνά αρκετά καλύτεροι όταν συγκρίνονται με άλλα μη-ψυχιατρικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην παιδιατρική. Για παράδειγμα, ο NNT για τα αντιβιοτικά για μείωση του πόνου στην περίπτωση της οξείας μέσης ωτίτιδας στα παιδιά είναι 16 (Sanders et al, 2004). Τα περισσότερα από αυτά που γνωρίζουμε για τα αποτελέσματα των θεραπειών στην παρούσα φάση περιορίζονται σε σύντομο (ήτοι εβδομάδες) και ενδιάμεσο χρονικό όριο (ήτοι μήνες) (Δες επίσης το Κεφάλαιο Α.6).

Σχετικά λίγες μελέτες έχουν θέσει επί τάπητος τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της φαρμακοθεραπείας στις ψυχικές διαταραχές της παιδικής ηλικίας (MTA Cooperative Group 2004; TADS Team 2007 Vitiello et al, 2011; Findling et al, 2010). Χρειάζονται περισσότερες έρευνες για να προσδιορίσουν εάν η μείωση των συμπτωμάτων οδηγεί σε καλύτερη πρόγνωση. Για παράδειγμα, θα ήταν σημαντικό να γνωρίζουμε αν τα βελτιωμένα συμπτώματα της ΔΕΠΥ μεταφράζονται σε χαμηλότερο κίνδυνο ατυχημάτων από μηχανοκίνητα οχήματα, υψηλότερη

Πίνακας Α.7.7 7 Κύρια βήματα στην εφαρμογή της φαρμακοθεραπείας στην ψυχιατρική παιδιών και εφήβων

1. Ολοκληρώστε μια πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση τεκμηριώνοντας την παρουσία μιας κατάστασης για την οποία ενδείκνυται η φαρμακευτική αγωγή
2. Πληροφορείστε τους γονείς και το παιδί (στο βαθμό που επιτρέπεται από το αναπτυξιακό επίπεδο και τη γνωστική λειτουργία) για τα δυνητικά οφέλη και τους κινδύνους του φαρμάκου σε σύγκριση με τις εναλλακτικές επιλογές
3. Αν το φάρμακο δεν έχει μια εγκεκριμένη ένδειξη από ρυθμιστικό φορέα για τη χρήση σε παιδιά με τη συγκεκριμένη κατάσταση, ενημερώστε γονείς και παιδί ότι το φάρμακο χρησιμοποιείται “χωρίς έγκριση”
4. Ταυτοποιήστε και εκτιμήστε τον βαθμό για τα συμπτώματα - στόχους και τις λειτουργίες που αναμένεται να βελτιωθούν από το φάρμακο
5. Ανάλογα το φάρμακο καταγράψτε τις αρχικές (baseline) κλινικές ή εργαστηριακές παραμέτρους αναφοράς (π.χ βάρος, ύψος, αρτηριακή πίεση, καρδιακό ρυθμό, επίπεδα χοληστερόλης, νεφρική λειτουργία)
6. Ξεκινήστε το φάρμακο σε δόση που βρίσκεται στο χαμηλότερο άκρο της συνήθους αποτελεσματικής δόσης με σκοπό να ταυτοποιήσετε τη χαμηλότερη πιθανή δόση που παράγει το επιθυμητό αποτέλεσμα
7. Παρακολουθήστε τα αποτελέσματα, τις παρενέργειες και εάν απαιτείται και τα επίπεδα του πλάσματος (π.χ. επίπεδα λιθίου) τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας και ρυθμίστε κατάλληλα τη δόση
8. Εάν υπάρχει βελτίωση, βελτιστοποιήστε τη δόση στοχεύοντας στη μέγιστη λύση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της λειτουργικότητας
9. Προσδιορίστε τη δόση συντήρησης και ανάλογα την κατάσταση και το φάρμακο, καθορίστε μια προσωρινή διάρκεια της θεραπείας
10. Όπου απαιτείται, αξιολογήστε περιοδικά την ανάγκη για συνέχιση έναντι διακοπής της θεραπείας
11. Όταν διακόπτετε την αγωγή, αξιολογήστε την ανάγκη για σταδιακή μείωση η οποία συστήνεται για τα περισσότερα φάρμακα μετά από χρόνια θεραπεία (πχ. αντικαταθλιπτικά, λίθιο, αντιψυχωσικά) έναντι της απότομης διακοπής που μπορεί να είναι κατάλληλη για μερικά φάρμακα (π.χ μεθυλφαινιδάτη)

ακαδημαϊκή και επαγγελματική επιτυχία και καλύτερη κοινωνική προσαρμογή με τον ίδιο τρόπο που ο έλεγχος της υπέρτασης βρέθηκε ότι μειώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Δυστυχώς χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για να απαντήσουμε σ' αυτές τις ερωτήσεις. Μελετώντας τα μακροχρόνια αποτελέσματα των θεραπειών, τίθενται πολλές προκλήσεις από πρακτικής και μεθοδολογικής πλευράς. Οι μακροχρόνιες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες είναι δύσκολο να εφαρμοστούν, ενώ οι μελέτες παρατήρησης είναι ανεπαρκείς στο να αποδείξουν την αιτιότητα.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Η εξασφάλιση της ασφάλειας είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά τη θεραπεία των παιδιών. Η φαρμακοθεραπεία κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης ανάπτυξης ίσως συνεπάγεται τοξικότητες που δε παρατηρούνται σε ενήλικες. Μια γενική ανησυχία είναι ότι οι παράγοντες που δρουν στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα κατά τη διάρκεια της ταχείας ανάπτυξης, ίσως παρεμβαίνουν με τις φυσιολογικές διαδικασίες και έχουν

Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας με ΔΕΠΥ δείχνουν μειωμένη ανοχή στη μεθυλφαινιδάτη από ότι τα μεγαλύτερα παιδιά. Παρομοίως τα παιδιά με αυτισμό ή άλλες Διάχυτες Αναπτυξιακές Διαταραχές με συμπτώματα ΔΕΠΥ είναι πιο ευαίσθητα στις ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθυλφαινιδάτης.

ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες μακροχρόνιες αλλαγές.

Οι μελέτες σε ζώα υπό ανάπτυξη μας δίνουν αρκετές πληροφορίες. Για παράδειγμα, η φλουοξετίνη όταν χορηγείται σε νεογέννητα ποντίκια εμποδίζει παροδικά τον μεταφορέα της σεροτονίνης κατά τη διάρκεια της πρώιμης ανάπτυξης. Αυτό συνδέεται με συμπεριφορικές ανωμαλίες όπως μειωμένη συμπεριφορά εξερεύνησης και βραδύτερη προσαρμογή σε νέο περιβάλλον ή σε ερεθίσματα στην ενήλικη ζωή (Ansorge et al, 2004). Παρόλο που η συνάφεια αυτών των δεδομένων είναι ασαφής στα παιδιά, δικαιολογείται το υψηλό επίπεδο ανησυχίας όταν θεραπεύουμε τα παιδιά με φάρμακα, ειδικά όταν η αγωγή είναι σε πρώιμη ηλικία (κάτω από την ηλικία των 6) ή μακροχρόνια.

Τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν πλήθος παρενεργειών (Vitiello et al, 2003a). Ορισμένες όπως η δυστονία με τους αντι-ντοπαμινεργικούς παράγοντες ή η καταστολή της όρεξης με τα ψυχοδιεγερτικά, γίνονται εμφανείς μετά από ώρες μέχρι μέρες, ενώ άλλες όπως η όψιμη δυσκινησία ή το μεταβολικό σύνδρομο με τα αντιψυχωσικά, εμφανίζονται βραδέως όταν η θεραπεία διαρκεί πάνω από μήνες ή χρόνια. Ορισμένες παρενέργειες συνδέονται με υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όπως ο επαγόμενος από το λίθιο τρόμος, ενώ άλλες εμφανίζονται μετά τη διακοπή του φαρμάκου όπως οι δυσκινησίες μετά την απόσυρση των αντιψυχωσικών. Μερικές παρενέργειες μπορεί να αναμένονται βάσει του μηχανισμού δράσης του φαρμάκου (πχ υπνηλία με τα αντιψυχωσικά). Άλλες παρενέργειες είναι παράδοξες όπως η αυξημένη αυτοκτονικότητα με την αντικαταθλιπτική αγωγή.

Η εκτίμηση της ασφάλειας βασίζεται κυρίως στην παρακολούθηση και τις αναφορές από τους ενήλικες που είναι υπεύθυνοι για το παιδί. Η ταυτοποίηση των παρενεργειών εξαρτάται από την ενδελεχή αξιολόγηση από τον κλινικό. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει διαθέσιμες περισσότερες πληροφορίες για τη μακροχρόνια ασφάλεια διάφορων ψυχοτρόπων φαρμάκων στα παιδιά. Για παράδειγμα, είναι γνωστό πλέον ότι τα ψυχοδιεγερτικά όπως η μεθυλφαινιδάτη και οι αμφεταμίνες μπορούν να προκαλέσουν δοσο-εξαρτώμενη καθυστέρηση στην σωματική ανάπτυξη τόσο του βάρους όσο και του ύψους. Μετά από 14 μήνες θεραπείας τα παιδιά που λάμβαναν διεγερτικά φάρμακα για ΔΕΠΥ ψήλωσαν κατά μέσο όρο 1,4 cm λιγότερο από ότι οι συνομήλικοί τους που η θεραπεία τους ήταν η συμπεριφορική θεραπεία (MTA Cooperative Group 2004). Ένα έλλειμμα ανάπτυξης βρέθηκε ότι παραμένει και στα επόμενα χρόνια σε παιδιά που έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή επί τρία έτη (Swanson et al, 2007). Το αποτέλεσμα στο ύψος φαίνεται να είναι πιο εμφανές σε παιδιά που άρχισαν θεραπεία με διεγερτικά πριν την έναρξη της εφηβείας (Diez - Suarez et al, 2017). Ο υποκείμενος μηχανισμός με τον οποίο εμπλέκονται τα διεγερτικά στη σκελετική ανάπτυξη παραμένει ασαφής.

Επειδή τα διεγερτικά έχουν αδρενεργική δραστηριότητα έχει αυξηθεί η ανησυχία για τα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά αποτελέσματα, περιλαμβάνοντας σε αυτά τον αιφνίδιο θάνατο (Gould et al, 2009). Ωστόσο, η ανάλυση δεδομένων μεγάλου πληθυσμού ασθενών δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της θεραπευτικής χρήσης των διεγερτικών και αυξημένου καρδιακού θανάτου ή καρδιακών συμβάντων που να οδηγούν σε επισκέψεις στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (Cooper et al, 2011; Schelleman et al. 2011). Επιπλέον, μια προοπτική μελέτη παιδιών που λάμβαναν θεραπεία για 10 χρόνια δε βρήκε αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση, αν και τα διεγερτικά έχουν ένα μικρό ανιχνεύσιμο άμεσο αποτέλεσμα στον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση (Vitiello et al, 2012).

Καθώς τα διεγερτικά ενέχουν κίνδυνο κατάχρησης, εγείρονται επίσης ανησυχίες

Ένας αριθμός από δημόσιους και ιδιωτικούς διαδικτυακούς τόπους παρέχει λεπτομερή πληροφορία για τη συμμετοχή των παιδιών στην έρευνα και τη διαδικασία του καθορισμού εάν ένα ερευνητικό έργο είναι ηθικά αποδεκτό. Κάνοντας κλικ στην παρακάτω εικόνα έχετε πρόσβαση στον διαδικτυακό τόπο του Office for Human Research Protection.



για την πιθανότητα η θεραπεία στην παιδική ηλικία να μπορεί να ευαισθητοποιήσει τον εγκέφαλο και έτσι να αυξήσει τον κίνδυνο κατάχρησης ουσιών στην εφηβεία (Vitiello 2011). Το να γίνει εφικτό να βασιστούμε σε τυχαιοποιημένες καλά σχεδιασμένες μελέτες για να αντιμετωπιστεί το ζήτημα αυτό, είναι υπό αμφισβήτηση και οι ερευνητές βασίζονται σε νατουραλιστικά θεραπευτικά δείγματα. Οι διαθέσιμες προοπτικές μελέτες δεν βρήκαν αυξημένο κίνδυνο χρήσης ουσιών σε ενήλικες σχετιζόμενο με θεραπεία με διεγερτικά στην παιδική ηλικία (Volkow & Swanson, 2008; Biederman et al, 2008; Wilens et al, 2008).

Διαφορές στην ανοχή έχουν παρατηρηθεί σε όλες τις ηλικίες και τον τύπο ανάπτυξης. Παιδιά προσχολικής ηλικίας με ΔΕΠΥ δείχνουν μειωμένη ανοχή στη μεθυλφαινιδάτη από ότι τα μεγαλύτερα παιδιά (Greenhill et al, 2006; Wigal et al, 2006). Παρομοίως τα παιδιά με διαταραχή αυτιστικού φάσματος και συννοσηρά συμπτώματα ΔΕΠΥ ήταν πιο ευαίσθητα στις παρενέργειες της μεθυλφαινιδάτης, όπως υποδεικνύεται από το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ίσο με 18% λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (πιο συχνά ευερεθιστότητα) συγκρινόμενο με λιγότερο από 5% σε παιδιά με ΔΕΠΥ χωρίς ΔΑΦ (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Aytism Network 2005b).

Παιδιά που εκτίθενται σε δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά είναι πιο επιρρεπή στη πρόσληψη βάρους από ότι οι ενήλικες (Correl et al, 2009). Τα αντικαταθλιπτικά έχει βρεθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για σχετιζόμενα με αυτοκτονία συμβάντα, όπως σκέψεις για αυτοκτονία και αυτοκτονικές συμπεριφορές, αν και δεν έχει διαπιστωθεί επίπτωση στις ολοκληρωμένες αυτοκτονίες (Hammad et al, 2006). Σε μία μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 13 κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε παιδιά και εφήβους με μείζονα κατάθλιψη, το ποσοστό αυτοκτονικότητας (σκέψεις, απόπειρες και αυτοτραυματισμοί) ήταν 3% στην ομάδα που λάμβανε αντικαταθλιπτικά και 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Bridge et al, 2007). Μία παρόμοια μετα-ανάλυση σε ενήλικες τεκμηρίωσε την αλληλεπίδραση μεταξύ ηλικίας και κινδύνου αυτοκτονικότητας με τη χρήση των αντικαταθλιπτικών: ο κίνδυνος ήταν αυξημένος για άτομα κάτω από την ηλικία των 25 ετών, δεν επηρεαζόταν μεταξύ 25 και 64 ετών και μειωνόταν σε ασθενείς άνω των 64 ετών (Stone et al, 2009). Τα δεδομένα αυτά, παρέχουν ένα παράδειγμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της ανάπτυξης και του φαρμακολογικού αποτελέσματος, ακόμα και αν η βιολογική υποστήριξη της αλληλεπίδρασης αυτής παραμένει άγνωστη.

Ο μηχανισμός διαμέσου του οποίου τα αντικαταθλιπτικά πυροδοτούν την αυτοκτονικότητα παραμένει ως υπόθεση ακόμα. Είναι πιθανό ότι μερικά παιδιά εμφανίζουν μια άτυπη ενεργοποίηση από το αντικαταθλιπτικό, με ακαθυσία, ανησυχία, άγχος, αϋπνία και παρορμητικότητα. Όμως αυτή η εξήγηση που βασίζεται σε ανέκδοτες αναφορές παραμένει θεωρία, καθώς δεν επιβεβαιώθηκε από συστηματικές αναλύσεις ασθενών υπό θεραπεία (Vitiello et al, 2009b). Μια συναφής εξήγηση περιλαμβάνει την εμφάνιση μιας υπάρχουσας διπολικής διαταραχής ή την πυροδότησή της, αλλά και αυτό επίσης στερείται πειραματικής τεκμηρίωσης.

Η ασφάλεια είναι μια σχετική έννοια και οι κίνδυνοι της φαρμακοθεραπείας πρέπει να ζυγίζονται έναντι των κινδύνων μιας μη θεραπευόμενης νόσου. Οι αποφάσεις για τη συνταγογράφηση φαρμάκων πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τους τη διαθεσιμότητα αποτελεσματικών μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων. Η ψυχοθεραπεία αν και γενικά βρέθηκε λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση των οξέων και σοβαρών συμπτωμάτων στις περισσότερες καταστάσεις, πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη

Παιδιά που περιέρχονται της προσοχής του συστήματος της παιδικής κοινωνικής πρόνοιας, έχουν δυσανάλογα υψηλά ποσοστά συναισθηματικών και ψυχικών δυσκολιών και εμφανίζουν υψηλά ποσοστά συνταγογράφησης ψυχοτρόπων φαρμάκων. Κάντε κλικ εδώ για να έχετε πρόσβαση στις Οδηγίες της AACAP για τη Χρήση των Ψυχοτρόπων Φαρμάκων στα Παιδιά και τους Εφήβους που εμπλέκονται σε Συστήματα Υπηρεσίας Παιδιών

Πατήστε στην εικόνα για να δείτε ένα σύντομο βίντεο (2:30) για το πως να μιλήσετε στα παιδιά για τα ψυχοτρόπα φάρμακα



αντί για, ή σε συνδυασμό με τα φάρμακα. Η ψυχοθεραπεία χρησιμοποιούμενη είτε διαδοχικά (ήτοι έναρξη πρώτα με ψυχοθεραπεία και μετά προσθήκη φαρμάκου αν είναι αναποτελεσματική) ή σε συνδυασμό (ήτοι έναρξη ψυχοθεραπείας και φαρμάκου ταυτόχρονα) ίσως είναι ικανή να συντομεύσει το χρόνο της ανάρρωσης και να μειώσει την ολική δόση του φαρμάκου που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (TADS Team 2007; MTA Cooperative Group, 1999).

ΗΘΙΚΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

Τα παιδιά πρέπει να είναι ικανά να γνωρίζουν για την κατάσταση τους και τις πιθανές θεραπείες, στο βαθμό που επιτρέπεται από τη γνωστική και τη συναισθηματική τους ανάπτυξη. Ωστόσο, πριν την ηλικία των 14, 16 ή 18 ετών (η νόμιμη ηλικία για συγκατάθεση στη θεραπεία διαφέρει ανάλογα με τη χώρα, βλ. Κεφάλαιο Α.1) δεν μπορούν να δώσουν νόμιμη άδεια για θεραπεία, η οποία πρέπει να δοθεί από τους κηδεμόνες τους. Είναι ευθύνη του κλινικού που θα συνταγογραφήσει να ενημερώσει τους γονείς για τα αναμενόμενα οφέλη και τους κινδύνους του φαρμάκου. Οι γονείς διαδραματίζουν επίσης καθοριστικό ρόλο στην εφαρμογή της φαρμακοθεραπείας εξασφαλίζοντας την κατάλληλη χορήγηση των συνταγογραφούμενων φαρμάκων και την αναφορά των προκαλούμενων από τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών.

Έρευνα στα παιδιά

Η πρόοδος στην παιδιατρική ψυχοφαρμακολογία εξαρτάται από τη συμμετοχή των παιδιών στην έρευνα (βλ. επίσης Κεφάλαιο J.7). Στις ΗΠΑ και σε ορισμένες άλλες χώρες, οι έρευνες που περιλαμβάνουν παιδιά υπόκεινται σε ειδικές ρυθμίσεις επιπρόσθετα σε αυτές για τους ενήλικες που συμμετέχουν σε έρευνες (United States Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration 2001). Μόνο η επιστημονικά άρτια έρευνα που χρησιμοποιεί έγκυρη μεθοδολογία και θέτει την αρχή της προσθήκης νέας γνώσης για σημαντικά ζητήματα υγείας, μπορεί να γίνει ηθικά αποδεκτή (Vitiello 2003b).

Η παιδιατρική έρευνα μπορεί να διακριθεί σε δύο ευρείες κατηγορίες που βασίζονται στο εάν έχει ή δεν έχει την προοπτική ενός άμεσου οφέλους στο άτομο που συμμετέχει. Η “προοπτική άμεσου οφέλους” σημαίνει ότι κάθε συμμετέχων έχει το ενδεχόμενο οφέλους στην υγεία του από τη συμμετοχή στην έρευνα. Η γενική απόκτηση της γνώσης σχετικά με την κατάσταση του παιδιού δεν ικανοποιεί την απαραίτητη προϋπόθεση για άμεσο όφελος. Για να είναι ηθικά αποδεκτή η έρευνα του άμεσου οφέλους, πρέπει επίσης να διαθέτει ευνοϊκή ισορροπία μεταξύ των αναμενόμενου οφέλους και των προβλέψιμων κινδύνων. Συνήθως οι μελέτες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας έχουν ενδεχόμενο άμεσου οφέλους στους συμμετέχοντες στην έρευνα. Σ αυτές τις περιπτώσεις το κύριο κριτήριο για να προσδιορίσουμε εάν είναι ηθικά αποδεκτή είναι η αναλογία κίνδυνος/όφελος. Η συμπερίληψη μιας ομάδας εικονικού φαρμάκου στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές είναι συνήθως αποδεκτή. Το εικονικό φάρμακο δε σημαίνει απαραίτητα απουσία θεραπείας και έχει συσχετιστεί με ουσιώδη βελτίωση, ειδικά στις περιπτώσεις των διαταραχών της διάθεσης και στις αγχώδεις διαταραχές.

Η φαρμακολογική έρευνα που δεν προσφέρει προοπτική άμεσου οφέλους περιλαμβάνει φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες. Για να γίνουν αποδεκτές τέτοιες έρευνες, πρέπει δυνητικά να παράγουν ουσιώδη γνώση σχετικά

με τη διαταραχή ή την κατάσταση του συμμετέχοντα. Εάν η πληροφορία δεν είναι σχετική με τη διαταραχή ή την κατάσταση του παιδιού (πχ φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιή παιδιά που δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για την κατάσταση που στοχεύει η θεραπεία) η έρευνα μπορεί να διεξαχθεί μόνο εάν εμπεριέχει τίποτα περισσότερο από τον ελάχιστο κίνδυνο.

Ο ελάχιστος κίνδυνος ορίζεται ως ο “κίνδυνος βλάβης όχι μεγαλύτερος από τον συνηθισμένο που αντιμετωπίζουμε στην καθημερινή ζωή, ή κατά τη διάρκεια των συνηθισμένων σωματικών ή ψυχολογικών εξετάσεων ή δοκιμασιών” (section 46.102 (i) στο U.S Department of Health and Human Subjects 1991). Η επικρατούσα εξήγηση είναι ότι οι εξετάσεις και οι δοκιμασίες της καθημερινής ζωής ενός τυπικού παιδιού χρησιμοποιούνται σαν αναφορά, αλλά η ακριβής ποσοτικοποίηση του κινδύνου στην τυπική καθημερινή ζωή δεν είναι εύκολη και παραμένει ένα ζήτημα προς συζήτηση.

Εάν η μελέτη στοχεύει να αποκτήσει πληροφορίες σχετικές με την κατάσταση του παιδιού (πχ φαρμακοκινητική ενός φαρμάκου για τη ΔΕΠΥ που μελετάται σε παιδιά με ΔΕΠΥ) ο κίνδυνος της έρευνας δε μπορεί να είναι μεγαλύτερος από μια ελάχιστη αύξηση του ελάχιστου κινδύνου.

Η διαδικασία της ενημέρωσης των γονέων και των παιδιών για τους στόχους, τις διαδικασίες, τους εν δυνάμει κινδύνους και τα οφέλη από τη συμμετοχή τους στην έρευνα, την ύπαρξη εναλλακτικών θεραπειών και τα δικαιώματα των συμμετεχόντων στην έρευνα, είναι κρίσιμα για την απόκτηση της συγκατάθεσης και συναίνεσης μετά από ενημέρωση. Γενικά τα παιδιά 7 ετών και άνω, είναι ικανά να παρέχουν συγκατάθεση που συχνά κατοχυρώνεται εγγράφως σε ένα κατάλληλο “έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής σε έρευνα”. Από την ηλικία των 16 οι έφηβοι έχουν επίπεδο κατανόησης παρόμοιο με αυτό των γονέων τους (Vitiello et al, 2007).

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η εφαρμογή της τεκμηριωμένης φαρμακοθεραπείας στην ψυχιατρική παιδιών και εφήβων απαιτεί την ενσωμάτωση της γνώσης και της εξειδίκευσης σε διαφορετικά επίπεδα, που περιλαμβάνουν την αναπτυξιακή ψυχοπαθολογία, τη φαρμακολογία, τις τρέχουσες ρυθμιστικές πολιτικές για τη συνταγογράφηση -που διαφέρουν από χώρα σε χώρα- τη βιοηθική σχετικά με ευάλωτους ασθενείς, και τουλάχιστον αρκετή εξοικείωση με ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις ώστε να είναι εφικτή μια ενημερωμένη και αμερόληπτη διαδικασία λήψης απόφασης.

Τυπικά η έρευνα παρέχει πληροφορία σε επίπεδο ομάδας. Αυτό είναι σίγουρα χρήσιμο για την προετοιμασία κατευθυντήριων οδηγιών και αλγορίθμων γενικής πρακτικής, όμως η πληροφορία χρειάζεται να ερμηνευτεί και να προσαρμοστεί στις ανάγκες του συγκεκριμένου παιδιού, μια διαδικασία που βασίζεται στις δεξιότητες του κλινικού.

Οι λίγες πρώτες εβδομάδες της θεραπείας είναι αφιερωμένες στο να προσδιοριστεί εάν και σε ποια δόση είναι αποτελεσματικό και ανεκτό το φάρμακο. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης (οξεία θεραπεία) είναι αναγκαία η συχνή παρακολούθηση με σκοπό να τιτλοποιηθεί η δόση βασισμένη στην κλινική ανταπόκριση (Πίνακας Α.7.7). Αναλόγως τον τύπο του φαρμάκου η κλινική απάντηση μπορεί να χρειαστεί μόνο λίγες μέρες για να εμφανιστεί ή μπορεί να απαιτεί μερικές εβδομάδες. Όπως συζητήθηκε προηγουμένως, η χρήση σταθμισμένων κλιμάκων αξιολόγησης είναι ιδιαίτερα χρήσιμη

στη φάση αυτή.

Ακόμα και για τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα, όπως τα διεγερτικά στη ΔΕΠΥ, η πιθανότητα ένας συγκεκριμένος ασθενής να αποκομίσει κλινικά σημαντικό όφελος, είναι περίπου 70%, αφήνοντας με αυτό τον τρόπο περίπου το ένα τρίτο των ασθενών χωρίς επαρκή βελτίωση. Αυτό σημαίνει ότι ο κλινικός πρέπει να είναι έτοιμος να αναγνωρίσει τη μη-απάντηση και να αλλάξει το θεραπευτικό πλάνο αντίστοιχα. Σε πολλές περιπτώσεις, χρειάζεται να ληφθεί υπόψη η χορήγηση ενός φαρμάκου δεύτερης γραμμής. Για παράδειγμα, εάν ένα παιδί με ΔΕΠΥ δεν βελτιώνεται με μεθυλφαινιδάτη, τότε ίσως να είναι αποτελεσματικό ένα παράγωγο της αμφεταμίνης. Παρομοίως, καταθλιπτικοί έφηβοι που δεν βελτιώνονται με ένα αντικαταθλιπτικό έχουν 50% πιθανότητα να ανταποκριθούν σε ένα άλλο αντικαταθλιπτικό (Brent et al, 2008).

Μόλις ένα φάρμακο φανεί ότι είναι ωφέλιμο και καλά ανεκτό από τον ασθενή, η θεραπεία συνεχίζεται με στόχο να χρησιμοποιηθεί με τον καλύτερο τρόπο και να επιτύχει την ύφεση και τη λειτουργική αποκατάσταση (φάση συνέχισης). Αφού επιτευχθεί η ανάρρωση, τυπικά η θεραπεία συνεχίζεται με σκοπό τη διατήρηση της βελτίωσης και την πρόληψη της υποτροπής ή της επανεμφάνισης (φάση συντήρησης). Η διάρκεια της θεραπείας συντήρησης εξαρτάται από την κατάσταση που θεραπεύεται και το ιστορικό της νόσου του συγκεκριμένου ασθενή. Για παράδειγμα, η ΔΕΠΥ είναι μια χρόνια κατάσταση, συνεπώς συνήθως ενδείκνυται η μακροχρόνια θεραπεία. Εντούτοις, οι φαινοτυπικές εκδηλώσεις της ΔΕΠΥ μπορεί να αλλάξουν με το χρόνο, καθώς η υπερκινητικότητα τείνει να μειώνεται στην εφηβεία ή τη νεαρή ενήλικη ζωή, και έτσι ενδείκνυται η περιοδική επανεκτίμηση, συνήθως σε ετήσια βάση, για την ανάγκη της φαρμακολογικής θεραπείας.

Στην περίπτωση της ΜΚΔ, συνιστάται η συνέχιση της αποτελεσματικής θεραπείας για 6-12 μήνες αφού επιτευχθεί η ύφεση, μετά την οποία μπορεί να εκτιμηθεί η σταδιακή μείωση του φαρμάκου εντός μιας περιόδου μεγαλύτερης των 2-3 μηνών (Hugehes et al, 2007). Για ασθενείς που έχουν υποτροπιάζοντα επεισόδια κατάθλιψης, συνήθως ενδείκνυται μια αναλογικά παρατεταμένη θεραπεία.

ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

Ενώ η ανεπαρκής πρόσβαση σε επαρκείς ειδικούς που μπορούν να συνταγογραφούν και σε ολοκληρωμένα συστήματα υγείας είναι πρακτικά παγκόσμια, όλες οι χώρες επίσης αντιμετωπίζουν μεγάλες προκλήσεις, ειδικές για κάθε περιοχή. Σε χώρες υψηλού εισοδήματος όπως οι ΗΠΑ, η πρακτική της πολυφαρμακίας έχει γίνει όλο και περισσότερο επικρατούσα, αν και η τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της υστερεί. Η έλλειψη των ειδικών που μπορούν να συνταγογραφήσουν και η υπερβολική εξάρτηση από τα φάρμακα επί απουσίας αποτελεσματικών ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων επιτείνουν το πρόβλημα αυτό. Υπάρχει ανησυχία ότι η ανεπαρκής εκπαίδευση και η ενσωμάτωση στην ομάδα “επεκτεινόμενων ιατρών μέσου επιπέδου” (mid-level physician extenders, ΣτΜ: συνήθως είναι ένας επαγγελματίας υγείας, όχι γιατρός, που παρέχει ιατρικές υπηρεσίες που τυπικά παρέχονται από γιατρό) ίσως οδηγεί στην “υπερσυνταγογράφηση.” Αξιόπιστες προσεγγίσεις από-συνταγογράφησης (ΣτΜ: σταδιακή μείωση ή/και διακοπή ενός πιθανόν ακατάλληλου φαρμάκου, με στόχο τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και τη διόρθωση της πολυφαρμακίας) είναι ακόμη σε πρώιμα στάδια ανάπτυξης. Μια άλλη αναδυόμενη πρόκληση σε χώρες υψηλού εισοδήματος έχει να κάνει με την αυξανόμενη εμπορική χρήση των φαρμακογενομικών δοκιμασιών πριν τη συγκέντρωση ικανοποιητικής

επιστημονικής τεκμηρίωσης. Αντίθετα, χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες αντιμετωπίζουν σοβαρή έλλειψη αμοιτέρων των φαρμάκων και των ειδικών που μπορούν να συνταγογραφήσουν. Φάρμακα που θεωρούνται ότι είναι η καθιερωμένη θεραπεία στις υψηλού εισοδήματος χώρες, μπορεί να μην είναι διαθέσιμα στις χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες.

Μερικές χώρες έχουν λιγότερους από δέκα ή καθόλου παιδοψυχιάτρους. Άλλες χώρες αμφισβητούν την ανάγκη για την παιδοψυχιατρική σαν ειδικότητα συνολικά. Η αυξανόμενη πρακτική της διενέργειας κλινικών δοκιμών στις χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες, που θα ωφελήσουν δυσανάλογα τους ασθενείς στις υψηλού εισοδήματος χώρες, παρουσιάζει τόσο ηθικές προκλήσεις όσο και προκλήσεις διαπολιτισμικής εγκυρότητας. Τέλος, επί απουσίας αποτελεσματικής εκπαίδευσης του κοινού και στις υψηλού και στις χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες, η χρήση ψευδοθεραπειών που δεν έχουν μελετηθεί επιστημονικά συνεχίζει να αυξάνει.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όταν τα φάρμακα χρησιμοποιούνται κατάλληλα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των παιδιών με σοβαρές ψυχικές διαταραχές. Υπάρχει τεκμηρίωση ότι μερικά φάρμακα μπορεί να βοηθήσουν όχι μόνο στη διαχείριση των συμπτωμάτων, αλλά και στη βελτίωση της λειτουργικότητας και την επίσπευση της ανάρρωσης. Είναι σημαντική η ενδελεχής και πλήρης διαγνωστική αξιολόγηση πριν σκεφθεί κανείς το φάρμακο, όπως επίσης και η ανάγκη για σταθερή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπευτική αξία ενός αριθμού ψυχοτρόπων φαρμάκων στην παρούσα φάση είναι επαρκώς τεκμηριωμένη, τόσο στο βραχυχρόνιο όσο και στο ενδιάμεσο επίπεδο, ενώ απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να κατανοήσουμε καλύτερα τη μακροχρόνια επίδραση της φαρμακοθεραπείας. Η παιδιατρική ψυχοφαρμακολογία συνεχίζει να αναπτύσσεται ταχέως, και οι κλινικοί πρέπει να παραμένουν ενημερωμένοι καθώς νέα δεδομένα γίνονται διαρκώς διαθέσιμα.

- Έχετε ερωτήσεις?
- Σχόλια?

Κάντε κλικ εδώ για να μεταβείτε στη σελίδα του εγχειριδίου στο Facebook για να μοιραστείτε τις απόψεις σας σχετικά με το κεφάλαιο με άλλους αναγνώστες, να ρωτήσετε τους συγγραφείς ή τη συντακτική επιτροπή και να κάνετε σχόλια.

REFERENCES

- Ansorge MS, Zhou M, Lira A et al. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, 2004; 306:879-881.
- Axelson DA, Perel JM, Birmaher B et al. Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002; 41:1037-1044.
- Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T et al. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 2008; 165:597-603.
- Birmaher B, Brent DA. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1503-1526.
- Brent D, Emslie G, Clarke G et al. The Treatment of Adolescents with SSRI-Resistant Depression (TORDIA): a comparison of switch to venlafaxine or to another SSRI, with or without additional cognitive behavioral therapy. *Journal of the American Medical Association*, 2008; 299:901-913.
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Medical Association*, 2007; 297:1683-1696.
- Chugani DC, Muzik O, Juhasz C et al. Postnatal maturation of human GABA_A receptors measured with positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 2001; 49:618-626.
- Cohen D, Dillon FR, Gladwin H et al. American parents' willingness to prescribe psychoactive drugs to children: A test of cultural mediators. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 2013; 48:1873-1887.
- Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *New England Journal of Medicine*, 2011; 365:1896-904.
- Correll CU, Manu P, Olshansky V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Journal of the American Medical Association*, 2009; 302:1765-1773.
- Daviss WB, Perel JM, Rudolph GR et al. Steady-state pharmacokinetics of bupropion SR in juvenile patients. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2005; 44:349-357.
- Díez-Suárez A, Vallejo-Valdivielso M, Marín-Méndez JJ et al. Weight, Height, and Body Mass Index in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated with Methylphenidate. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2017; 27:723-730.
- Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL, et al. Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165: 459-467.
- Fegert JM, Kolch M, Zito JM et al. Antidepressant use in children and adolescents in Germany. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2006; 16:197-206.
- Findling RL, Johnson JL, McClellan J et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2010; 49(6):583-94.
- Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR et al. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008; 28:441-446.
- Findling RL, Landersdorfer CB, Kafantaris V et al. First-dose pharmacokinetics of lithium carbonate in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2010; 30:404-410.
- Food and Drug Administration. 21 CFR Parts 5- and 56. Additional safeguards for children in clinical investigations of FDA-regulated products. *Federal Register* 2001; 65 (April 24):20589-600.
- Gould M, Walsh BT, Munfakh JL. Sudden death and use of stimulant medications in children. *American Journal of Psychiatry*, 2009; 166:992-1001.
- Gray JAM. *Evidence-Based Healthcare*. New York, NY: Churchill-Livingstone, 1997.
- Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001; 40:180-187.
- Greenhill LL, Abikoff H, Chuang S et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1284-1293.
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of General Psychiatry*, 2006; 63:332-339.
- Hazell P, O'Connell D, Heathcote D et al. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *British Medical Journal*, 1995; 310:897-901.

- Hsia Y, Wong, AY, Murphy, DG et al. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology*, 2014; 231:999-1009.
- Hughes CW, Emslie GJ, M. Lynn Crismon ML et al. Update from Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:667-686.
- Kennard BD, Silva SG, Tonev S et al. Remission and recovery in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): acute and long-term outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2009; 48:186-95.
- King BH, Hollander E, Sikich L et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Archives of General Psychiatry*, 2009; 66:583-590.
- McClellan J, Kowatch R, Findling RL et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:107-125.
- MTA Cooperative Group. A 14-Month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Archives of General Psychiatry* 1999;56:1073-1086.
- MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 2004; 113:762-769.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. [Depression in Children and Young People: Identification and Management in Primary, Community and Secondary care. NICE, 2005. \(NICE Clinical guideline CG 28\). Last updated: 2017.](#)
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Identification and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. NICE, 2008.
- Pediatric OCD Treatment Study (POTS). Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2004; 292:1969-1976.
- Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:894-921.
- Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clinical Pharmacokinetics*, 2007; 46:281-290.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer term benefits and blinded discontinuation after six months. *American Journal of Psychiatry*, 2005a; 162:1361-1369.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. A randomized controlled crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of General Psychiatry*, 2005b; 62:1266-1274.
- Rosenthal R, Rosnow R, Rubin DB. *Contrasts and Effect Sizes in Behavioral Research*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2000.
- Sallee FR, DeVane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2000; 10:27-34.
- Sanders S, Glasziou PP, DelMar C et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004; 1.
- Sauer JM, Ring BJ, Witcher JM. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clinical Pharmacokinetics*, 2005; 44:571-590.
- Schelleman H, Bilker WB, Strom BL et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*, 2011; 127:1102-1110.
- Stone M, Laughren T, Jones ML et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *British Medical Journal*, 2009; 339: b2880.
- Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rate based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001; 40:168-179.
- Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1014-1026.
- TADS Team. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): short-term effectiveness and safety outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 2004; 292:807-820.
- TADS Team. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64:1132-1144.
- Thyssen A, Vermeulen A, Fuseau E et al. Population pharmacokinetics of oral risperidone in children, adolescents and adults with psychiatric disorders. *Clinical Pharmacokinetics*, 2010; 49:465-478.
- United States Department of Health and Human Services. Protection of Human Subjects. Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects. Code of Federal Regulations, Title 45, Public Welfare: Part 46 (Subparts A-D): Protections of Human Subjects, Revised January 15, 2009 (available at: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html>).
- Vitiello B. An international perspective on pediatric psychopharmacology. *International Review of Psychiatry*, 2008; 20:121-126.
- Vitiello B. Combined cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy for adolescent depression: does it improve outcomes compared with monotherapy? *CNS*

- Drugs, 2009a; 23:271-280.
- Vitiello B. Ethical considerations in psychopharmacological research involving children and adolescents. *Psychopharmacology*, 2003b; 171:86-91.
- Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2001; 11:25-34.
- Vitiello B, Davico C. Twenty years of progress in pediatric psychopharmacology: accomplishments and unmet needs. *Evidence-Based Mental Health*, 2018; 21:e10.
- Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM et al. Blood pressure and heart rate in the Multimodal Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Study over 10 years. *American Journal of Psychiatry*, 2012; 169:167-177.
- Vitiello B, Emslie G, Clarke G et al. Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to SSRI treatment. *Journal Clinical Psychiatry*, 2011; 71:388-396.
- Vitiello B, Kratochvil CJ, Silva S et al. Research knowledge among the participants in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1642-1650.
- Vitiello B, Riddle MA, Greenhill LL et al. How can we improve the assessment of safety in child and adolescent psychopharmacology? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2003a; 42:634-641.
- Vitiello B, Silva S, Rohde P et al. Suicidal events in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal Clinical Psychiatry*, 2009b; 70:741-747.
- Volkow ND, Swanson JM. Does childhood treatment of ADHD with stimulant medication affect substance abuse in adulthood? *American Journal of Psychiatry*. 2008; 165(5):553-555.
- World Health Organization. *The World Health Report 2003: Shaping the Future*. World Health Organization, 2003.
- Wigal T, Greenhill LL, Chuang S et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1294-1303.
- Wilens TE, Adamson J, Monuteaux MC et al. Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2008; 162:916-921.
- Zhu S, Wang Y, Browne DC et al. Racial/ethnic differences in parental concern about their child's drug use in a nationally representative sample in the United States. *Journal of the National Medical Association*, 2009; 101:915-919.
- Zuvekas SH, Vitiello B. Stimulant medication use among US children: a twelve-year perspective. *American Journal of Psychiatry*, 2012; 169:160-166.

Παράρτημα Α.7.1

ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΑΥΤΟΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

A.7.1 *1 Η διακοπή της ρισπεριδόνης σε παιδιά με αυτισμό και σοβαρές συμπεριφορικές διαταραχές:*

- A** Αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής
- B** Έχει ως αποτέλεσμα βελτίωση της συμπεριφοράς
- Γ** Δεν έχει διαφορά
- Δ** Μειώνει τις αυτοτραυματικές συμπεριφορές
- E** Βελτιώνει τη μάθηση

A.7.2 *Τα ψυχοτρόπα φάρμακα τυπικά εισήχθησαν για να θεραπεύσουν διαταραχές των ενηλίκων και κατόπιν επεκτάθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό, με εξαίρεση:*

- A** Χλωροπρομαζίνη
- B** Ψυχοδιεγερτικά
- Γ** SSRIs
- Δ** Ανθρακικό λίθιο
- E** Κλοζαπίνη

A.7.3 *Όταν συγκρίνονται με ενήλικες και προσαρμόζεται στο σωματικό βάρος, η σχετική μάζα του ηπατικού και νεφρικού ιστού των παιδιών είναι:*

- A** Μικρότερη
- B** Παρόμοια
- Γ** Μεγαλύτερη
- Δ** Πολύ μεγαλύτερη
- E** Χωρίς κλινική σημασία

A.7.4 *Χρησιμοποιώντας ένα φάρμακο “χωρίς έγκριση” σημαίνει:*

- A** Έλλειψη τεκμηρίωσης για την αποτελεσματικότητα
- B** Δεν έχει λάβει έγκριση για αυτή την ένδειξη από έναν κανονιστικό οργανισμό (πχ FDA)
- Γ** Έχει σημαντικές παρενέργειες
- Δ** Δε συστήνεται από τον Π.Ο.Υ.
- E** Δε συστήνεται από κατευθυντήριες οδηγίες

A.7.5 *Ορισμένα φάρμακα περιλαμβάνονται στους καταλόγους των βασικών φαρμάκων του Π.Ο.Υ. για ψυχικές και συμπεριφορικές διαταραχές παρά:*

- A** Την τιμή τους
- B** Τη διαθεσιμότητα τους
- Γ** Ότι είναι “εκτός έγκρισης”
- Δ** Έλλειψη τεκμηρίωσης για την αποτελεσματικότητα στα παιδιά
- E** Σημαντικές παρενέργειες

A.7.6 *Ποιο από τα παρακάτω CYP450 ένζυμα είναι το πιο σχετικό με την παιδιατρική ψυχοφαρμακολογία;*

- A** CYP2C9
- B** CYP2C19
- Γ** CYP2B6
- Δ** CYP3B7
- E** CYP3A4

A.7.7 Όταν θεραπεύετε παιδιά μειώνοντας τη δόση στόχο του ενήλικα βασισμένη στο βάρος του παιδιού:

- A** Είναι μια καλή πρακτική
- B** Αντανακλά φαρμακοδυναμικές αρχές
- Γ** Μειώνει τις παρενέργειες
- Δ** Ίσως οδηγεί σε υπο-θεραπεία
- E** Ίσως οδηγεί σε υπερ-θεραπεία

A.7.8 Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά για την κατάθλιψη στα παιδιά:

- A** Δε πρέπει να χρησιμοποιούνται
- B** Είναι αποτελεσματικά
- Γ** Είναι καλύτερα ανεκτά από ότι στους ενήλικες
- Δ** Απαιτούν μικρότερες δόσεις από ότι στους ενήλικες
- E** Απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις από ότι στους ενήλικες

A.7.9 Το μέγεθος του αποτελέσματος είναι η διαφορά στη μέτρηση της έκβασης μεταξύ των ομάδων της μελέτης...

- A** Πολλαπλασιαζόμενη με την συγκεντρωτική σταθερά απόκλιση στο τέλος της θεραπείας
- B** Διαιρείται με την συγκεντρωτική σταθερά απόκλιση στο τέλος της θεραπείας
- Γ** Αφαιρείται από την συγκεντρωτική σταθερά απόκλιση στο τέλος της θεραπείας
- Δ** Προστίθεται στην συγκεντρωτική σταθερά απόκλιση στο τέλος της θεραπείας
- E** Διαιρείται με το τετράγωνο της συγκεντρωτικής σταθεράς απόκλισης στο τέλος της θεραπείας

A.7.10 Ποιες από τις παρακάτω προτάσεις είναι αληθινές ή ψευδείς:

- A** Όσο πιο υψηλός ο αριθμός που χρειάζεται θεραπεία (NNT) τόσο χαμηλότερη η αποτελεσματικότητα της θεραπείας
- B** Ακόμη και για τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα όπως τα διεγερτικά στη ΔΕΠΥ η ευκαιρία που ένα συγκεκριμένο παιδί θα παράγει ένα κλινικώς σημαντικό αποτέλεσμα είναι περίπου 70%
- Γ** Στις μέρες μας τα ψυχοτρόπα φάρμακα δεν πρέπει να συνταγογραφούνται εκτός αν έχουν διεξαχθεί γενετικές δοκιμασίες
- Δ** Η ψυχοθεραπεία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με τα φάρμακα
- E** Τα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι καλύτερα ανεκτά στους ενήλικες από ότι στα παιδιά

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

- A.7.1 Απάντηση: Α
- A.7.2 Απάντηση: Β
- A.7.3 Απάντηση: Γ
- A.7.4 Απάντηση: Β
- A.7.5 Απάντηση: Δ
- A.7.6 Απάντηση: Ε
- A.7.7 Απάντηση: Δ
- A.7.8 Απάντηση: Α
- A.7.9 Απάντηση: Β
- A.7.10 Απάντηση: Α: αλήθεια, Β: αλήθεια, Γ: ψευδής,
Δ: ψευδής, Ε: ψευδής