

## **Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego w zakresie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych ze schizofrenią o wczesnym początku**

### **Polish Psychiatric Association diagnostic and therapeutic management guidelines for patients with early-onset schizophrenia**

Małgorzata Janas-Kozik<sup>1</sup>, Dominika Dudek<sup>2</sup>, Janusz Heitzman<sup>3</sup>,  
Barbara Remberk<sup>4</sup>, Jerzy Samochowiec<sup>5</sup>, Agnieszka Słopień<sup>6</sup>,  
Adam Wichniak<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieków Rozwojowego, Centrum Pediatrii w Sosnowcu

<sup>2</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii, Klinika Psychiatrii Dorosłych

<sup>3</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Klinika Psychiatrii Sądowej

<sup>4</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

<sup>5</sup> Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

<sup>6</sup> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

<sup>7</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, III Klinika Psychiatryczna

#### **Summary**

Early onset of schizophrenia (before the age of 18 years) is associated with a higher risk of delayed or missed diagnosis, more severe course of the disease, and an increased susceptibility to adverse reactions to antipsychotic drugs. The objective of this paper is to present the recommendations for the diagnostic and therapeutic management of patients with early-onset schizophrenia, developed on the basis of a literature review and a consensus of a group of experts working with schizophrenia therapy.

The formal criteria that must be met to diagnose schizophrenia are the same for children and adults. Early-onset schizophrenia must be thoroughly differentiated from uni- or bipolar affective disorder, autism-spectrum disorders (ASDs) and anxiety disorder. Diagnostic assessment for psychotic disorders is also necessary in the case of abnormal, destructive or aggressive behaviour, or self-harm.

The mainstay of schizophrenia treatment is pharmacological therapy, which is used in the treatment of acute episodes and in maintenance treatment – prevention of relapses. However, the use of pharmacological interventions in children and adolescents only to reduce the risk of psychosis development is not justified. Antipsychotic agents significantly differ by their tolerance profile and clinical efficacy. Second-generation antipsychotic agents approved for the treatment of early-onset schizophrenia – aripiprazole, lurasidone and paliperidone – enable its effective and safe treatment. The necessary complement to pharmacological therapy is non-pharmacological interventions that should be adapted to the patient's age, cognitive abilities, disease stage and the needs of the whole family.

**Słowa klucze:** schizofrenia o wczesnym początku, zalecenia, leczenie

**Key words:** early-onset schizophrenia, guidelines, treatment

## Wstęp

Pierwsze objawy schizofrenii u 12–35% chorych pojawiają się przed 20. rokiem życia, u 4% chorych do zachorowania dochodzi przed 15. rokiem życia, a u 1% przed 10. rokiem życia [1]. Schizofrenia o wczesnym początku jest nie tylko wyzwaniem diagnostycznym, ale też jej leczenie może sprawiać istotne trudności. W porównaniu ze schizofrenią rozpoczynającą się w późniejszym okresie życia psychoza o wczesnym i bardzo wczesnym początku wiąże się z cięższą psychopatologią [2]. Nielezione zaburzenia z kręgu schizofrenii u dzieci i młodzieży są związane z ryzykiem występowania chorób współistniejących, nadużywania substancji i problemów ze zdrowiem fizycznym [3]. Prawdopodobieństwo zachowań ryzykownych w schizofrenii jest wyższe u osób z wcześniejszym początkiem choroby [4]. Co więcej, wcześniejszy początek psychozy stanowi predyktor potencjalnie gorszego rokowania, a około 30% chorych wymaga długotrwałego intensywnego wsparcia społecznego, emocjonalnego i psychiatrycznego [5]. Celem pracy jest przedstawienie zaleceń postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na schizofrenię o wczesnym początku, przygotowanych na podstawie przeglądu literatury przedmiotu i konsensusu grupy ekspertów zajmujących się leczeniem schizofrenii.

### Schizofrenia o wczesnym początku – definicja, objawy prodromalne, osiowe i towarzyszące

Schizofrenia o wczesnym początku ujawnia się we wczesnym okresie rozwoju u dzieci i młodzieży przed 18. rokiem życia, a schizofrenia o bardzo wczesnym początku – przed 13. rokiem życia. Rozpowszechnienie choroby poniżej 13 r.ż. jest rzadkie i wynosi 0,04% [6]. Częstość jej występowania wzrasta jednak gwałtownie po 14. roku życia, szczególnie u chłopców, i stanowi około 25% wszystkich hospitalizacji psychiatrycznych u młodych ludzi w wieku od 10 do 18 lat [1]. Wczesne zachorowanie na schizofrenię jest częstsze u chłopców. W okresie dzieciństwa ta przewaga jest wyraźna, a następnie w okresie dojrzewania z czasem stopniowo maleje.

Formalne kryteria, których spełnienie wymagane jest do postawienia diagnozy, są takie same u dzieci i u dorosłych. Obraz kliniczny schizofrenii o początku w okresie

późnej adolescencji często przypomina chorobę dorosłych. Im jednak młodsze dziecko, tym bardziej widoczne są odmienności jej przebiegu.

Schizofrenia o wczesnym początku w swoim spektrum objawowym zawiera zaburzenia myślenia (urojenia, omamy), emocji i zachowania. Tę postać choroby wiązano także z większym nasileniem dysfunkcji poznawczych w porównaniu z dorosłymi [7]. Każdy z tych obszarów aktywności psychicznej może wywierać daleko idący wpływ na zaburzenia prawidłowego rozwoju psychicznego i społecznego. Choć w ostatnich latach dane dotyczące rokowania są bardziej optymistyczne niż w poprzednich dekadach, schizofrenię o wczesnym początku wciąż uważamy za chorobę obciążoną ryzykiem niekorzystnego przebiegu. Dlatego im wcześniej zostanie zdiagnozowana i im wcześniej zostanie rozpoczęte leczenie, tym większe są szanse na uzyskanie pozytywnych efektów terapii.

Im młodsza grupa pacjentów, tym częściej początek jest powolny i podstępny, z narastającym wycofaniem i objawami negatywnymi. Pogorszenie funkcjonowania, izolacja społeczna czy zmiana zachowania to niespecyficzne objawy, które wymagają wnikliwej oceny z uwzględnieniem schizofrenii w diagnozie różnicowej.

Objawami, które często jako pierwsze zwracają uwagę otoczenia, są zachowania trudne, nierzadko uznawane za opozycyjne, które jednak są skutkiem zaburzonej percepcji rzeczywistości. Niestety często dopiero później – już w trakcie badania psychiatrycznego – rozpoznaje się istniejące wcześniej zaburzenia myślenia czy halucynacje. Dezorganizacja mowy także może być przejawem objawów pozytywnych schizofrenii. Potocznie rozumiane zaburzenia zachowania, fantazjowanie, nielogiczne i nieadekwatne wypowiedzi dziecka łatwiej jest kłaść na karb dziecięcej przekory i indywidualizmu w rozwoju psychicznym niż poważnej choroby psychicznej. Zawsze należy być czujnym, gdy dziecko nagle zaczyna uzyskiwać wyniki szkolne poniżej dotychczasowego poziomu, a pozostaje to w czasowym związku z dziwacznymi zachowaniami i wypowiedziami. Powinno budzić zaniepokojenie opiekunów i lekarza, gdy dziecko zmienia swoje przyzwyczajenia w zakresie utrzymywania higieny czy ubierania się, zaczyna dystansować się od rodziny i rówieśników. Niepokojącymi sygnałami są nagłe wybuchy agresji i pobudzenie. Zauważalna zmiana u dziecka może dotyczyć ekspresji emocji. Pojawiać się mogą nieuzasadnione obniżenie nastroju, drażliwość, stany lękowe, a następnie podejrzliwość i nieufność w stosunku do członków rodziny czy środowiska szkolnego. Wśród charakterystycznych objawów schizofrenii o wczesnym początku w grupie dzieci młodszych będą częstsze takie objawy jak mylenie treści marzeń sennych czy oglądanych filmów telewizyjnych z rzeczywistością. Choć brak krytycyzmu generalnie jest objawem występującym w schizofrenii, dzieci mogą całkowicie nie mieć świadomości, że ich doznania różnią się od tego, czego doświadczają inni („Myślałam, że wszyscy słyszą głosy”). U młodzieży z kolei skargi na złe relacje z rodzicami czy prześladowania w szkole wymagają wnikliwej analizy, które zdarzenia faktycznie miały miejsce, a które stwierdzenia mogą wskazywać na objawy wytwórcze. Ucieczki z domu, nadużywanie alkoholu, narkotyków czy nikotyny także mogą być – wśród wielu innych objawów – pierwszym symptomem rozwijającej się choroby. Również samookaleczenia są w populacji nastolatków zjawiskiem względnie częstym. Niemniej jednak poważne, dziwaczne, nietypowe w formie lub nietypowo wyjaśniane samouszkodzenia powinny zwrócić uwagę klinicysty.

Poważnym zagrożeniem związanym z psychozą o wczesnym początku są także myśli, zamiary i działania samobójcze [8, 9].

### **Diagnostyka pierwszego epizodu psychotycznego u dzieci i młodzieży**

Pierwszy epizod psychotyczny może być poprzedzony okresem prodromalnym, w którym pojawiające się objawy przybierają najczęściej formę objawów niespecyficznych. Z kręgu zaburzeń afektywnych mogą występować: depresja, lęk, labilność, drażliwość. Z zakresu zaburzeń myślenia czy zaburzeń poznawczych pacjent może zgłaszać dziwaczne i niezwykle idee, widoczne jest pogorszenie funkcjonowania w szkole i grupie rówieśniczej. Często dochodzi do zmiany poczucia siebie czy otoczenia. Natomiast wśród zaburzeń behawioralnych obserwuje się wycofanie społeczne, utratę zainteresowań, podejrzliwość, deteriorację w odgrywaniu ról społecznych. Pojawiają się objawy fizyczne pod postacią zaburzeń snu, łaknienia, utraty energii i spadku motywacji.

Pierwszy epizod schizofrenii w okresie dorastania w dużej części przypadków ma obraz typowy. Różnice najczęściej dotyczą niespecyficznych objawów ogólnych. Te odnoszące się do różnic rozwojowych w sferze poznawczej i języka wpływają na zakres i jakość objawów psychotycznych. U dzieci usystematyzowane urojenia i objawy katatoniczne są rzadsze, częste natomiast są urojenia hipochondryczne i dysmorfofobie. W tej grupie wiekowej częściej doświadczane są halucynacje słuchowe (głosy potworów, zabawek, zwierząt) oraz częściej – poza halucynacjami słuchowymi – również te innych modalności: wzrokowe, dotykowe, węchowe, czucia somatycznego. Występujące natręctwa są przeważnie egosyntoniczne oraz mogą mieć miejsce trudne do wyjaśnienia próby samobójcze (bez objawów afektywnych lub z brakiem spójnej motywacji psychologicznej).

Jakie są objawy w postaciach nietypowych? W obrazie pseudopsychopatycznym dominuje izolacja, odmowa chodzenia do szkoły, agresja czynna i słowna. Obraz pseudonerwiczny charakteryzuje się występowaniem zaburzeń koncentracji uwagi, gorszymi wynikami w nauce, obecnością skarg somatycznych i hipochondrycznych oraz lęków. W obrazie zespołu obsesyjno-kompulsyjnego dominują natręctwa, autoagresja i obniżenie nastroju. W obrazie emocji lęk i jego nasilenie są ważnymi predyktorami zachowań zagrażających.

Objawy pozytywne w przebiegu pierwszego epizodu schizofrenii są dość łatwe do zdiagnozowania, a co za tym idzie – postawienia adekwatnej diagnozy i włączenia odpowiedniego leczenia. Natomiast objawy negatywne często mogą sugerować zaburzenia nastroju o charakterze depresyjnym, zaburzeń zachowania w potocznym ich rozumieniu lub trudnych do wyjaśnienia innych zaburzeń z kręgu behawioralnych.

Często do lekarzy psychiatrów jest kierowane pytanie, jak odróżnić objawy chorobowe od szeroko rozumianego buntu adolescencyjnego. W tym ostatnim kryzys normatywny tym różni się od patologicznego, że im większa liczba obszarów życia nastolatka wyrywa się spod jego kontroli i trudno mu sobie poradzić z wyzwaniem szkolnymi, rówieśniczymi czy rodzinnymi, to tym większe jest prawdopodobieństwo, że kryzys normatywny przechodzi w patologiczny. Towarzyszące mu trudności mogą

przybierać formę objawów chorobowych pozytywnych bądź negatywnych, które zawsze budzą wiele wątpliwości, czy aby młody człowiek nie jest „patologizowany” [10, 11].

### **Diagnostyka różnicowa schizofrenii o wczesnym początku**

Schizofrenia o wczesnym początku wymaga starannego różnicowania z zaburzeniami afektywnymi jedno- i dwubiegunowymi, zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ASD) oraz zaburzeniami lękowymi. Ocena diagnostyczna w kierunku zaburzeń psychotycznych konieczna jest także w wypadku występowania objawów zaburzeń zachowania, zachowań niszczycielskich i agresji oraz samouszkodzeń.

Pierwszą manifestacją zaburzeń dwubiegunowych (ChAD) o wczesnym początku jest często mania z objawami psychotycznymi i cechami dezorganizacji zachowania i myślenia. Około 50% osób, u których ChAD rozpoczęła się w młodym wieku epizodem maniakałnym, otrzymuje początkowo diagnozę schizofrenii [12]. Dominacja drażliwości, wrogości czy zachowań agresywnych w przebiegu manii bywa interpretowana jako schizofreniczne zaburzenia behawioralne. W ciężkim epizodzie afektywnym mogą się pojawić objawy katatoniczne, omamy słuchowe, urojenia niezgodne z nastrojem, różnorakie dziwaczne idee, formalne zaburzenia myślenia, a nawet incydentalnie pierwszorzędowe objawy schneiderowskie, traktowane przez wielu psychiatrów jako patognomoniczne dla schizofrenii. Stany depresyjne, zwłaszcza po tak bogatoobjawowej manii, mogą być mylnie rozumiane jako objawy negatywne [13]. U podłoża tak zmiennego obrazu klinicznego i nierzadko podobieństwa początkowych epizodów ChAD i schizofrenii leżą podobne zmiany neurobiologiczne. Wykazano, że obserwowane zmiany neuroanatomiczne dotyczące objętości struktur mózgu nie różnicują osób z ChAD i ze schizofrenią, przynajmniej w pierwszych fazach przebiegu choroby. Jedyne, co można stwierdzić, to większą redukcję objętości istoty białej u osób z pierwszym epizodem ChAD, a szarej oraz powiększenia komór bocznych w schizofrenii. Ponadto w wielu badaniach stwierdzono, że obie choroby dzielą ze sobą wspólne cechy genetyczne, elektrofizjologiczne i biochemiczne, co może odpowiadać za nakładanie się objawów psychopatologicznych [14].

W różnicowaniu należy uwzględnić cały dotychczasowy przebieg choroby (jak wyglądały ewentualne poprzednie epizody, jak zmieniały się w czasie symptomy, jak pacjent funkcjonował w okresach poprawy). Ważną wskazówką może być obciążenie rodzinne (częstsze występowanie u osób z ChAD zaburzeń afektywnych w rodzinie) oraz skuteczność leków normotymicznych. Warto również zwrócić uwagę na funkcjonowanie przedchorobowe i cechy prodromalne. Różnice między prodromem ChAD (manii) i schizofrenii to istotnie częściej występujące w tym pierwszym zaburzeniu takie objawy jak: spadek koncentracji, uwagi, fizyczne pobudzenie, męczliwość, brak energii, nastrój depresyjny, trudności w myśleniu i jasnej komunikacji, labilność nastroju, obsesje i kompulsje, a w prodromie schizofrenii – niezwykle treści myślenia [15].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Zeng i wsp. [16], obejmującej prawie 2 miliony uczestników, stwierdzono, że osoby z ASD w porównaniu z grupą kontrolną 3,55 razy częściej mają dodatkowo rozpoznaną schizofrenię. ASD jest zaburzeniem

neurorozwojowym, w którym pierwsze objawy pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. W wypadku schizofrenii zmiany stanu psychicznego pacjenta pojawiają się później, najczęściej w okresie nastoletnim. Przeprowadzone badania wskazują, że niektóre objawy negatywne, szczególnie w zakresie deficytów w komunikacji społecznej oraz społeczno-emocjonalnej wzajemności, mogą się pokrywać w obu omawianych jednostkach. W schizofrenii objawy negatywne obejmują m.in. błady lub sploty afektu, mniejsze wykorzystanie gestów oraz kontaktu wzrokowego w komunikacji, zubożenie mowy – związane prawdopodobnie z formalnymi zaburzeniami myślenia i poznawczymi, awolucję i apatię, brak zainteresowania społecznego oraz uważności. Natomiast w ASD opisywane są m.in. deficyty w komunikacji niewerbalnej, ograniczone użycie gestów oraz kontaktu wzrokowego w komunikowaniu się z innymi, ograniczone dzielenie się emocjami, spontanicznej komunikacji i płynności konwersacji [17]. Inaczej jest w wypadku objawów pozytywnych w ASD i schizofrenii, które są bardziej charakterystyczne dla poszczególnych jednostek, a tym samym znacznie lepiej je różnicują [18]. W schizofrenii pojawiają się omamy, urojenia, dziwaczne zachowanie, pozytywne formalne zaburzenia myślenia (np. dezorganizacja myślenia, nieskładna mowa). Wśród objawów pozytywnych w ASD badacze wymieniają nieprawidłowości z zakresu mowy (np. echolalia, nietypowa intonacja), atypowe społeczne zachowania (np. nadmierna, nietypowa gestykulacja lub mimika, nieadekwatne społeczne zachowania), stereotypowe i powtarzalne zachowania, naleganie na stałość, nietypową wrażliwość sensoryczną, stereotypie ruchowe lub manieryzmy, ograniczone zainteresowania.

Stany lęku i niepokoju, z jakimi spotykamy się u zdrowych dzieci, mogą być adekwatne do stopnia rozwoju dziecka i nie muszą być interpretowane jako objawy zaburzenia psychicznego. Jeżeli jednak lęk towarzyszy objawom psychotycznym powiązanym z zaburzeniami myślenia czy spostrzegania, jest nieadekwatny i irracjonalny, to może być traktowany początkowo jako prodromalny (zwiastunowy) objaw schizofrenii, a w miarę rozwoju psychozy jako silna emocjonalna reakcja na psychotyczne doznania.

W obrazie schizofrenii o wczesnym początku istotnym objawem może być lęk, który wymaga różnicowania z innymi zaburzeniami lękowymi, jakie często występują u dzieci. Zaburzeniom lękowym, którym mogą towarzyszyć zaburzenia zachowania, agresja, dysforia czy drażliwość, można zbyt pochopnie nadać walor objawu towarzyszącego schizofrenii, jeżeli nie wykluczy się możliwego lęku separacyjnego, fobii specyficznej, zespołu lęku uogólnionego, lęku napadowego (panicznego), zaburzenia stresowego pourazowego czy zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego [19, 20].

Zachowania agresywne powodują zagrożenie fizyczne lub wyrządzają krzywdę innym ludziom bądź zwierzętom. Kwalifikują się do nich: tyranizowanie, grożenie, zastraszanie innych, częste inicjowanie walk fizycznych, używanie broni, która może powodować poważne fizyczne uszkodzenia, okrucieństwo fizyczne wobec ludzi i/lub zwierząt, dokonywanie kradzieży bezpośrednio od ofiary (wymuszanie, kradzieże kieszonek i inne), świadome branie udziału w podpaleniu z intencją spowodowania poważnej szkody oraz świadome niszczenie cudzej własności. Możemy spotkać je także u osób z tzw. objawami wytwórczymi, czyli urojeniami, a więc zaburzeniami myślenia oraz halucynacjami, czyli zaburzeniami postrzegania. Z powodu choroby osoby takie,

często zachowujące się dla nas niezrozumiale i dziwacznie, mogą również przejawiać zachowania agresywne. Choroba może uniemożliwić im rozpoznanie znaczenia czynu agresywnego lub powstrzymanie agresywnego zachowania. Zaburzenia zachowania to utrwalone zachowania antyspołeczne, agresywne lub buntownicze. Powodują łamanie praw innych ludzi i norm współżycia społecznego. Zachowania te znacznie przekraczają normy dla danego wieku i kręgu kulturowego. Ich skrajne formy to zachowania przestępcze, konflikty z prawem. Są niespecyficznym czynnikiem ryzyka rozwoju niemal wszystkich schorzeń psychicznych.

Schizofrenia o wczesnym początku ze względu na trudności w jej identyfikacji, a tym samym rozpoczęciu leczenia, może być poważnym stanem zagrażającym życiu dziecka. Często, bo sięgającym 40% powikłaniem tej psychozy będą samouszkodzenia, które – gdy są bagatelizowane – mogą prowadzić do prób samobójczych i samobójstwa. Wśród najczęściej spotykanych samookaleczeń wymienia się: samodrapanie, samouderzenie, samogryzienie, samoszczypanie, gwałtowne i uporczywe machanie głową i wrywanie sobie włosów. Charakterystyczne jest, że dzieci, u których rozpoznano schizofrenię, nie reagowały na własne obrażenia czy zadawany sobie ból, a czasami nawet sprawiały wrażenie, że czerpią przyjemność z tych zachowań. Są badania, które wskazują, że samookaleczenia u dzieci i młodzieży wiążą się ze zwiększonym ryzykiem późniejszego samobójstwa nie tylko do 18. roku życia, ale również w życiu dorosłym. Zdarza się, że samookaleczenia wpływają na postawienie diagnozy schizofrenii o wczesnym początku u dzieci, którym wcześniej stawiano wiele różnych diagnoz i nie wdrażano skutecznego leczenia [19, 20].

### **Wczesna interwencja w pierwszym epizodzie psychotycznym u chorego młodocianego**

Leczenie schizofrenii obejmuje, jak wiadomo, leczenie ostrego epizodu (leczenie pierwszego epizodu i terapia w razie zaostrzenia), leczenie podtrzymujące i zapobieganie nawrotom. U dorosłych analizowana jest także możliwość stosowania (różnych) leków i form psychoterapii w wypadku stanu ryzyka wystąpienia psychozy. W odniesieniu do dzieci i młodzieży w 2015 roku rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (EPA) przedstawiły jednoznaczne stanowisko, według którego stosowanie w tej grupie interwencji mających na celu jedynie zmniejszenie ryzyka rozwoju psychozy nie jest zasadne [23]. Należy objąć dziecko kompleksową opieką odpowiednią do jego aktualnych potrzeb, monitorować stan psychiczny i adekwatnie modyfikować oddziaływania terapeutyczne.

Również nowsza metaanaliza nie wskazuje żadnej metody jako skutecznej w zapobieganiu rozwojowi psychozy u dzieci i młodzieży [24]. Obiecujące wyniki przyniosły pojedyncze badania kontrolowane dotyczące stosowania kwasów omega-3, terapii rodzinnej i remediacji poznawczej. W punkcie początkowym u większości uczestników analizowanych badań wdrożono jakąś formę psychoterapii, a także leki psychotropowe. W szczególności 30% badanych w punkcie początkowym przyjmowało leki przeciwpsychotyczne. Wskazania, z których powodu leki te były stosowane, nie zostały wyszczególnione.

Kolejnym obszarem oddziaływań systemowych mających na celu poprawę rokowania są próby wcześniejszego rozpoznawania choroby, rozpoczynania leczenia i skrócenia okresu nieleczzonej psychozy. Do stosowanych interwencji należą screening oraz tworzenie wyspecjalizowanych ośrodków opieki. Ocena przesiewowa w kierunku psychozy może dotyczyć populacji ogólnej (np. ocena przesiewowa na terenie szkoły jest możliwa, choć wiąże się z wieloma logistycznymi trudnościami i koniecznością analizy kwestii etycznych, jak opisują to Meyer i wsp. [25]) lub uwzględniać osoby poszukujące pomocy. Opieka powinna być kompleksowa, a świadczenia ośrodków wczesnej interwencji adresowane są często do adolescentów i młodych dorosłych. Autorzy pracy stanowiącej przegląd stosowanych programów wczesnej interwencji we wnioskach stwierdzają, że skuteczność analizowanych projektów jest obiecująca, a w szczególności wiązała się ze zmniejszeniem liczby hospitalizacji u uczestniczących w terapii pacjentów [26]. Tym niemniej same oddziaływania kliniczne nie są wystarczające do tego, aby skrócić okres nieleczzonej psychozy w całej populacji; konieczna jest poprawa dostępu/zgłaszalności do leczenia. Pomóc w tym powinny m.in. szeroko zakrojone kampanie informacyjne.

### **Leczenie farmakologiczne**

Leczenie schizofrenii obejmuje leczenie pierwszego epizodu, leczenie podtrzymujące, leczenie zaostrzenia i zapobieganie nawrotom. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych uważa się za bezwzględnie konieczne (patrz rozważania dotyczące okresu nieleczzonej psychozy). Obowiązkowe jest także wdrażanie oddziaływań psychospołecznych. Według rekomendacji NICE i kanadyjskich [1, 27] w procesie diagnozy należy uwzględnić wywiad rozwojowy, stan zdrowia fizycznego i psychicznego, sytuację psychologiczną, rodzinną, społeczną, ekonomiczną i szkolną pacjenta. W razie niepowodzenia terapii, poszukując przyczyn tej sytuacji, należy wziąć pod uwagę takie możliwości jak brak realizacji zaleceń, choroby somatyczne, stosowanie dodatkowych leków i przyjmowanie substancji psychoaktywnych. Opiekę nad pacjentem powinien sprawować zespół wielodyscyplinarny.

Choć zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od leków przeciwpsychotycznych II generacji, nie ma takiej jednoznacznej rekomendacji. Ostrożność jest zalecana w wypadku olanzapiny – decyzja o włączeniu tego leku powinna być szczególnie omówiona z pacjentem i rodzicem ze względu na istotne kliniczne ryzyko rozwoju powikłań metabolicznych. W razie nieskuteczności lub braku tolerancji dwóch prawidłowo prowadzonych kuracji, po wnikliwej analizie możliwych przyczyn braku efektu leczenia, można zastosować klozapinę. Stosowanie tej substancji u dzieci i młodzieży jest omówione w literaturze przedmiotu [28]. Przy braku efektu leczniczego klozapiny należy rozważyć monitorowanie poziomu leku we krwi oraz ponownie przeanalizować dotychczasowe postępowanie, stan zdrowia pacjenta, jego sytuację oraz możliwe przyczyny prowadzące do utrzymywania się objawów. Następnie można rozważyć augmentację leczenia przez wprowadzenie drugiego leku przeciwpsychotycznego. Rekomendacje nie wymieniają wprost leczenia elektrowstrząsowego jako kolejnego kroku, niemniej eksperci uważają tę metodę leczenia za wartościową w wybranych

sytuacjach i w grupie dzieci i młodzieży wykorzystywaną zbyt rzadko [29]. Stosowanie innych technik neuromodulacji ma charakter eksperymentalny.

Wiele leków stosowanych jako leki pierwszego rzutu u dorosłych nie posiada rejestracji dla dzieci i młodzieży. Leki przeciwpsychotyczne zarejestrowane w Polsce do stosowania u pacjentów ze schizofrenią o wczesnym początku są wymienione w tabeli 1, w innych wskazaniach – w tabeli 2.

Tabela 1. Leki zarejestrowane w Polsce do leczenia schizofrenii o wczesnym początku

Lek	Warunki rejestracji
Amisulpryd	Niezalecany poniżej 18. r.ż.; przeciwwskazany poniżej 15. r.ż./przed okresem pokwitania
Arypiprazol	Od 15. r.ż.
Chlorpromazyna	Od 1. r.ż. (zakres rejestracji nie odzwierciedla aktualnej wiedzy medycznej)
Haloperydol	Od 13. r.ż. w razie nieskuteczności innych sposobów leczenia
Klozapina	Od 16. r.ż.
Lewomepromazyna	Od 12. r.ż.
Lurazydon	Od 13. r.ż.
Paliperidon	Od 15. r.ż. (lek praktycznie niedostępny w Polsce w formie doustnej)
Perazylna	Od 16. r.ż.
Sulpiryd	Od 14. r.ż.

Tabela 2. Leki przeciwpsychotyczne zarejestrowane w Polsce do leczenia zaburzeń psychicznych o wczesnym początku

Lek	Warunki rejestracji
Arypiprazol	Od 13. r.ż. w epizodach maniakalnych (niższy próg wiekowy niż w wypadku schizofrenii)
Haloperydol	Od 10. r.ż. w tikach (niższy próg wiekowy niż w wypadku schizofrenii)
Risperidon	Od 5. r.ż. w zaburzeniach zachowania/w wypadku zachowań agresywnych
Tiapryd	Od 6. r.ż., wskazania do stosowania: demencja, zaburzenia zachowania podczas odstawiania alkoholu, ciężka postać płasawicy Huntingтона (nie spodziewamy się tych schorzeń u dzieci, niemniej tak brzmi treść charakterystyki)
Zyprazydon	Od 10. r.ż. w manii i epizodach mieszanych

Jak widać, niewiele leków przeciwpsychotycznych II generacji ma rejestrację do stosowania u dzieci i młodzieży, zwłaszcza u młodszych adolescentów. Podanie leku poza rejestracją wymaga szczegółowego poinformowania opiekunów prawnych i pacjenta o możliwym ryzyku przyjmowania takiego produktu leczniczego. Zgodę na wdrożenie leku powinien wyrazić opiekun prawny oraz pacjent powyżej 16. roku życia.

Podsumowując, metaanaliza Sarkara i Grovera [30] wykazała, że obecna baza dowodów dotycząca stosowania leków przeciwpsychotycznych u dzieci i młodzieży

ze schizofrenią jest raczej ograniczona, aczkolwiek wykazuje, że leki przeciwpsychotyczne są efektywne w leczeniu schizofrenii także w tej grupie wiekowej. Do podobnych wniosków prowadzą analizy piśmiennictwa dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży leków przeciwpsychotycznych w formie iniekcji o przedłużonym działaniu (*Long Acting Antipsychotics* – LAI) [31]. W innej metaanalizie oceniającej atypowe leki przeciwpsychotyczne w schizofrenii u dzieci i młodzieży lurasydon wiązał się z podobną skutecznością, mniejszym przyrostem masy ciała i niższym ryzykiem całkowitego odstawienia leku w porównaniu z innymi doustnymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi [32]. W nieco starszej metaanalizie wykazano, że olanzapina wiązała się z największym przyrostem masy ciała, a aripiprazol z najmniejszym. W wypadku drugorzędowego punktu końcowego, chociaż zidentyfikowano wiele aktywnych badań porównawczych, dane nie były dostępne do metaanalizy i były zbyt ograniczone, aby można było wyciągnąć jednoznaczne wnioski [33].

### **Problem otyłości w populacji młodocianych i młodych dorosłych a objawy metaboliczne jako konsekwencja leczenia neuroleptykami**

Otyłość i zaburzenia metaboliczne indukowane leczeniem przeciwpsychotycznym to jedno z najczęstszych i najbardziej istotnych klinicznie powikłań związanych z leczeniem farmakologicznym schizofrenii. Zwiększają one ryzyko wystąpienia nie tylko cukrzycy, ale też chorób układu krążenia. Z tych powodów ocena ryzyka kardiometabolicznego przed rozpoczęciem leczenia przeciwpsychotycznego oraz powtórzenie tej oceny po 6 tygodniach i 3 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż raz w roku, są obecnie zalecane jako stały element leczenia schizofrenii [34].

Choć ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiometabolicznych jest silnie związane z wiekiem powyżej 40 lat, nie oznacza to, że w wypadku leczenia schizofrenii o wczesnym początku ocenie ryzyka parametrów metabolicznych można poświęcać mniej uwagi. Przeciwnie – dostępne dane wskazują, że pacjenci w młodszym wieku są bardziej wrażliwi na metaboliczne działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych niż osoby starsze. Z tego powodu lekarze psychiatrzy, już rozpoczynając leczenie farmakologiczne pierwszego epizodu schizofrenii, powinni kierować się ogólnymi zasadami postępowania zmniejszającymi ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych. Przy wyborze leku przeciwpsychotycznego należy kierować się nie tylko jego skutecznością, ale także ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego. Lekami przeciwpsychotycznymi o najniższym ryzyku przyrostu masy ciała są zyprazydon, lurasydon, aripiprazol, haloperydol, breksipiprazol i karpiprazyna [34–36].

W razie stwierdzenia zaburzeń metabolicznych należy dokonać modyfikacji leczenia przeciwpsychotycznego przez zmniejszenie dawki leku, augmentację innym lekiem przeciwpsychotycznym o niskim ryzyku przyrostu masy ciała lub zmianę leczenia przeciwpsychotycznego na taki lek. Należy stosować właściwe leczenie somatyczne (metformina, statyny itd.) oraz w wypadkach nadużywania alkoholu i palenia tytoniu należy motywować pacjentów do zmiany stylu życia, wdrażając skuteczne interwencje behawioralne i farmakologiczne [34]. Co istotne, sama edukacja prozdrowotna nie jest wystarczająco skuteczna [36].

Leczenie przeciwpsychotyczne prowadzone w ten sposób jest bezpieczne i jak można stwierdzić na podstawie wieloletnich rejestrów stosowania leków przeciwpsychotycznych – zmniejsza ryzyko przedwczesnej śmierci osób chorujących na schizofrenię, a także ryzyko przedwczesnej śmierci związane ze schorzeniami układu krążenia [37].

### Wpływ neuroleptyków na funkcje poznawcze

Po wprowadzeniu leków przeciwpsychotycznych II generacji pojawiła się nadzieja, że mogą być one skuteczne wobec zaburzeń poznawczych w schizofrenii [38]. Niemniej w toku dalszych analiz dane okazały się mniej jednoznaczne, niewiele jest też badań kontrolowanych placebo [39].

W schizofrenii o wczesnym początku nieliczne badania otwarte wskazywały na poprawę funkcji poznawczych w okresie leczenia [40–42]. Natomiast w pracach porównujących między sobą poszczególne leki przeciwpsychotyczne nie potwierdzono przewagi któregoś z nich [41, 43]. Choć badania kliniczne kontrolowane placebo często uwzględniają komponent poznawczy wymiarów schizofrenii, brakuje publikacji prezentujących efekty leczenia u pacjentów młodzieżowych.

Trwają poszukiwania mechanizmów farmakologicznych, które mogłyby zwiększyć skuteczność leków przeciwpsychotycznych i/lub ograniczyć ich typowe działania niepożądane, w tym zaburzenia metaboliczne, wydłużenie odstępu QT w EKG, zaburzenia poznawcze i ruchowe. W leczeniu zaburzeń poznawczych jednym z celów leczenia jest oddziaływanie na receptor serotoninowy 5-HT<sub>7</sub>, ze szczególnym uwzględnieniem niedawno zarejestrowanego w niektórych krajach leku przeciwpsychotycznego drugiej generacji – luraszidonu [44].

Receptory serotoninowe 5-HT<sub>7</sub> występują w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. W mózgu wykrywa się je głównie w korze czołowej, wzgórzu, podwzgórzu i hipokampie [45]. Dystrybucja receptorów 5-HT<sub>7</sub> w ośrodkowym układzie nerwowym wskazuje na ich rolę w regulacji procesów poznawczych, nastroju, bólu, rytmów okołodobowych oraz snu [46]. Zgodnie z tym zarówno inaktywacja genu dla receptora 5-HT<sub>7</sub>, jak i farmakologiczna blokada tego receptora wywoływały efekty „przeciwdepresyjne” w zwierzęcych modelach objawów depresji [46]. Lokalizacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> oraz ich funkcja fizjologiczna skłoniły kilka grup badawczych do opracowania cząsteczek wykazujących wysokie powinowactwo do receptora 5-HT<sub>7</sub>, przeznaczonych do leczenia różnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym m.in. schizofrenii, zaburzeń poznawczych i depresji.

Harvey i wsp. [47] oceniali wpływ luraszidonu na funkcje poznawcze u dorosłych pacjentów ze schizofrenią rekrutowanych do 6-tygodniowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i randomizowanych do jednej z grup otrzymujących odpowiednio luraszidon (80–160 mg), kwetiapinę XR (200–600 mg) lub placebo. Zdolności poznawcze oceniano za pomocą komputerowego zestawu testów poznawczych CogState. W populacji pacjentów spełniających kryteria oceny luraszidon w dawce 160 mg w kierunku lepiej zaplanowanej nieselektywności: rola receptorów 5-HT<sub>7</sub> przewyższał zarówno placebo, jak i kwetiapinę pod względem złożonego wyniku

oceny neurokognitywnej, natomiast nie odnotowano różnic między lurazydonem w dawce 80 mg, kwetiapiną XR i placebo. Pacjenci spełniający z góry określone kryteria rozpoczynali udział w 6-miesięcznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu kontynuacyjnym, w którym oceniano lurazydon (w dawkach 40–160 mg) w porównaniu z kwetiapiną XR (w dawkach 200–800 mg). W badaniu kontynuacyjnym analiza pełnej próby wykazała istotnie lepszy wpływ na zdolności poznawcze w grupie leczonej lurazydonem niż w grupie leczonej kwetiapiną XR zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach [47]. Wyniki badania przeprowadzonego przez Harveya i wsp. [47] potwierdzają koncepcję łączącą unikatowy profil farmakologiczny lurazydonu z korzystnym wpływem na zaburzenia poznawcze typowe dla schizofrenii.

Długotrwała poprawa wglądu i osądu oraz nasilenia objawów schizofrenii, oceniana w 6-miesięcznym okresie leczenia kontynuacyjnego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby po zakończeniu 6-tygodniowej fazy ostrej badania, była istotnie większa w grupie lurazydonu 40 do 160 mg/d w porównaniu z kwetiapiną XR 200 do 800 mg/d.

### Bezpieczeństwo kardiologiczne

Dane na temat bezpieczeństwa kardiologicznego leków przeciwpsychotycznych pochodzące z badań w grupach dzieci i młodzieży są nieliczne. W badaniu Raya i wsp. [48] przeprowadzonego na podstawie analizy rejestrów Medicaid ryzyko zgonu u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 24. r.ż.) przyjmujących leki przeciwpsychotyczne w dawce większej niż ekwiwalent 50 mg chlorpromazyny oceniono jako 3,5 razy wyższe niż w grupie młodych osób stosujących leki psychotropowe z innych grup. Badanie to dotyczyło zgonów niezależnie od przyczyny i nie uwzględniało poszczególnych leków [48].

W metaanalizie, w której analizowano skutki stosowania 9 leków przeciwpsychotycznych klasycznych i II generacji, stwierdzono, że istotne statystycznie skrócenie odstępu QT w EKG było związane z przyjmowaniem arypiprazolu, wydłużenie zaś – z przyjmowaniem zyprazydonu. Wydłużenie QT w stosunku do punktu początkowego obserwowano także w wypadku rysperydonu, tym niemniej różnica w stosunku do placebo nie osiągnęła istotności statystycznej [49]. Brakuje także danych, które by jednoznacznie wskazały, w jakim stopniu wydłużenie QT opisane w metaanalizie przekłada się na ryzyko kliniczne dla pacjenta pediatrycznego. W nowszym badaniu analizującym bazę danych dotyczącą populacji Tajwanu, obejmującym 29 030 pacjentów w wieku 5–18 lat, nie znaleziono różnic między ocenianymi lekami (amisulpryd, arypiprazol, haloperydol, rysperydon, olanzapina, paliperydon, kwetiapina, sulpiryd, zyprazydon) w zakresie ryzyka rozwoju nadciśnienia i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [50].

Z badań dotyczących dorosłych wynika, że w tej grupie wiekowej leki przeciwpsychotyczne różnią się istotnie pod względem bezpieczeństwa kardiologicznego, w tym ryzyka wydłużenia odstępu QT<sub>0</sub>, które może prowadzić do wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*. Metaanalizy na temat bezpieczeństwa kardiologicznego leków przeciwpsychotycznych u osób dorosłych wskazują, że lekami przeciwpsychotycznymi o najniższym ryzyku wydłużania odstępu QT są lurazydon, brekspiprazol, kariprazyna i arypiprazol [51].

Istotnym powikłaniem, o którym należy pamiętać podczas leczenia klozapiną, jest także zapalenie mięśnia sercowego [28].

### **Inne działania niepożądane neuroleptyków**

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w populacji rozwojowej może być związane z częstszym w porównaniu z dorosłymi pojawianiem się skutków ubocznych. Liu i wsp. [52] przeanalizowali częstość działań niepożądanych u dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych. Wykorzystali materiały badawcze udostępniane przez FDA oraz wyniki badań odwołujących się do dokumentów rejestracyjnych. Liczba małoletnich biorących udział w badaniach wahała się od 106 do 472. Spośród leków przeciwpsychotycznych oceniono aripiprazol, paliperydon, lurazydon w dawce 40 mg/d i 80 mg/d, rysperydon, asenapinę, kwetiapinę i olanzapinę. U dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi zaobserwowano m.in. wyraźnie większe ryzyko sedacji (z wyjątkiem lurazydonu), objawów pozapiramidowych (rysperydon) oraz zmęczenia i bólów brzucha (rysperydon). W wypadku większości analizowanych obszarów działania aripiprazolu, lurazydonu i paliperydonu ryzyko skutków ubocznych oceniono jako niższe w porównaniu z osobami dorosłymi. W wypadku aripiprazolu zdecydowanie korzystny profil bezpieczeństwa dotyczył: zaburzeń snu, lęku, pobudzenia i bólów głowy.

W metaanalizie przeprowadzonej przez Krausego i wsp. [53] wykazano, że objawy pozapiramidowe stwierdzano częściej w czasie stosowania paliperydonu w porównaniu z placebo oraz aripiprazolu w porównaniu z kwetiapiną. W omawianej analizie ujawniono istotnie częstsze pojawianie się objawów pozapiramidowych po zastosowaniu haloperydolu, rysperydonu, kwetiapiny w porównaniu z placebo. W porównaniu z placebo znacząco większą sedację obserwowano po rysperydonie, aripiprazolu, paliperydonie, asenapinie i klozapinie. Oceniano również podwyższenie poziomu prolaktyny, które było większe w czasie przyjmowania rysperydonu i haloperydolu, a istotnie mniejsze po zastosowaniu aripiprazolu i asenapiny.

Ray i wsp. [48] w swojej publikacji przedstawili niepokojące wyniki przeprowadzonych badań. Na podstawie danych rejestrowych porównywali ryzyko niespodziewanego zgonu wśród 58 497 pacjentów w wieku 5–24 lat przyjmujących leki przeciwpsychotyczne oraz inne leki psychotropowe (psychostymulanty, leki przeciwdepresyjne). Wśród osób, u których stosowano dawkę leku większą lub równą ekwiwalentowi 50 mg chloropromazyny, współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 3,5 w stosunku do grupy kontrolnej, a ryzyko to oznaczało 45 nadmiarowych śmierci na 100 000 osobolat.

### **Leczenie pozafarmakologiczne stosowane w leczeniu zaburzeń psychotycznych u dzieci i młodzieży**

Ważną rolę w leczeniu schizofrenii u dzieci i młodzieży odgrywają również interwencje psychologiczne, które powinny być dostosowane do wieku pacjenta, jego możliwości poznawczych, fazy choroby, a także potrzeb całej rodziny. Choroba dziecka jest trudnym doświadczeniem dla całej rodziny i stanowi poważne zagro-

zenie dla jej prawidłowego funkcjonowania. Dlatego duże znaczenie, jeśli chodzi o poprawę funkcjonowania pacjenta i rodziny, a także przebieg samej choroby, mają interwencje rodzinne. Terapia rodzinna może być prowadzona z jedną rodziną lub w formie terapii wielorodzinnej (*Multi-family Therapy – MFT*), w której do uczestnictwa zaprasza się kilka rodzin jednocześnie [27]. Może się ona rozpocząć w czasie ostrych objawów choroby lub później. Terapia rodzinna daje możliwości omówienia relacji między poszczególnymi członkami rodziny, stwarza możliwość zmniejszenia nadmiernej ekspresji emocji, a tym samym wpływa na zmniejszenie ryzyka nawrotu. Jednym z podejść rekomendowanych przy pracy indywidualnej z pacjentem jest terapia poznawczo-behawioralna (*Cognitive-behavioral Therapy – CBT*) [27]. Cele terapii ustalane są indywidualnie. Wśród nich może znaleźć się nauka rozpoznawania związków między myślami, uczuciami i zachowaniem pacjenta a jego obecnymi lub przeszłymi objawami i/lub funkcjonowaniem, praca nad akceptacją doświadczeń, a także redukcja stresu. Podobnie jak w wypadku farmakoterapii istotne jest monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji psychologicznych, a proces psychoterapeutyczny powinien być poddawany superwizji.

Jako formę wsparcia pacjentów ze schizofrenią rekomenduje się również arteterapię, szczególnie w złagodzeniu objawów negatywnych. Wskazane jest prowadzenie jej w grupie pacjentów. Arteterapia może się rozpocząć w czasie ostrej fazy choroby i być kontynuowana ambulatoryjnie. Obejmuje ona elementy psychoterapeutyczne, umożliwia pacjentowi kreatywną ekspresję własnych przeżyć, inne doświadczenie siebie i objawów, akceptację i zrozumienie uczuć, które pojawiły się w czasie nasilonych objawów psychotycznych, a także stwarza możliwości rozwoju relacji z innymi osobami [27].

W leczeniu pacjentów ze schizofrenią wskazuje się również na skuteczność: terapii poznawczo-remediacyjnej (*Cognitive Remediation Therapy – CRT*), treningu umiejętności społecznych, terapii grupowej, remediacji poznawczej (tzw. nefarmakologiczne metody redukcji deficytów poznawczych w schizofrenii) lub treningów funkcji poznawczych, a także aktywności fizycznej [54, 55].

### **Psychoedukacja pacjenta i jego rodziny oraz inne interwencje psychospołeczne (wsparcie edukacyjne i zawodowe, interwencje rodzinne, uczestnictwo w grupach wsparcia rówieśniczego)**

Psychoedukacja jest jednym z najważniejszych zadań w terapii i zapobieganiu nawrotom psychozy u pacjentów, którym postawiono diagnozę schizofrenii o wczesnym początku. W procesie psychoedukacji mieści się prowadzony przez terapeutę złożony program interwencji rodzinnych obejmujących dziecko i rodziców (opiekunów). Kierowanym do nich informacjom o chorobie powinno towarzyszyć nabycie umiejętności radzenia sobie ze stresem, rozwiązywania problemów i z zakresu poprawy komunikacji. Proces edukacji medycznej ma na celu ochronę pacjenta przed ewentualnymi niekorzystnymi komplikacjami życiowymi i dodatkowym cierpieniem. Powinien skutkować nabyciem umiejętności oddzielenia doznań psychotycznych od niepsychotycznych, uzyskaniem wglądu w chorobę, a także służyć zapobieganiu

stygmatyzacji i samoeliminacji społecznej. Wyjaśnianie natury choroby, sposobów leczenia, czasu jego trwania czy możliwych skutków ubocznych musi się odbywać w sposób prosty, krótki i zrozumiały. Celem psychoedukacji jest zaakceptowanie przez pacjenta i członków rodziny samego faktu choroby, która jest doświadczeniem niezwykle traumatycznym. Może to wymagać długiego czasu i pokonywania wielu oporów, włącznie z poczuciem winy i próbami wzajemnego obwiniania się za chorobę. Paraliżujący lęk rodziców skonfrontowanych z diagnozą schizofrenii dziecka uruchamia mechanizmy obronne, zaprzeczania i przerzucania na siebie odpowiedzialności. Mogą pojawiać się też próby całkowicie irracjonalnego wyjaśniania przyczyny zachorowania. Podstawowe elementy psychoedukacji muszą być dostosowane do wieku dziecka, poziomu jego rozwoju, jak i do nakładających się na objawy schizofrenii innych zaburzeń. Mogą to być u dzieci młodszych zachowania autoagresywne, specyficzne fobie, natrętne i przymusowe czynności, a u adolescentów zaburzenia odżywiania, ucieczki z domu, nadużywanie alkoholu i narkotyków czy nadużycia seksualne. Psychoedukacja w schizofrenii o wczesnym początku jest interwencją medyczną, którą trzeba indywidualnie dostosować do fazy psychozy: prodromalnej, ostrej, stabilizacji, stabilnej oraz do możliwości, potrzeb czy uwarunkowań kulturowych. Może mieć ona formę ustrukturyzowaną lub nieustrukturyzowaną, indywidualną lub grupową. Z psychoedukacją będą się łączyły programy rehabilitacji, treningi w radzeniu sobie z objawami resztkowymi, poprawy procesów poznawczych (uwagi, pamięci, funkcji wykonawczych, poznania społecznego), wsparcie szkolne oraz interwencje psychospołeczne [27, 54].

### **Rokowanie oraz czynniki wpływające na powrót do zdrowia**

Niektórzy badacze wprowadzają także rozróżnienie między psychozą o początku w okresie dzieciństwa a chorobą rozpoczynającą się w adolescencji. Psychoza o bardzo wczesnym początku (przed 13. r.ż.) cechowała się, w porównaniu z chorobą o wczesnym początku, krótszym okresem nieleczonej psychozy oraz niższym poziomem funkcjonowania [56]. Z kolei przegląd literatury przedmiotu wskazuje na to, że zaburzenia psychotyczne o wczesnym początku cechował dłuższy czas nieleczonej psychozy w porównaniu z populacją dorosłych chorych [57].

Díaz-Caneja i wsp. [58] dokonali przeglądu piśmiennictwa pod kątem czynników wpływających na rokowanie w grupie psychoz o wczesnym początku. W badaniu uwzględniono prace o okresie obserwacji od roku do 42 lat. Zwraca uwagę znaczenie rokownicze wieku wystąpienia objawów i okresu nieleczonej psychozy. Spośród innych czynników najistotniejsze wydają się: diagnoza psychozy innej niż schizofrenia (czynnik korzystny rokowniczo), poziom funkcjonowania przedchorobowego i w punkcie początkowym badania, stan pacjenta w momencie wypisu ze szpitala, nasilenie objawów (zwłaszcza negatywnych), używanie kanabinoli oraz obciążenie rodzinne zaburzeniami psychotycznymi (czynnik niekorzystny). Funkcjonowanie poznawcze w okresie obserwacji było związane, mówiąc skrótowo, z jakością funkcjonowania poznawczego na początku choroby, ale także z poziomem przystosowania przedchorobowego i nasileniem objawów negatywnych. Znaczenie funkcjonowania

przedchorobowego, okresu nieleczonej psychozy i wieku wystąpienia objawów potwierdzają także najnowsze badania [59].

Downs i wsp. [60] przeanalizowali czynniki skorelowane z niepowodzeniem leczenia w grupie 618 chorych z psychozami o wczesnym początku. Najczęstszą przyczyną zmiany neuroleptyku była niedostateczna skuteczność w połączeniu z obecnością objawów niepożądanych. Z większym prawdopodobieństwem nieskuteczności leczenia było związane występowanie objawów negatywnych, co jednak nie łączyło się bezpośrednio z rozpoznaniem schizofrenii. Z kolei w badaniu, które przeprowadzili Díaz-Caneja i wsp. [58], niższa jakość korzystania z opieki psychiatrycznej w schizofrenii o wczesnym początku była związana z wcześniejszym początkiem choroby i obecnością urojeń.

Rokowanie odległe w schizofrenii o wczesnym początku wydaje się jednak zmieniać w ciągu lat. W przeglądzie obejmującym artykuły od 1980 do 2011 roku ogólny wynik leczenia i poziom funkcjonowania oceniono jako dobry u 15,4% pacjentów z początkowym rozpoznaniem schizofrenii o wczesnym początku, umiarkowany u 24,5%, niekorzystny zaś u 60,1% [5].

Natomiast w opublikowanej w 2020 roku pracy przedstawiono wyniki 10-letniej obserwacji 65 pacjentów z diagnozą EOS (wiek 7–17 lat). W grupie tej  $\frac{1}{4}$  chorych stosowała klozapinę, 26% osiągnęło niezależność ekonomiczną, a 21% pozostawało w którymś momencie swojego życia w związku małżeńskim. W grupie tej wiek wystąpienia objawów nie okazał się predyktorem poziomu późniejszego funkcjonowania [61]. Bardziej ogólne dane, lecz dotyczące dużej grupy pacjentów ( $n = 1223$  chorych z EOS, okres obserwacji średnio 9,5 roku), uzyskane na podstawie duńskiego rejestru przedstawili Vernal i wsp. [62]. Poza stwierdzeniem faktu, że dzieci i młodzież spędziły więcej dni w szpitalu niż chorzy dorośli, badacze nie znaleźli dowodów na poważniejszy przebieg EOS niż schizofrenii o początku w typowym okresie.

Ciekawe wyniki zaprezentował także ośrodek australijski Early Psychosis Prevention and Intervention Centre. W pracy z 2007 roku badacze nie stwierdzili różnic między efektem leczenia w grupie pacjentów z psychozą o początku w okresie adolescencji a grupą dorosłych [2]. Kilka lat później Amminger i wsp. [63] w toku siedmioletniej obserwacji stwierdzili bardziej korzystny przebieg u pacjentów z psychozą o wczesnym początku niż u chorych dorosłych. Niestety według wiedzy autorów niniejszej pracy na razie żaden inny ośrodek nie podał podobnie optymistycznych wyników.

### **Rozwój farmakoterapii przeciwpsychotycznej w grupie dzieci i młodzieży**

Przepisy rejestracyjne dotyczące wprowadzania na rynek nowych leków zmieniały się wraz z upływem czasu. Odzwierciedleniem wcześniejszych regulacji jest szeroki zakres rejestracji najwcześniej odkrytych neuroleptyków. W późniejszym okresie uczestnikami badań klinicznych byli przede wszystkim dorośli (dyskusja, w jakim stopniu zachowana była równowaga płci, wykracza poza zakres tematyczny niniejszej pracy). Niewielka liczba badań rejestracyjnych z udziałem dzieci, choć może być wyrazem pragnienia ochrony tej grupy pacjentów, w istocie doprowadza do sytuacji nierówności w zdrowiu: dzieci i młodzież są pozbawione dostępu do najnowszych leków, a jeżeli

preparaty te są u nich stosowane, to poza rejestracją, czyli bez odpowiednich badań. Dlatego w ostatnich latach zarówno Unia Europejska [64], jak i Agencja Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych [65] wprowadziły administracyjny obowiązek oceny bezpieczeństwa i skuteczności nowo wprowadzanych leków także w populacji pediatrycznej. Możliwość zwolnienia z tego obowiązku dotyczy szczególnych sytuacji, np. leków stosowanych wyłącznie w chorobach osób dorosłych.

Niektóre ze stosowanych w Polsce leków (olanzapina, kwetiapina, rysperydon), które w naszym kraju mają rejestrację od 18. roku życia, w innych rejonach świata, w tym w Stanach Zjednoczonych, mogą być stosowane w populacji rozwojowej. Nie zmienia to jednak sytuacji prawnej pacjentów i lekarza praktykującego w Polsce.

Spośród cząsteczek wprowadzonych na nasz rynek w ostatnich latach ważną zmianę przynosi rejestracja lurasidonu, który jest dopuszczony do stosowania w schizofrenii od 13. roku życia. Kariprazyna natomiast jest zarejestrowana od 18. r.ż. [35].

W rejestrze badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) oprócz prób klinicznych dotyczących stosowanych już neuroleptyków badania uwzględniające ocenę bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów w wieku rozwojowym obejmują następujące leki przeciwpsychotyczne: breksiprazol, kariprazynę, lutamperon oraz ulotaront (SEP-363856; rekrutacja dotyczy pacjentów w wieku 13–65 lat). Są to badania w toku.

Sz szczególnie ciekawą cząsteczką wydaje się SEP-363856. Jest to agonista receptora TAAR1 (*Trace Amine-associated Receptor*) oraz receptora 5-HT<sub>1A</sub>. Receptor TAAR1 należy do rodziny receptorów związanych z białkiem G, a jego aktywacja prowadzi do modulacji aktywności dopaminergicznej, a także serotoninerdycznej i glutaminergicznej [66]. Jest to zatem mechanizm działania inny niż powinowactwo do receptorów dopaminowych, które charakteryzuje pozostałe leki przeciwpsychotyczne.

## Piśmiennictwo

1. Abidi S, Mian I, Garcia-Ortega I, Lecomte T, Raedler T, Jackson K i wsp. *Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth*. Can. J. Psychiatry 2017; 62(9): 635–647.
2. Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, Correll CU. *Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: In search of a rational, evidence-informed approach*. Curr. Opin. Psychiatry 2013; 26(2): 219–230.
3. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. *Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia*. Br. J. Psychiatry 2010; 196(2): 116–121.
4. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. *Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors*. Br. J. Psychiatry 2005; 187: 9–20.
5. Clemmensen L, Vernal DL, Steinhausen HC. *A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia*. BMC Psychiatry 2012; 12: 150.
6. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. *Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders*. Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am. 2013; 22(4): 539–555.
7. De la Serna E, Puig O, Mezquida G, Moreno-Izco L, Merchan-Naranjo J, Amoretti S i wsp.; The PEP's Group. *Relationship between cognition and age at onset of first-episode psychosis*:

- Comparative study between adolescents, young adults, and adults.* Eur. Child Adolesc. Psychiatry 2021. DOI: 10.1007/s00787-021-01901-8.
8. 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): 976–990.
  9. Schizophrenia In Children. [https://www.aacap.org/AACAP/Families\\_and\\_Youth/Facts\\_for\\_Families/FFF-Guide/Schizophrenia-In-Children-049.aspx](https://www.aacap.org/AACAP/Families_and_Youth/Facts_for_Families/FFF-Guide/Schizophrenia-In-Children-049.aspx) (dostęp: 19.02.2022).
  10. Remberk B. *Psychozy o wczesnym początku: diagnoza, przebieg i rokowanie.* Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2015.
  11. Arango C, Fraguas D, Parellada M. *Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders.* Schizophr. Bull. 2014; 40(Suppl 2): S138–146.
  12. Dudek D, Siwek M, Jaeschke R. *Choroba afektywna dwubiegunowa w szczególnych populacjach klinicznych.* W: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J red. *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne.* Poznań: Termedia; 2012. S. 103–119.
  13. Dudek D. *Depresja w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych u młodych dorosłych.* W: Rybakowski F red. *Depresje u osób młodych. Przyczyny, diagnoza, leczenie.* Warszawa: Medical Education; 2018. S. 69–86.
  14. De Peri L, Crescini A, Deste G, Fusar-Poli P, Sacchetti E, Vita A. *Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies.* Curr. Pharm. Des. 2012; 18(4): 486–494.
  15. Rabe-Jabłońska J. *Objawy zwiastunowe choroby afektywnej dwubiegunowej.* W: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J red. *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne.* Poznań: Termedia; 2012. S. 55–64.
  16. Zheng Z, Zheng P, Zou X. *Association between schizophrenia and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis.* Autism Res. 2018; 11(8): 1110–1119.
  17. Foss-Feig JH, McPartland JC, Anticevic A, Wolf J. *Re-conceptualizing ASD within a dimensional framework: Positive, negative, and cognitive feature clusters.* J. Autism Dev. Disorders 2016; 46(1): 342–351.
  18. Trevisan DA, Foss-Feig JH, Naples AJ, Srihari V, Anticevic A, McPartland JC. *Autism spectrum disorder and schizophrenia are better differentiated by positive symptoms than negative symptoms.* Front. Psychiatry 2020; 11: 548.
  19. Connolly SD, Bernstein GA; Work Group on Quality Issues. *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders.* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2007; 46(2): 267–283.
  20. Stevens JR, Prince JB, Prager LM, Stern TA. *Psychotic disorders in children and adolescents: A primer on contemporary evaluation and management.* Prim. Care Companion CNS Disord. 2014; 16(2): PCC.13f01514.
  21. Hawton K, Witt KG, Taylor Salisbury TL, Arensman E, Gunnell D, Townsend E i wsp. *Interventions for self-harm in children and adolescents.* Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 2015(12): CD012013.
  22. Green AH. *Self-mutilation in schizophrenic children.* Arch. Gen. Psychiatry 1967; 17(2): 234–244.
  23. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, Riecher-Rössler A i wsp. *EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses.* Eur. Psychiatry 2015; 30(3): 388–404.

24. Catalan A, Salazar de Pablo G, Vaquerizo Serrano J, Mosillo P, Baldwin H, Fernández-Rivas A i wsp. *Annual Research Review: Prevention of psychosis in adolescents – Systematic review and meta-analysis of advances in detection, prognosis and intervention*. J. Child Psychol. Psychiatry 2021; 62(5): 657–673.
25. Meyer MS, Rosenthal A, Bolden KA, Loewy RL, Savill M, Shim R i wsp. *Psychosis screening in schools: Considerations and implementation strategies*. Early Interv. Psychiatry 2020; 14(1): 130–136.
26. Ly A, Tremblay GA, Beauchamp S. “*What is the efficacy of specialised early intervention in mental health targeting simultaneously adolescents and young adults?*” An HTA. Int. J. Technol. Assess. Health Care 2019; 35(2): 134–140.
27. NICE guideline. *Psychosis and schizophrenia in children and young people: Recognition and management*. 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155> (dostęp: 19.02.2022).
28. Schneider C, Corrigan R, Hayes D, Kyriakopoulos M, Frangou S. *Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia*. Eur. Psychiatry 2014; 29(1): 1–10.
29. Maley CT, Becker JE, Shultz EKB. *Electroconvulsive therapy and other neuromodulation techniques for the treatment of psychosis*. Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am. 2019; 28(1): 91–100.
30. Sarkar S, Grover S. *Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis*. Indian J. Pharmacol. 2013; 45(5): 439–446.
31. Lytle S, McVoy M, Sajatovic M. *Long-acting injectable antipsychotics in children and adolescents*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2017; 27(1): 2–9.
32. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. *Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: A systematic literature review and network meta-analysis*. Eur. Child Adolesc. Psychiatry 2020; 29(9): 1195–1205.
33. Almandil NB, Liu Y, Murray ML, Besag FMC, Aitchison KJ, Wong ICK. *Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: A systematic review and meta-analysis*. Paediatr. Drugs 2013; 15(2): 139–150.
34. Wichniak A, Dudek D, Heitzman J, Kapłon-Cieślicka A, Mamcarz A, Samochowiec J i wsp. *Metabolic risk reduction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: Recommendations of the Polish Psychiatric Association*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(6): 1191–1218.
35. Wichniak A, Siwek M, Rymaszewska J, Janas-Kozik M, Wolańczyk T, Bieńkowski P i wsp. *The position statement of the Working Group of the Polish Psychiatric Association on the use of D2/D3 dopamine receptor partial agonists in special populations*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(5): 967–987.
36. Correll CU, Sikich L, Reeves G, Johnson J, Keeton C, Spanos M i wsp. *Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: Results from the IMPACT trial*. World Psychiatry 2020; 19(1): 69–80.
37. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. *20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20)*. World Psychiatry 2020; 19(1): 61–68.
38. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. *The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis*. Schizophr. Bull. 1999; 25(2): 201–222.

39. Takeuchi H, Thiyanavadevel S, Fervaha G, Remington G. *Neurocognitive benefits of second-generation antipsychotics versus placebo: Insufficient evidence based on a systematic review*. J. Clin. Psychopharmacol. 2017; 37(2): 274–276.
40. Remberk B, Namysłowska I, Rybakowski F. *Cognition and communication dysfunctions in early-onset schizophrenia: Effect of risperidone*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2012; 39(2): 348–354.
41. Frazier JA, Giuliano AJ, Johnson JL, Yakutis L, Youngstrom EA, Breiger D i wsp. *Neurocognitive outcomes in the treatment of early-onset Schizophrenia Spectrum Disorders study*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2012; 51(5): 496–505.
42. Urben S, Baumann P, Barcellona S, Hafil M, Preuss U, Peter-Favre C i wsp. *Cognitive efficacy of quetiapine in early-onset first-episode psychosis: A 12-week open label trial*. Psychiatr. Q 2012; 83(3): 311–324.
43. Robles O, Zabala A, Bombín I, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A i wsp. *Cognitive efficacy of quetiapine and olanzapine in early-onset first-episode psychosis*. Schizophr. Bull. 2011; 37(2): 405–415.
44. Bieńkowski P, Dudek D, Samochowiec J. *Towards better non-selectivity: The role of 5-HT7 receptors in therapeutic efficacy of a second-generation antipsychotic – Lurasidone*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(2): 243–253.
45. Matthys A, Haegeman G, van Craenenbroeck K, Vanhoenacker P. *Role of the 5-HT7 receptor in the central nervous system: From current status to future perspectives*. Mol. Neurobiol. 2011; 43(3): 228–353.
46. Hedlund PB. *The 5-HT7 receptor and disorders of the nervous system: An overview*. Psychopharmacology (Berl.) 2009; 206(3): 345–354.
47. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiario J, Maruff P, Loebel A. *Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo – and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2013; 23(11): 1373–1382.
48. Ray WA, Stein CM, Murray KT, Fuchs DC, Patrick SW, Daugherty J i wsp. *Association of antipsychotic treatment with risk of unexpected death among children and youths*. JAMA Psychiatry 2019; 76(2): 162–171.
49. Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A, Correll CU, Pagsberg AK. *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.
50. Chung YS, Shao SC, Chi MH, Lin SJ, Su CC, Kao Yang YH i wsp. *Comparative cardiometabolic risk of antipsychotics in children, adolescents and young adults*. Eur. Child Adolesc. Psychiatry 2021; 30(5): 769–783.
51. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N i wsp. *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet 2019; 394(10202): 939–951.
52. Liu XI, Schuette P, Burckart GJ, Green DJ, La J, Burnham JM i wsp. *A comparison of pediatric and adult safety studies for antipsychotic and antidepressant drugs submitted to the United States Food and Drug Administration*. J. Pediatr. 2019; 208: 236–242.e3.
53. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A i wsp. *Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2018; 28(6): 659–674.

54. Grover S, Avasthi A. *Clinical practice guidelines for the management of schizophrenia in children and adolescents*. Indian J. Psychiatry 2019; 61(Suppl 2): S277–293.
55. Puig O, Penadés R, Baeza I, de La Serna E, Sánchez-Gistau V, Bernardo M i wsp. *Cognitive remediation therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: A randomized controlled trial*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2014; 53(8): 859–868.
56. Lin A, Wardenaar KJ, Pontillo M, de Crescenzo F, Mazzone L, Vicari S i wsp. *Is it still correct to differentiate between early and very early onset psychosis?* Schizophr. Res. 2016; 170(1): 211–216.
57. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Correll CU, Jeppesen P. *Clinical characteristics and predictors of outcome of schizophrenia-spectrum psychosis in children and adolescents: A systematic review*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2016; 26(5): 410–427.
58. Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodríguez-Quiroga A, Fraguas D, Parellada M, Arango C. *Predictors of outcome in early-onset psychosis: A systematic review*. NPJ Schizophr. 2015; 1: 14005.
59. Peralta V, García de Jalón E, Moreno-Izco L, Peralta D, Janda L, Sánchez-Torres AM i wsp.; SEGPEPs Group. *Long-term outcomes of first-admission psychosis: A naturalistic 21-year follow-up study of symptomatic, functional and personal recovery and their baseline predictors*. Schizophr. Bull. 2022; 48(3): 631–642.
60. Downs J, Dean H, Lechler S, Sears N, Patel R, Shetty H i wsp. *Negative symptoms in early-onset psychosis and their association with antipsychotic treatment failure*. Schizophr. Bull. 2019; 45(1): 69–79.
61. Xu L, Guo Y, Cao Q, Li X, Mei T, Ma Z, Tang X, Ji Z, Yang L, Liu J. *Predictors of outcome in early onset schizophrenia: a 10-year follow-up study*. BMC Psychiatry 2020 14; 20(1): 67. doi: 10.1186/s12888-020-2484-x
62. Vernal DL, Boldsen SK, Lauritsen MB, Correll CU, Nielsen RE. *Long-term outcome of early-onset compared to adult-onset schizophrenia: A nationwide Danish register study*. Schizophr. Res. 2020; 220: 123–129.
63. Amminger GP, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Alvarez-Jimenez M, Herrman H i wsp. *Outcome in early-onset schizophrenia revisited: Findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study*. Schizophr. Res. 2011; 131(1–3): 112–119.
64. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 2006.
65. *Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients – FDA. Final rule*. Fed. Regist. 1998; 63(231): 66631–66672.
66. Heffernan MLR, Herman LW, Brown S, Jones PG, Shao L, Hewitt MC i wsp. *Ulotaront: A TAAR1 agonist for the treatment of schizophrenia*. ACS Med. Chem. Lett. 2022; 13(1): 92–98.

Adres: Małgorzata Janas-Kozik  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieków Rozwojowego  
Centrum Pediatrii w Sosnowcu  
41-218 Sosnowiec, ul. Gabrieli Zapolskiej 3  
e-mail: janaskozik@gmail.com

Otrzymano: 26.03.2022

Zrecenzowano: 27.03.2022

Otrzymano po poprawie: 2.04.2022

Przyjęto do druku: 3.05.2022