



**Agomelatyna, aripiprazol, duloksetyna,
klonazepam, kwetiapina, olanzapina, risperidon,
sulpirid, topiramát, ziprazidon**

we wskazaniach:

**depresja lub zaburzenia depresyjne, zaburzenia
obsesyjno-kompulsywne, tiki, zaburzenia lękowe
i adaptacyjne, zespół nadpobudliwości
psychoruchowej z deficytem uwagi, zespół
Tourette'a, jadłowstręt psychiczny
– do ukończenia 18 r.ż.**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków
zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych
niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: OT.422.1.16.2024

Data ukończenia: 30.04.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

- 1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
- 2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

5-HT2A	receptor serotoninowy typu 2A
ADHD	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, ang. <i>attention deficit hyperactivity disorder</i>
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BASIW	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności, ang. <i>confidence interval</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków, ang. <i>Food and Drug Administration</i>
GTS	Zespół Tourette'a ang. <i>Gilles de la Tourette'a Syndrome</i>
HTA	ocena technologii medycznych ang. <i>health technology assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MD	różnica średnich, ang. <i>mean difference</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
 OCD	zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, ang. <i>obsessive compulsive disorder</i>
OR	iloraz szans, ang. <i>odds ratio</i>
PTSD	zespół stresu pourazowego ang. <i>Post-traumatic stress disorder</i>
RCT	badanie kliniczne z randomizacją ang. <i>randomized clinical trial</i>
RR	ryzyko względne, ang. <i>relative risk</i>
SSRI	selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny
SMD	standaryzowana średnia różnica, ang. <i>standardized mean difference</i>
SNRI	selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 1938)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
YGTS	Skala nasilenia tików, ang. <i>The Yale Global Tic Severity Scale</i>

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem decyzyjny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Zaburzenia depresyjne (F32, F33; F34, F38, F39).....	9
3.1.2. Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (F42).....	12
3.1.3. Zaburzenia lękowe i adaptacyjne (F40, F41, F43)	14
3.1.4. Tiki (F95).....	17
3.1.5. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (F90)	19
3.1.6. Zespół Tourette'a (F95.2)	21
3.1.7. Jadłowstręt psychiczny (F50.0)	23
3.2. Charakterystyka ocenianej technologii.....	27
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	46
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	48
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	48
5. Opinie ekspertów klinicznych	48
6. Rekomendacje i wytyczne	51
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	51
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	61
7. Alternatywne technologie medyczne	62
8. Wskazanie dowodów naukowych	64
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	64
8.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	67
8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	73
8.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego.....	73
8.2.2. Opis oraz wyniki badań pierwotnych	81
8.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	90
8.3. Ograniczenia badań i analizy	96
9. Wpływ na budżet płatnika	97
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	97
9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	98
10. Kluczowe informacje i wnioski	106
11. Źródła.....	115
12. Załączniki.....	119

12.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	119
12.2. Strategie wyszukiwania publikacji	128

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT
i znak pisma zlecającego

08.04.2024
PLR2.4506.6.1.2024.KK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- agomelatyna we wskazaniu: „Depresja lub zaburzenia depresyjne- do ukończenia 18 r.ż.”,
- aripiprazol we wskazaniu: „Depresja lub zaburzenia depresyjne, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (F42), tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9)- do ukończenia 18 r.ż.”,
- duloksetyna we wskazaniu: „Zaburzenia lękowe i adaptacyjne – do ukończenia 18 r.ż.”,
- klonazepam we wskazaniu: „Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, F90.1), tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) i zespół Tourette’a (F95.2) – do ukończenia 18 r.ż.”,
- kwetiapina we wskazaniu: „Depresja lub zaburzenia depresyjne – do ukończenia 18 r.ż.”,
- olanzapina we wskazaniu: „Jadłowstręt psychiczny (F50.0) – do ukończenia 18 r.ż.”,
- risperidon we wskazaniu: „Depresja lub zaburzenia depresyjne, tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) – do ukończenia 18 r.ż.”,
- sulpirid we wskazaniu: „Tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) – do ukończenia 18 r.ż.”,
- topiramát we wskazaniu: „Tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) –do ukończenia 18 r.ż.”,
- ziprazidon we wskazaniu: „Tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) – do ukończenia 18 r.ż.”.

Ocena możliwości stosowania we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- agomelatyna, aripiprazol, duloksetyna, klonazepam, kwetiapina, olanzapina, risperidon, sulpirid, topiramát, ziprazidon

Zestawienie produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w załączniku 12.1 Wykaz refundowanych technologii medycznych.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.04.2024 r., znak PLR2.4506.6.1.2024.KK (data wpływu do AOTMiT: 08.04.2024 r.), na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii Rady Przejrzystości oceniającej zasadność zastosowania:

- agomelatyny we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Depresja lub zaburzenia depresyjne – do ukończenia 18 r.ż.”,
- aripiprazolu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Depresja lub zaburzenia depresyjne, zaburzenia obsesyjno – kompulsywne (F42), tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) – do ukończenia 18 r.ż.”,
- duloksetyny we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Zaburzenia lękowe i adaptacyjne- do ukończenia 18 r.ż.”,
- klonazepamu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, F90.1), tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) i zespół Tourette'a (F95.2) – do ukończenia 18 r.ż.”,
- kwetiapiny we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Depresja lub zaburzenia depresyjne – do ukończenia 18 r.ż.”,
- olanzapiny we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Jadłowstręt psychiczny (F50.0) – do ukończenia 18 r.ż.”,
- risperidonu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Depresja lub zaburzenia depresyjne, tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) – do ukończenia 18 r.ż.”,
- sulpiridu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) – do ukończenia 18 r.ż.”,
- topiramatu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) – do ukończenia 18 r.ż.”,
- ziprazidonu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) – do ukończenia 18 r.ż.”.

Do zlecenia załączono korespondencję elektroniczną z dr n. med. Aleksandrą Lewandowską, Konsultantem Krajowym w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży, w której dr n. med. Aleksandra Lewandowska wskazuje na zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną: Aripiprazolum, Risperidonum, Sulpiridum, Ziprasidonum w zakresie wskazań pozarejestacyjnych: Zespół Tourette'a oraz zaburzenia tikowe. Ponadto, zgodnie z treścią korespondencji, wg dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej: *Częstość występowania Zespołu Tourette'a (GTS) określona na podstawie badania dzieci między 5. a 18. rokiem życia wynosi około 0,8%, przewlekłych tików ruchowych — 1,65%, przewlekłych tików głosowych — 0,69%, a tików przemijających — 2,99% . W populacji polskiej określono chorobowość GTS na 0,6% wśród dzieci w wieku 12–15 lat. Jakikolwiek zaburzenie tikowe dotyczy 2,82% osób między 5. a 18. rokiem życia.*

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10

Niniejsze opracowanie skoncentrowane jest na przedstawionych poniżej problemach zdrowotnych, zgodnie z klasyfikacją ICD-10:

- F32 – Epizod depresyjny
 - (F32.0 – Epizod depresji łagodny; F32.1 – Epizod depresji umiarkowany; F32.2 – Epizod depresji ciężki, bez objawów psychotycznych; F32.3 – Epizod depresji ciężki, z objawami psychotycznymi; F32.3 – Epizod depresji ciężki, z objawami psychotycznymi; F32.8 – Inne epizody depresyjne; F32.9 – Epizod depresyjny, nieokreślony).
- F33 Zaburzenie depresyjne nawracające
 - (F33.0 – Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny łagodny; F33.1 – Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny umiarkowany; F33.2 – Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych; F33.3 – Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej z objawami psychotycznymi; F33.4 – Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie stan remisji; F33.8 – Inne nawracające zaburzenia depresyjne; F33.9 – Nawracające zaburzenia depresyjne, nieokreślone).
- F34 – Uporczywe zaburzenia nastroju [afektywne]
 - (F34.0 Cyklotymia; F34.1 – Dystymia; F34.8 – Inne uporczywe zaburzenia nastroju [afektywne]; F34.9 – Uporczywe zaburzenia nastroju [afektywne], nieokreślone).
- F38 – Inne zaburzenia nastroju [afektywne]
 - (F38.0 – Inne występujące pojedynczo zaburzenia nastroju [afektywne]; F38.1 – Inne nawracające zaburzenia nastroju [afektywne]; F38.8 – Inne określone zaburzenia nastroju [afektywne], nieokreślone).
- F39 – Zaburzenia nastroju [afektywne], nieokreślone.
- F40 – Zaburzenia lękowe w postaci fobii
 - (F40.0 Agorafobia; F40.1 – Fobie społeczne; F40.2 – Specyficzne (izolowane) postaci fobii; Inne zaburzenia lękowe w postaci fobii; Fobie nieokreślone).
- F41 – Inne zaburzenia lękowe
 - (F40.0 – Zaburzenie lękowe z napadami lęku [lęk paniczny]; F41.1 – Zaburzenia lękowe uogólnione; F41.2 – Zaburzenia depresyjne i lękowe mieszane; F41.3 – Inne mieszane zaburzenia lękowe; F41.8 – Inne określone zaburzenia lękowe; F41.9 – Zaburzenia lękowe, nieokreślone).
- F42 – Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne
 - (F42.0 – Zaburzenie z przewagą myśli czy ruminacji natrętnych; F42.1 – Zaburzenie z przewagą czynności natrętnych [rytuały obsesyjne]; F42.2 – Myśli i czynności natrętne, mieszane; F42.8 – Inne natręctwa; F42.9 – Natręctwa BNO).
- F43 – Reakcja na ciężki stres i zaburzenia adaptacyjne
 - (F43.0 – Ostra reakcja na stres; F43.1 – Zaburzenie stresowe pourazowe; F43.2 – Zaburzenia adaptacyjne; F43.8 – Inne reakcje na ciężki stres; F43.9 – Reakcja na ciężki stres, nieokreślona).
- F50.0 – Jadłowstręt psychiczny.
- F90.1 – Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).
- F95 – Tiki

- (F95.0 – Tiki przemijające; F95.1 – Przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe; F95.8 – Inne tiki; F95.9 – Tiki, nieokreślone).
- F95.2 – Zespół tików głosowych i ruchowych [Gilles'a de la Tourette].

3.1.1. Zaburzenia depresyjne (F32, F33; F34, F38, F39)

Definicja

Zaburzenia depresyjne są grupą zaburzeń, w których to głównym objawem jest subiektywne odczuwanie obniżenia nastroju. W pewnej części przypadków objaw ten może być nieokazywany przez pacjenta, co utrudnia sprawną identyfikację¹. Zaburzenia te mogą oddziaływać na kluczowe obszary życia codziennego, włączając w to także relacje z rodziną oraz osobami z bliskiego otoczenia. Z uwagi na charakter problemu zdrowotnego, choroba ta może pojawić się u każdego, a w szczególności wśród osób doświadczonych przez traumatyczne zdarzenia, prześladowania lub inne wydarzenia wywołujące stres².

Epidemiologia

Zgodnie z danymi prezentowanymi przez IHME, w Polsce w roku 2019, zaburzenia depresyjne występowały z częstością 2 836,16/100 tys. obywateli. Należy także zauważyć, że zaburzenia depresyjne częściej występują w przypadku kobiet (3 223,84/100 tys.) niż mężczyzn (2 412,46/100 tys.). W odniesieniu do chorobowości z kolei wyniosła ona 2 407,85/100 tys. W przypadku grup wiekowych natomiast, należy zauważyć, iż zaburzenia te nie występują wśród młodszych pacjentów (0 m.ż. – 4 r.ż.). Pierwsze przypadki obserwowane są dopiero w grupie wiekowej 5-9 lat. W kolejnych latach z kolej częstość występowania zaburzeń depresyjnych stopniowo wzrasta począwszy od grupy wiekowej 10-14 lat (471,32/100 tys.). W grupie wiekowej 15-19 z kolei częstość występowania zaburzeń depresyjnych ukształtowała się na poziomie 1 583,83/100 tys. Największą wartość wskaźnika zapadalności obserwuje się w grupie osób między 55 a 59 r.ż. (3 813,05/100 tys.), choć w pozostałych grupach wiekowych jego wartość również utrzymuje się na wysokim poziomie, rzadko kiedy spadając poniżej wartości 3 000/100 tys.³. Zgodnie z danymi opublikowanymi w ramach bazy BASIW, w roku 2022 w systemie opieki z psychiatrycznej dla dzieci i młodzieży przebywało ok. 48,12 tys., pacjentów poniżej 18 r.ż. z zaburzeniami zachowania oraz mieszanymi zaburzeniami zachowania i emocjami. Dodatkowo stwierdzono także 16,5 tys. pacjentów <18 r.ż. z zaburzeniami nastroju oraz 21,24 tys. z zaburzeniami emocji⁴.

Etiologia i patogeneza

Na obecną chwilę przyczyny występowania depresji nie zostały do końca poznane. Uważa się, że zaburzenia depresyjne mogą mieć wiele przyczyn. Spośród nich wyróżnia się:

- Czynniki biologiczne:
 - genetyczne – prawdopodobieństwo wystąpienia depresji jest wyższe wśród osób, w których rodzinach wystąpiły przypadki zaburzeń depresyjnych;
 - zaburzenia neurotransmisji – w pewne części pacjentów chorujących na depresję stwierdza się zaburzenia w zakresie neuroprzekaźników takich jak serotonina, noradrenalina, dopamina i acetylocholina;
 - hormonalne – depresja może być powodowana przez zaburzenia w zakresie wydzielania hormonów stresu;
 - strukturalne – wynikające z nieprawidłowej wielkości struktur mózgowych zaangażowanych w regulację emocji;

¹ Medycyna praktyczna (2023). Zaburzenia depresyjne. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.21.3>, dostęp z 09.04.2024

² World Health Organization (2023). Depressive disorder (depression), Pozyskano z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>, dostęp z 09.04.2024

³ Institute for Health Metrics and Evaluation (2019). GBD Compare. Pozyskano z: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>, dostęp z 09.04.2024

⁴ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych (2024). Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień – dzieci i młodzież. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznien/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznien-dzieci-i-mlodziez/>, dostęp z 12.04.2024

- zaburzenia w zakresie odpowiedzi zapalnej – niekiedy w zaburzeniach depresyjnych obserwuje się nieprawidłowości w zakresie wydzielania czynników aktywujących i hamujących odpowiedź zapalną w organizmie. Obserwuje się również zwiększone występowanie depresji w chorobach związanych z tego typu nieprawidłowościami.
- Czynniki psychologiczne:
 - typ osobowości – w sytuacji obecności u pacjentów zaburzeń osobowości obserwuje się zwiększone ryzyko zachorowania na depresję, zaobserwowano również, że częste lęki, jako cecha osobowości, zwiększają ryzyko zachorowania na depresję;
 - zasoby i zdolność radzenia sobie ze stresem – osoby, które posiadają mniejsze zdolności radzenia sobie ze stresem mają podwyższone ryzyko wystąpienia zaburzeń depresyjnych;
 - doświadczony traumatyczny zdarzenie – u podstawy blisko 50% epizodów depresyjnych, leżą zdarzenia o charakterze traumatycznym lub generującymi duże poziomy stresu.
- Czynniki społeczne:
 - osamotnienie oraz brak wsparcia społecznego;
 - niski status w społeczności⁵.

W praktyce lekarskiej zaleca się także badania w kierunku wykrycia wzajemnych relacji między wspomnianymi wyżej czynnikami, z uwagi na fakt, że nie rzadko występują one równocześnie. Zasadności takiego postępowania należy dopatrywać się w fakcie, że większość chorób psychicznych, w tym zaburzenia depresyjne, są efektem współdziałania wielu czynników, niekoniecznie w obrębie tej samej kategorii⁶.

Obraz kliniczny

Kluczowymi objawami w przypadku zaburzeń depresyjnych pozostają:

- Stopniowa utrata radości życia i odczuwania przyjemności – czyli tzw. anhedonia determinuje postępującą utratę zdolności cieszenia się rzeczami oraz zdarzeniami, które do tej pory były odczuwane jako radosne, aż do całkowitego ich zaniku. Zanikowi temu towarzyszy także obniżenie nastroju, apatia oraz ogólne poczucie pustki. W pewnych przypadkach obserwowany jest także:
 - drażliwość;
 - trudność w kontrolowaniu nastroju;
 - smutek (mające głęboki i przenikliwy charakter, doświadczany przez większość czasu);
 - płacz, który coraz trudniej kontrolować;
 - niemożność panowania nad własnymi emocjami, impulsywność niezgodna z dotychczasowym zachowaniem.
- Ograniczenie aktywności życiowej, stopniowa utrata dotychczasowych zainteresowań, trudności w podejmowaniu różnych czynności – do momentu skrajnego zaniechania jakichkolwiek działań związanych z życiem zawodowym, społecznym czy realizacją podstawowych potrzeb.
- Myślenie depresyjne – polega ono na pesymistycznej ocenie własnej przeszłości, teraźniejszości oraz przyszłości. Pacjenci tracą także poczucie własnej wartości, zaniżają samoocenę oraz są przeświadczeni o własnej bezwartościowości.
- Lęk – choć pozostaje objawem niecharakterystycznym dla depresji, jest on często obecny w jej przebiegu. Lęk ten niejednokrotnie ma charakter przewlekły, jego nasilenie stopniowo narasta i zmniejsza się. Pacjenci często umiejscawiają go gdzieś wewnątrz ciała, na przykład w klatce piersiowej.
- Narastające poczucie utraty sensu życia – u pacjenta może pojawić się pragnienie śmierci drogą naturalną (np. odwołując się do siły wyższej z prośbą o nagłą śmierć), aż do momentu wystąpienia myśli samobójczych.

⁵ Centrum dobrej terapii (2024). Depresja – objawy, diagnoza, leczenie, rokowania. Pozyskano z: <https://www.centrumdobrejterapii.pl/materialy/depresja-diagnoza-leczenie-rokowania/>, dostęp z 10.04.2024

⁶ Medycyna praktyczna (2023). Depresja: przyczyny, objawy i leczenie. Jak pomóc osobie z depresją. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/psychiatria/choroby/69882.depresja>, dostęp z 10.04.2024

Myśli samobójcze pojawiają się często wbrew woli pacjenta, który stara się sobie z nimi radzić, ignorować je, lecz z czasem staje się to coraz trudniejsze w kontrolowaniu.

Dodatkowo w przypadku zaburzeń depresyjnych mogą wystąpić też inne mniej typowe dolegliwości, które często utrudniają właściwe rozpoznanie i bywają przyczynami błędów diagnostycznych. Do objawów tych należą:

- zaburzenie koncentracji uwagi, poczucie pogorszenia pamięci i funkcji poznawczych,
- zaburzenia snu,
- zmniejszenie lub utrata apetytu,
- obniżenie popędu seksualnego,
- zaburzenia cyklu płciowego i zaburzenia miesiączkowania,
- tzw. dobowe wahania samopoczucia.

Diagnostyka⁷

Rozpoznanie lub podejrzenie depresji może ustalić każdy lekarz. Pomocny w tym celu może być szybki test przesiewowy składający się z 2 pytań:

- Czy w ciągu ostatniego miesiąca odczuwał/odczuwała Pan/Pani zmniejszenie zainteresowań lub osłabienie odczuwania przyjemności?
- Czy w ciągu ostatniego miesiąca czuł/czuła się Pan/Pani smutny/smutna, przygnębiony/przygnębiona, miał/miała poczucie braku nadziei?

pozytywna odpowiedź na jedno pytanie powinna skłaniać do dokładniejszego badania w kierunku depresji. W przypadku depresji podstawową metodą diagnostyczną, która pozwala ustalić rozpoznanie, jest dokładne badanie psychiatryczne i wywiad (jeśli jest to możliwe należy w niej uwzględnić także bliskich/opiekunów prawnych pacjenta).

Podczas diagnostyki należy także dążyć do zdiagnozowania ewentualnych współistniejących zaburzeń psychicznych (np. zaburzeń lękowych, nadużywania substancji psychoaktywnych). Istotna jest ocena stanu zdrowia somatycznego oraz przeprowadzenie zestawu badań laboratoryjnych w celu wykluczenia lub potwierdzenia zaburzeń ogólnomedycznych, które mogą być przyczyną depresji lub z nią współwystępować (np. niedoczynność lub nadczynność tarczycy).

W przypadku wystąpienia depresji wskazane są także wizyty kontrolne u lekarzy z innych dziedzin medycyny w celu pełnej oceny stanu zdrowia chorego i oceny dotychczasowego leczenia przewlekłych chorób somatycznych.

Niekiedy depresja bywa objawem innego zaburzenia psychicznego – w takiej sytuacji podejrzenia najczęściej powinny zostać skierowane na chorobę afektywną dwubiegunową. W diagnostyce depresji stosuje się również specjalne kwestionariusze i testy, między innymi: inwentarz depresji Becka, skalę depresji Hamiltona lub skalę Montgomery-Asberga. Bez badania psychiatrycznego samo badanie kwestionariuszowe nie jest wystarczające do rozpoznania depresji, ale jest pomocne w ocenie stopnia jej nasilenia i monitorowania skuteczności leczenia.

Leczenie⁸

Celem leczenia depresji jest ustąpienie objawów i przywrócenie funkcjonowania na poziomie sprzed choroby (remisja) oraz zapobieganie nawrotom. Lekarz powinien zachęcić pacjenta do samoobserwacji, formułowania własnych celów i zadawania pytań. Wybór metody i sposobu leczenia zależy także od jego preferencji. Ważna jest również edukacja chorego i jego rodziny na temat przyczyn, objawów, przebiegu, czasu trwania i następstw tej choroby. Pacjent i jego bliscy powinni wiedzieć, jak istotne jest regularne przyjmowanie leków. Do czasu uzyskania remisji objawów wizyty u lekarza powinny się odbywać nawet co 1–2 tygodnie, a następnie raz na 1–3 miesiące według zaleceń lekarskich, zależnych od aktualnego stanu zdrowia psychicznego pacjenta.

Ścieżka leczenia zaburzeń depresyjnych obejmuje:

- farmakoterapię z użyciem leków przeciwdepresyjnych – leki powinny być dobierane odpowiednio do objawów chorego, z uwzględnieniem profilu działań niepożądanych, chorób współistniejących oraz ewentualnych

⁷ Ibidem.

⁸ Ibidem.

innych leków przyjmowanych przez pacjenta. Pierwsze efekty leczenia mogą być zauważalne dopiero po 2-4 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Prawidłowo prowadzone leczenie farmakologiczne daje zadowalającą poprawę u ok. 70% pacjentów;

- psychoterapię i psychoedukację – na początku leczenia zaleca się terapię poznawczo-behawioralną, skierowaną na rozwiązywanie problemów i wspieranie pacjenta;
- fototerapię – stosowana głównie w przypadku epizodów depresyjnych wynikających z danego sezonu (np. okres jesienno-zimowy);
- elektrowstrząsy - zazwyczaj stosowane w przypadku niepowodzenia prowadzonej farmakoterapii. Dodatkowo jest także w wdrażana w sytuacji, gdy stan chorego wymaga leczenia, ale podanie leków jest przeciwwskazane lub gdy depresja lub jej skutki zagrażają życiu pacjenta.
- Dieta i aktywność fizyczna - umiarkowane ćwiczenia fizyczne mogą być skutecznym sposobem poprawy nastroju i mogą wzbogacić proces leczenia depresji.

3.1.2. Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (F42)

Definicja⁹

Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (OCD ang. *obsessive compulsive disorder*), zwane inaczej jako nerwica natręctw, to zaburzenie, które cechuje się występowaniem nawracających, natrętnych myśli (obsesji) i/lub czynności (kompulsji), którym trudno jest się przeciwstawić. Próba powstrzymania się od nich wiąże się z narastającym lękiem, niepokojem, napięciem oraz niekiedy bólem.

Epidemiologia

Zgodnie z dostępnymi informacjami, występowanie zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych wśród dzieci i młodzieży kształtuje się na poziomie 0,35-4%. Pierwsze epizody tego schorzenia pojawiają się mniej więcej w okolicy 7 lub 8 r.ż.¹⁰ Zgodnie z danymi opublikowanymi w ramach bazy BASIW natomiast, w roku 2022, w systemie opieki psychiatrycznej dla dzieci i młodzieży, przebywało ok. 52,11 tys. pacjentów, poniżej 18 r.ż., z zaburzeniami nerwicowymi związanymi ze stresem i postacią somatyczną¹¹.

Etiologia i patogeneza¹²

Podobnie jak ma to miejsce w przypadku zaburzeń depresyjnych, za potencjalne czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, należy uważać czynniki:

- genetyczne - na podstawie dostępnych wyników badań można stwierdzić, że jeśli wśród rodziców wystąpiły przypadki zachowań obsesyjno-kompulsywnych, tak istnieje pewne prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu zaburzeń u ich dzieci. Mimo to jednak sposób dziedziczenia nie został jeszcze dokładnie poznany.
- biologiczne – istnieją pewne dane wskazujące, że podstawowe zmiany patofizjologiczne dotyczą nieprawidłowości w aktywności połączeń neurologicznych obejmujących korę oczodołowo-czołową, zakręt obręczy i jądro ogoniaste. Dodatkowo, dużą rolę w doszukiwaniu się przyczyn przypisuje się także dysfunkcjom układu serotonergicznego, choć istnieją wątpliwości co do teorii, że dysfunkcja jednego neuroprzekaźnika determinować może tego typu zaburzenia.
- środowiskowe.

Obraz kliniczny¹³

⁹ Medycyna praktyczna (2014). Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne. Pozyskano z: https://www.mp.pl/poz/psychiatria/inne_zaburzenia/99870,zaburzenie-obsesyjno-kompulsyjne, dostęp z 10.04.2024

¹⁰ Ibidem.

¹¹ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych (2024). Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień – dzieci i młodzież. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-psychiatria-i-leczenie-uzaleznien/opieka-psychiatria-i-leczenie-uzaleznien-dzieci-i-mlodziez/>, dostęp z 12.04.2024

¹² Medycyna praktyczna (2014). Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne. Pozyskano z: https://www.mp.pl/poz/psychiatria/inne_zaburzenia/99870,zaburzenie-obsesyjno-kompulsyjne, dostęp z 10.04.2024

¹³ Ibidem.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne cechuje pojawienie się natrętnych myśli (tzw. obsesji) lub czynności (tzw. kompulsje). Objawy te mają charakter nasilony, intensywny i praktycznie zawsze są przeżywane przez pacjenta jako coś nieprzyjemnego lub niechcianego. Pomimo, że pojawienie się obsesji lub kompulsji jest niezależne od pacjenta i wprawiając go w stan sprzeciwu, to w dalszym ciągu pacjent postrzega je jako własne myśli, pragnienia i działania. Obsesje można podzielić na następujące kategorie:

- Myśli natrętne (tzw. obsesje)
 - natrętna niepewność – dotycząca najczęściej rzeczy prozaicznych – np. nawracająca i nieustępująca potrzeba wielokrotnego i różnorodnego sprawdzania;
 - natrętne, niechciane i często kontrastujące z czyimś światopoglądem myśli o bluźnierczym czy obscenicznym lub wulgarnym charakterze – często nasilające się w określonych miejscach czy sytuacjach;
 - impulsy natrętne – np. nasilone, nieodparte myśli o tym, aby zacząć krzyczeć lub zrobić rzecz kompromitującą lub też zachować się agresywnie wobec osób, w stosunku do których nie mamy złych zamiarów. Impulsy te nie są realizowane, natomiast towarzyszy im lęk;
 - ruminacje – ciągłe, wielogodzinne, bezużyteczne, pseudofilozoficzne i trudne do przerwania „przerabianie” jednego tematu, kwestii lub myśli z brakiem zdolności podjęcia decyzji i dojścia do jednoznacznych wniosków;
 - obsesyjny lęk przed brudem lub nieczystością;
 - obsesyjna konieczność utrzymywania perfekcyjnego, nierealnego porządku, symetrii, określonego układu przedmiotów w otoczeniu.
- Czynności natrętne (tzw. kompulsje)
 - natrętne sprawdzanie (drzwi, przedmiotów itp.) będące odpowiedzią na natrętną niepewność;
 - nawracające czyszczenie, mycie (np. mycie rąk), układanie przedmiotów;
 - nawracające poprawianie, układanie, porządkowanie, związane z obsesyjnym dążeniem do porządku/symetrii;
 - czynności złożone, przypominające dziwaczne rytuały, które pacjent musi wykonać, aby zapobiec narastającemu napięciu;
 - przymusowe zbieranie i gromadzenie przedmiotów.

Nerwicy natrętnych towarzyszyć mogą niekiedy inne dodatkowe objawy:

- objawy zaburzeń lękowych;
- objawy depresji;
- depersonalizacja i derealizacja;
- tiki;
- ajchmofobia;
- myzofobia;
- bakcylofobia.

Diagnostyka¹⁴

Wczesne wykrycie choroby jest utrudnione. Dotyczy to zarówno samego obserwatora, jak i pacjenta. Szczególnie trudne jest to w przypadku dzieci, gdyż pewne działania, które mogłyby sugerować obecność tego zaburzenia, w literaturze zaliczane są do prawidłowości rozwojowych. Z tego względu OCD najczęściej rozpoznaje się dopiero w momencie, gdy objawy zaczynają bardzo istotnie zaburzać prawidłowe funkcjonowanie dziecka i rodziny¹⁵. Do

¹⁴ Krzyszkowiak W., Kuleta-Krzyszkowiak M., Korzanowska E. (2019). Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD) i zaburzeń powiązanych (OCRD). *Psychiatr. Pol.* 53(4):825-843

¹⁵ Medycyna praktyczna (2014). Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne. Pozyskano z: https://www.mp.pl/poz/psychiatria/inne_zaburzenia/99870.zaburzenie-obsesyjno-kompulsyjne, dostęp z 10.04.2024

diagnozy zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych może dojść na drodze wypełnienia kwestionariusza DSM-V. W jego ramach należy poruszyć z pacjentem następujące obszary:

- Występowanie obsesji, kompulsywnych czynności natrętnych lub obu z nich. Opisane zachowania lub czynności umysłowe mają zapobiegać lub zmniejszać nasilenie niepokoju albo zapobiegać pewnym zdarzeniom/sytuacjom budzącym lęk.
- Zachowania lub czynności umysłowe nie wiążą się w rzeczywistości z tym, co mają neutralizować, są natomiast nadmierne i mogą się nasilać.
- Nawracające i utrwalone myśli, impulsy lub wyobrażenia są przeżywane jako natrętne lub nieodpowiednie i u większości osób powodują znaczący lęk lub cierpienie.
- Poświęcany czas na objawy, większy niż godzinę dziennie, powoduje znaczące kliniczne cierpienie lub trudności w funkcjonowaniu w sferze społecznej, zawodowej i innych ważnych obszarach. W przypadku większości osób z OCD objawy utrudniają codzienne funkcjonowanie.
- Osoba podejmuje próby ignorowania lub tłumienia opisanych myśli/impulsów, np. za pomocą wykonywania czynności natrętnych.

Rozpoznanie OCD może być trudne, także ze względu na złożoną naturę tego zaburzenia. Objawy obsesyjno-kompulsywne nie są spowodowane fizjologicznym działaniem substancji odurzających, np. przyjmowaniem alkoholu, marihuany lub ogólnym stanem medycznym.

Leczenie¹⁶

Docelowa ścieżka leczenia OCD, o udowodnionej skuteczności, polega na połączeniu farmakoterapii i terapii behawioralnej, głównie w postaci tzw. terapii ekspozycyjnej. Istotnym elementem procesu leczenia jest także uwzględnienie rodziny pacjenta, która może pomóc we wdrażaniu procedur behawioralnych. Z drugiej strony, w sytuacji współistniejącej dysfunkcji rodzinnej konieczne jest stosowanie technik adaptowanych z systemowej terapii rodzin.

Dodatkowo, w przypadku starszych pacjentów stosuje się formy terapii poznawczej, mające na celu identyfikację i zmianę sposobu interpretowania przez chorego własnych objawów oraz innych aspektów funkcjonowania. Oddziaływania łączące terapię behawioralną i poznawczą – tzw. terapię poznawczo-behawioralną – uważa się obecnie za podstawową metodę niefarmakologicznego leczenia.

Najskuteczniejszy sposób leczenia farmakologicznego uwzględnia leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) - czyli fluoksetynę, fluoksaminę i sertralinę.

3.1.3. Zaburzenia lękowe i adaptacyjne (F40, F41, F43)

Definicja¹⁷

Zaburzenia lękowe należą do kategorii zaburzeń nerwicowych. Obejmują dwie duże grupy. Do pierwszej należą zaburzenia lękowe w postaci fobii (agorafobia, fobie społeczne i izolowane postaci fobii), a druga to „inne zaburzenia lękowe”, do których należą między innymi: zaburzenia lękowe z napadami lęku (epizodyczny lęk napadowy) oraz zaburzenia lękowe uogólnione.

W przypadku zaburzeń lękowych u podstawy których leży fobia, jest to lęk pojawiający się podczas bezpośredniego kontaktu z pewną konkretną sytuacją czy obiektem. Charakterystycznym jest fakt, że osoby obciążone fobią zdają sobie sprawę, że ich lęk jest irracjonalny. Mimo to unikają sytuacji (miejsc, zwierząt), które mogłyby doprowadzić do uwolnienia lęku.

Cechą charakterystyczną epizodycznego lęku napadowego, są regularnie występujące ataki silnego lęku z licznymi objawami somatycznymi. Napad tego typu może trwać przez kolejne 20-30 minut. Uczucie niepokoju, rozbicia może trwać dłużej, ale paniczny lęk ustępuje z uwagi na fakt, że organizm nie jest w stanie kontynuować procesu uwalniania takich ilości adrenaliny.

¹⁶ Ibidem.

¹⁷ Medycyna praktyczna (2016). Rozpoznanie i leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego oraz zaburzenia panicznego u dorosłych. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/artykuly/138122.zaburzenia-lekowe-paniczne>, dostęp z 11.04.2024

Uogólnione zaburzenia lękowe cechują się przewlekłym i uporczywym lękiem, choć nie jest on tak intensywny jak ma to miejsce w przypadku lęku napadowego. Pacjenci go doświadczający określają go jako stałe uczucie niepokoju, niejasne uczucie zagrożenia lub ciągłe zamartwianie się.

Epidemiologia¹⁸

Zgodnie z danymi prezentowanymi przez IHME, w Polsce w roku 2019, zaburzenia lękowe występowały z częstością 3 489,3/100 tys. obywateli. W odniesieniu do chorobowości z kolei wyniosła ona 494,09/100 tys. Należy także zauważyć, że zaburzenia te dużo częściej występują w przypadku kobiet (4 446,87/100 tys.) niż wśród mężczyzn (2 469,1/100 tys.). Pierwsze przypadki obserwowane są już wśród dzieci między 1 a 4 r.ż. (113,41/100 tys.). W kolejnych grupach wiekowych częstość występowania zaburzeń lękowych gwałtownie wzrasta, aż do osiągnięcia maksymalnej wartości wśród dorosłych w wieku 40-44 lat (4 935,14/100 tys.). Wśród nastolatków z kolei, zaburzenia lękowe są dość powszechne i występują z częstością 3 347,62/100 tys. wśród osób między 10 a 14 r.ż. oraz 4 340,53/100 tys. u tych między 15 a 19 r.ż.

Etiologia i patogeneza¹⁹

Na obecną chwilę etiologia uogólnionych zaburzeń lękowych nie jest dobrze poznana. W przestrzeni naukowej obecnych jest natomiast kilka modeli teoretycznych, mniej lub bardziej popartych dowodami naukowymi. U podstawy wielu teorii leży dysregulacja mechanizmów kształtujących odpowiedź na lęk. Nowe dane naukowe sugerują, że w wyniku bodźców wyzwalających lęk, u pacjenta może dochodzić do pobudzenia obszarów mózgu związanych z aktywnością psychiczną oraz myśleniem introspektywnym. Wyniki badań sugerują, że w procesie tym prawdopodobnie mają znaczenie czynniki środowiskowe i genetyczne. Lękowe zaburzenia paniczne również pozostają obszarem o niewiadomej etiologii. Pewne teorie sugerują, że zaburzenie to wynika z interakcji między genami a środowiskiem życia. U chorych na paniczne zaburzenia lękowe obserwuje się niekiedy nieprawidłowości poszczególnych struktur mózgowych, zaburzenia w procesach neuronalnych oraz nieprawidłowe interakcje między korą mózgową a układem limbicznym w trakcie przetwarzania emocji.

Obraz kliniczny²⁰

Kluczowym objawem jest zgłaszanie przez pacjenta lęku dotyczącego zwykłych, codziennych sytuacji. Lęk jest długotrwały, uporczywy i determinuje u pacjenta cierpienie psychiczne. Często może także dojść do upośledzenia funkcjonalności pacjenta w społeczeństwie, ograniczając jego zdolności radzenia sobie w pracy lub podczas rutynowych czynności. W przypadku napadów panicznych, lęk jest niespodziewany i o wiele bardziej intensywny. Trwać on może przez dłuższy czas, przy czym jego szczyt obserwowany jest mniej więcej w 10 minucie jego trwania.

Zaburzenia lękowe mogą także doprowadzić do wystąpienia objawów somatycznych. W ramach kryteriów diagnostycznych proponowanych przez *American Psychiatric Association*, wyróżnia się :

- uczucie silnego, nierównego lub przyspieszonego bicia serca;
- zwiększona potliwość;
- drżenie lub trzęsienie się;
- uczucie spłycenia oddechu lub duszności;
- wrażenie dławienia się;
- ból lub dyskomfort w klatce piersiowej;
- nudności lub ból brzucha;
- zawroty głowy, niepewność, poczucie zbliżającego się omdlenia, zasłabnięcia;
- dreszcze lub uczucie gorąca;
- parestezje (poczucie odrętwienia lub mrowienia);

¹⁸ Institute for Health Metrics and Evaluation (2019). GBD Compare. Pozyskano z: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>, dostęp z 09.04.2024

¹⁹ Medycyna praktyczna (2016). Rozpoznanie i leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego oraz zaburzenia panicznego u dorosłych. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/artykuly/138122.zaburzenia-lekowe-paniczne>, dostęp z 11.04.2024

²⁰ Ibidem.

- derealizacja (poczucie odrealnienia) lub depersonalizacja (poczucie bycia „obok” samego siebie);
- obawa przed utratą kontroli, „szaleństwem”;
- poczucie nadchodzącej śmierci.

Diagnostyka²¹

Proces diagnostyczny zaburzeń lękowych obejmuje skoncentrowany na przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem oraz na zastosowaniu odpowiednich kwestionariuszy naceLOWANYCH na ten problem zdrowotny. W ramach badań przesiewowych wykorzystuje się skalę GAD-7. Możliwe jest także zastosowanie kwestionariuszy *PROMIS Emotional Distress-Anxiety-Short Form* oraz *Severity Measure for Generalized Anxiety Disorder-Adult*.

Podczas oceny chorego z podejrzeniem zaburzenia lękowego ważne jest wykluczenie chorób somatycznych o podobnym obrazie klinicznym (np. chorób układu wewnątrzwydzielniczego). Podobne objawy mogą występować w przypadku innych chorób psychiatrycznych (np. dużej depresji, choroby afektywnej dwubiegunowej) czy też przy stosowaniu substancji psychoaktywnych. Rozpoznanie zaburzeń lękowych utrudnia fakt, że wiele chorób zawartych na liście rozpoznaw różnicowych często współistnieje z tymi zaburzeniami. Dodatkowo wielu chorych spełnia także kryteria diagnostyczne innych zaburzeń psychicznych. W przypadku współistnienia zaburzeń lękowych z innymi chorobami, w diagnostyce różnicowej i opracowaniu odpowiedniego planu leczenia pomocne mogą być dane z wywiadu, badania fizykalnego oraz wyniki badań laboratoryjnych.

Leczenie²²

Leczenie zaburzeń lękowych opiera się na zastosowaniu zarówno edukacji zdrowotnej jak i farmakoterapii. W przypadku leczenia farmakologicznego uwzględnia się:

- Leki pierwszego rzutu:
 - wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina);
 - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (duloksetyna, wenlafaksyna w postaci o przedłużonym uwalnianiu);
 - azapirony (buspiron).
- Leki drugiego rzutu:
 - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina);
 - leki przeciwpadaczkowe (pregabalina);
 - leki przeciwpsychotyczne (kwetiapina);
 - hydroksyzyna.
- Leki trzeciego rzutu:
 - inhibitory monoaminoooksydazy (izokarboksazyd, fenelzyna, tranilcypromina);
- Leki wzmacniające efekty terapii:
 - pochodne benzodiazepiny (alprazolam, klonazepam, diazepam, lorazepamf).

W przypadku działań edukacyjnych, podstawę leczenia stanowi pełne zrozumienie, wysłuchanie chorego oraz edukacja nt. jego stanu. Sama edukacja pacjenta może pomóc w zmniejszeniu lęku, o ile zostanie zawiązana współpraca między pacjentem a lekarzem prowadzącym. Dobrym rozwiązaniem może być także częste zalecenia modyfikacji stylu życia, która może zmniejszyć nasilenie objawów związanych z lękiem, a także poprawę jakości/długości snu oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Należy także informować pacjentów o wpływie substancji psychoaktywnych na zwiększenie intensywności stanów lękowych (np. kofeina, nikotyna, inne używki o charakterze pobudzającym).

²¹ Ibidem.

²² Ibidem.

3.1.4. Tiki (F95)

Definicja²³

Tiki stanowią gwałtowne, szybkie, nawracające, nierytmiczne, nieadekwatne do sytuacji i niemożliwe do opanowania ruchy lub wokalizacje. Najczęściej występują one u dzieci. Pomimo natarczywego charakteru, tiki na ogół są łagodne i nie determinują one uszkodzeń mózgu ani nie determinują opóźnień jego rozwoju. Mimo braku szkodliwości, nie należy ich ignorować z uwagi na fakt, że mogą one stanowić wczesny objaw zaburzeń neurorozwojowych, neuropsychologicznych lub psychicznych o szerszym zakresie.

Epidemiologia

Zgodnie z dostępnymi informacjami, tiki najczęściej pojawiają się między 4 a 7 rokiem życia dziecka. W zdecydowanej większości przypadków tiki mają charakter przejściowy, jednakże w około 1-2% przypadków przechodzą one w formę przewlekłą. Warto także zaznaczyć, że są one najbardziej intensywne u dzieci między 8 a 12 r.ż.²⁴. Zgodnie z danymi opublikowanymi w ramach bazy BASIW, w roku 2022 w systemie opieki psychiatrycznej dla dzieci i młodzieży, przebywało ok. 22,94 tys. pacjentów, poniżej 18 r.ż., z zaburzeniami hiperkinetycznymi, oraz 1,32 tys. pacjentów ze stwierdzoną obecnością tików²⁵.

Etiologia i patogenez²⁶

Do pewnego czasu tiki były uważane za zaburzenia behawioralne lub jako bezpośrednia konsekwencja stresu. W obecnej praktyce stwierdza się, że są one wynikiem zaburzeń neurologicznych i mogą nasilać niepokój. Do tej pory wykazano także, że u podstaw tików leżą głównie czynniki genetyczne, a co za tym idzie, istnieje duże ryzyko dziedziczenia.

Mechanizm determinujący pojawienie się tików obejmuje sieci neuronowe w mózgu, a konkretniej oddziaływań między korą mózgową a zwojami podstawnymi (tzw. połączenie czoło-prądkowioowo-wzgórzowe). Istnieje także prawdopodobieństwo, że omawiany problem zdrowotny jest także związany z innymi obszarami tego organu, a konkretniej układem limbicznym, śródmózgowiem i mózdzkiem.

Obraz kliniczny

Tiki dzielą się na:

- proste
 - ruchowe – mruganie oczami, wywracanie oczu, ruchy nosa, ruchy ust, grymasy twarzy, kiwanie/potrząsanie/ruchy głowy, wzruszanie ramionami, ruchy ramion, zaciskanie dłoni, napinanie brzucha, ruchy nóg, strzelanie palcami stóp, wypychanie języka.
 - głosowe – pochrzękiwanie, pociąganie nosem, stękanie, krzyczenie, mruczenie, wydawanie odgłosów przypominających zwierzęta.
- złożone
 - ruchowe – dotykanie, stukanie, dystoniczna lub nieprawidłowa postawa, przysiady, skoki, kopropraksja (wykonywanie nieprzyzwoitych gestów), tiki samouszkodzające.
 - głosowe – sylaby, piosenki, słowa, nieodpowiednie komentarze.

Z kolei, z uwagi na charakterystykę tików wyróżnia się:

- echolalię – powtarzanie pod wpływem silnego/nieodpartego impulsu usłyszanych od innych słów, fragmentów lub całych zdań (często pod nosem);
- echopraksję – naśladowanie ruchów wykonywanych przez inne osoby;

²³ Medycyna praktyczna (2019). Diagnostyka i leczenie tików u dzieci. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/208308,diagnostyka-i-leczenie-tikow-u-dzieci>, dostęp z 11.04.2019

²⁴ Ibidem

²⁵ Baza Analiz Sytsemowych i Wdrożeniowych (2024). Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień – dzieci i młodzież. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznienn/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznienn-dzieci-i-mlodziez/>, dostęp z 12.04.2024

²⁶ Medycyna praktyczna (2019). Diagnostyka i leczenie tików u dzieci. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/208308,diagnostyka-i-leczenie-tikow-u-dzieci>, dostęp z 11.04.2024

- koprofalię – nieodparty przymus wypowiedzania wulgarnych i nieprzyzwoitych słów, prowadzący do nawracającego, częstego powtarzania wyrwanych z kontekstu wulgaryzmów lub innych nieodpowiednich słów i zdań;
- kopropraksję – niepohamowaną potrzebę wykonywania nieodpowiednich i nieprzyzwoitych gestów, takich jak uporczywe pokazywanie środkowego palca w sytuacjach społecznych, w których zwraca to uwagę i/lub potencjalnie zawstydzają chorego;
- mizofonię – negatywne pobudzenie emocjonalne w reakcji na określone dźwięki.

Diagnostyka²⁷

Proces diagnostyczny tików jest skoncentrowany na przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem. W jego ramach należy poruszyć z pacjentem następujące kwestie:

1. Wiek wystąpienia niepożądanych ruchów (4–7 lat).
2. Przebieg (pojawianie się i ustępowanie objawów).
3. Lokalizacja i progresja tików.
4. Charakterystyka ruchu:
 - Czy jest nagły?
 - Jaką kontrolę ma nad tym dziecko?
 - Czy możliwe jest tłumienie ruchu?
 - Czy możliwe jest wywołanie ruchu pod wpływem sugestii?
 - Czy ruch jest poprzedzony poczuciem przymusu?
5. Wywiad rodzinny dotyczący tików, OCD, natręctw, ADHD i zaburzeń lękowych.
6. Choroby współistniejące.
7. Wywiad neurorozwojowy.
8. Współistniejące inne zaburzenia/wywiad dotyczący przebytych chorób, zaburzeń snu, migreny oraz przyjmowanych obecnie leków/alergii. Należy zapytać o inne przyjmowane substancje.
9. Należy zapytać, czy ruchy sprawiają przyjemność, czy raczej pacjent wolałby, aby ich nie było. Należy uwzględnić różnicowanie ze stereotypiami.
10. Należy zapytać o skurcze i szarpnięcia poszczególnych części ciała.

Dalsze badania podmiotowe powinny być naceLOWANE na pełen zakres neurologiczny, między innymi pod kątem objawów mózdkowych, mioklonii, dystonii, płasawicy i drżeń. Jeśli określone ruchy odbiegają znacząco od normy należy także przeprowadzić ocenę czynnościową.

Leczenie²⁸

Wiele zaburzeń tikowych ma charakter przejściowy i łagodny. W takich przypadkach chory wymaga co najwyżej edukacji i konstruktywnej rozmowy. Warto w tym zakresie uwzględnić rodzinę dziecka. Jednak w niektórych przypadkach tiki są uporczywe co determinuje dla pacjenta duży dyskomfort, a nawet ból. Chorzy o takim przebiegu zaburzeń tikowych, mimo że należą do rzadkości, mogą wymagać leczenia farmakologicznego.

Ścieżka leczenia obejmuje:

- psychoedukację i uspokajanie pacjenta;
- aktywne „niesugerowanie”;
- wykorzystanie podstawowych strategii leczenia tików opartych na odwróceniu uwagi lub doboru zadań wybiórczo skupiających uwagę;

²⁷ Ibidem.

²⁸ Ibidem.

- CBITs – czyli trening mózgu lub interwencje behawioralne, takie jak odwrócenie nawyków;
- trening relaksacyjny/uważności - bardzo mały wpływ na tiki, ale łagodzi lęk;
- szkolenia dla rodziców - bardzo niewielki bezpośredni wpływ na tiki, ale pomagają w łagodzeniu irytacji i zaburzeń behawioralnych;
- psychofarmakoterpię – klonidyna, aripiprazol, pochodne benzodiazepiny.

3.1.5. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (F90)

Definicja²⁹

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, czyli ADHD (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*) jest zaburzeniem, które rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie i obejmuje trzy główne grupy objawów:

- nadmierną ruchliwość;
- zaburzenia koncentracji uwagi;
- nadmierną impulsywność.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi IHME, w Polsce w roku 2019, zaburzenia hiperaktywności (w tym także zaburzenia koncentracji uwagi) występowały z częstotliwością 787,55/100 tys. Należy także zauważyć, że zaburzenia te dużo częściej występują w przypadku mężczyzn (1 169,78/100 tys.) niż wśród kobiet (428,78/100 tys.). W odniesieniu do chorobowości z kolei, wyniosła ona 31,79/100 tys. Pierwsze przypadki obserwowane są już wśród dzieci między 1 a 4 r.ż. (257,62/100 tys.). W kolejnych grupach wiekowych częstość występowania zaburzeń hiperaktywności gwałtownie wzrasta, aż do osiągnięcia maksymalnej wartości wśród dzieci w wieku 10-14 lat (2 868,18/100 tys.). Począwszy od tej grupy wiekowej, częstość występowania nadpobudliwości gwałtownie spada, co sugeruje, że problem ten jest charakterystyczny dla osób poniżej 18 r.ż.³⁰ Zgodnie z danymi opublikowanymi w ramach bazy BASIW, w roku 2022 w systemie opieki z psychiatrycznej dla dzieci i młodzieży przebywało ok. 22,94 tys. pacjentów, poniżej 18 r.ż., z zaburzeniami hiperkinetycznymi³¹.

Etiologia i patogeneza³²

ADHD jest zaburzeniem neurorozwojowym, co oznacza, że u jego podłoża leżą nieprawidłowości w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Stwierdzono, że u dzieci cierpiących na to zaburzenie poszczególne struktury mózgu rozwijają się w nierównomiernym tempie.

Istnieje wiele niedziedzicznych czynników, które same w sobie nie wywołują ADHD, ale mogą wpływać na nasilenie objawów. Zaliczamy do nich m.in.:

- obciążenie okołoporodowe;
- urazy głowy;
- zaniedbania środowiskowe (np. gdy opiekunowie nie pilnują, czy dziecko radzi sobie w szkole);
- nieprawidłową dietę (żywność wysokoprzetworzona, z dużą ilością węglowodanów prostych, konserwantów i białek sztucznych);
- zatrucia metalami ciężkimi.

²⁹ Medycyna praktyczna (2016). Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/pediatrica/choroby/psychiatria/78868,zespol-nadpobudliwosci-psychoruchowej-adhd>, dostęp z 11.04.2019

³⁰ Institute for Health Metrics and Evaluation (2019). GBD Compare. Pozyskano z: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>, dostęp z 09.04.2024

³¹ Baza Analiz Sytsemowych i Wdrożeniowych (2024). Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień – dzieci i młodzież. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-psychiatria-i-leczenie-uzaleznienn/opieka-psychiatria-i-leczenie-uzaleznienn-dzieci-i-mlodziez/>, dostęp z 12.04.2024

³² Medycyna praktyczna (2016). Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/pediatrica/choroby/psychiatria/78868,zespol-nadpobudliwosci-psychoruchowej-adhd>, dostęp z 11.04.2019

Obraz kliniczny

Rozpoznanie ADHD stawia się najczęściej na podstawie kryteriów diagnostycznych klasyfikacji ICD-10. Aby spełnić kryteria rozpoznania, objawy muszą wystąpić przed 7 rokiem życia dziecka, trwać przez co najmniej 6 miesięcy, utrudniać codzienne funkcjonowanie i pojawiać się przynajmniej w dwóch różnych środowiskach, w których dziecko funkcjonuje. Do objawów ADHD należą:

- objawy nadruchości:
 - stałe pobudzenie: ciągłe wiercenie się, poruszanie rękami, nogami;
 - nadmierna ruchliwość obserwowana w różnych sytuacjach i miejscach, brak zdolności dostosowania swojego zachowania do okoliczności;
 - brak zdolności „wysiedzenia w jednym miejscu“, gdy się tego oczekuje;
 - nadmierna ruchliwość lub gadatliwość nawet w sytuacjach, gdy takie zachowanie jest niewłaściwe;
 - częste nieadekwatne głośne zachowanie.
- objawy zaburzeń koncentracji uwagi:
 - podczas nauki, pracy, wykonywania obowiązków dziecko nie zwraca uwagi na szczegóły, popełnia błędy wynikające z niedopatrzenia;
 - dziecko nie potrafi skoncentrować się nieciekawym dla niego zadaniu, choć zwykle bez problemu skupia się na czynnościach, które go interesują;
 - dziecko wygląda, jakby nie słuchało – konieczne częste powtarzanie komunikatów lub poleceń;
 - obecne trudności w postępowaniu według instrukcji, częste przerwy w wykonywanych zadaniach lub obowiązkach, brak zdolności doprowadzenia zadań do końca;
 - dziecko ma problemy z zaplanowaniem aktywności i zadań, zwleka z ich rozpoczęciem lub odkłada ich wykonanie na ostatnią chwilę;
 - unika lub z dużą niechęcią podejmuje zadania wymagające długotrwałego wysiłku umysłowego;
 - gubi rzeczy – zabawki, przybory szkolne, narzędzia lub często nie pamięta, gdzie zostawiło dany przedmiot;
 - łatwo rozprasza się pod wpływem bodźców zewnętrznych;
 - często zapomina o codziennych obowiązkach.
- objawy nadmiernej impulsywności:
 - dziecko często odpowiada na pytanie, zanim pytająca osoba skończy je zadawać;
 - w sytuacjach grupowych nie umie spokojnie czekać na swoją kolej;
 - przerywa innym rozmowę lub czynność, „wtrąca się“ w wypowiedzi i aktywności innych;
 - jest gadatliwe, mówi to co myśli bez zastanowienia i nie zważając, czy w danej sytuacji tak „wypada“.

Diagnostyka³³

Rozpoznanie ADHD wymaga współpracy psychologa i lekarza psychiatry, a czasem także neurologa dziecięcego i pediatry.

Psycholog lub psychiatra przeprowadza dokładny wywiad z opiekunami oraz rozmawia z dzieckiem i obserwuje jego zachowanie. Należy zaznaczyć, że dziecko zaciekawione nową dla niego sytuacją i może nie prezentować pełnego zakresu swoich objawów. Dlatego ważne jest uzyskanie szczegółowych informacji na temat funkcjonowania dziecka w domu i w szkole. W tym celu psycholog lub psychiatra może poprosić o dostarczenie pisemnej opinii od nauczyciela, pedagoga szkolnego, wychowawcy lub innych osób, pod których opieką dziecko przebywa. Aby uzupełnić informacje potrzebne do rozpoznania lekarz lub psycholog może również poprosić rodziców i nauczycieli o wypełnienie odpowiednich kwestionariuszy. Psycholog wykonuje testy oceniające m.in.:

- możliwości intelektualne dziecka;

³³ Ibidem.

- jego zdolność do koncentracji;
- zapamiętywania;
- kojarzenia;
- sprawność, koordynację ruchową i inne funkcje.

Zadaniem psychologa i lekarza psychiatry jest również wykluczenie innych problemów natury psychologicznej oraz zaburzeń psychicznych, które mogą przypominać ADHD. Zaleca się także wykluczenie zaburzeń somatycznych i neurologicznych, których objawy przypominają ADHD lub powodują podobne trudności w funkcjonowaniu

Leczenie³⁴

Proces leczenia ADHD jest zorientowany na realizacji działań psychoedukacyjnych, edukacji behawioralnej oraz leczeniu farmakologicznym.

Psychoedukacja nacelowana na omawiany problem zdrowotny jest skoncentrowana na przekazaniu informacji na temat objawów i podstawowych sposobów postępowania z dzieckiem. Optymalnym rozwiązaniem jest zapewnienie psychoedukacji nie tylko rodzicom, ale także innym osobom, które biorą udział w opiece nad dzieckiem. Interwencje behawioralne z kolei są docelowo kierowane do rodziców, opiekunów oraz nauczycieli dziecka. W ich ramach określane są docelowe sposoby postępowania w sytuacji problematycznych zachowań dziecka, a także metody pomagające mu w zwiększeniu efektywności koncentracji. Niekiedy jednak działania edukacyjne i behawioralne mogą okazać się nieefektywne. W efekcie dopuszcza się także realizację interwencji uzupełniających:

- psychoterapii indywidualnej dziecka – szczególnie w przypadku obecności zaburzeń emocjonalnych, lękowych, niskiej samooceny;
- terapii rodzinnej – zwłaszcza jeśli w rodzinie dochodzi do konfliktów i napięć między jej członkami;
- treningów umiejętności społecznych, treningów radzenia sobie ze złością i agresją – u dzieci, które mają problemy w funkcjonowaniu społecznym, przejawiają zachowania gwałtowne i agresywne;
- ćwiczeń i treningów skierowanych na specyficzne trudności z opanowywaniem umiejętności szkolnych, zaburzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia koncentracji (np. integracja sensoryczna).

W kontekście leczenia farmakologicznego, jest ono skoncentrowane na leczeniu objawowym. Lekiem pierwszego wyboru jest metylofenidat, należący do grupy tzw. leków psychostymulujących. Dodatkowo, na polskim rynku dostępny jest także atomoksetyna. Jest ona alternatywnym lekiem dla dzieci, u których stosowanie metylofenidatu jest nieskuteczne lub niewskazane. Wyniki badań wykazują również pewną skuteczność niektórych leków przeciwdepresyjnych, choć nie zostały zarejestrowane w omawianym zakresie.

3.1.6. Zespół Tourette'a (F95.2)

Definicja³⁵

Zespół Tourette'a (dokładnie zespół Gillesa de la Tourette'a) to zaburzenie neuropsychiatryczne, nazywane także „chorobą tików”. Tiki mogą przybierać postać mimowolnych ruchów, powtarzania słów, często obscenicznych (przeklinanie), mrugania powiekami, jak też pociągania nosem lub chrząkania. Wszystkie te czynności pacjent wykonuje mimowolnie. Chory w sprzyjających okolicznościach jest zdolny do powstrzymania tików, jednak po krótkim czasie dochodzi do jego uwolnienia, często ze wzmożoną siłą. Przyczyna zespołu Tourette'a nie jest znana, choć często wskazuje się na predyspozycje rodzinne.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi IHME, w Polsce w roku 2019, zaburzenia hiperaktywności (w tym także zespół Tourette'a) występowały z częstotliwością 787,55/100 tys. Należy także zauważyć, że zaburzenia te dużo częściej występują w przypadku mężczyzn (1 169,78/100 tys.) niż wśród kobiet (428,78/100 tys.). W odniesieniu do chorobowości z kolei, wyniosła ona 31,79/100 tys. Pierwsze przypadki obserwowane są już wśród dzieci między 1 a 4 r.ż.

³⁴ Ibidem.

³⁵ Medycyna praktyczna (2022). Zespół Tourette'a - objawy i leczenie. Co to jest Zespół Tourette'a?. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/151317,zespol-tourettea>, dostęp z 11.04.2019

(257,62/100 tys.). W kolejnych grupach wiekowych częstość występowania zaburzeń gwałtownie wzrasta, aż do osiągnięcia maksymalnej wartości wśród dzieci w wieku 10-14 lat (2 868,18/100 tys.). Począwszy od tej grupy wiekowej, częstość występowania tych zaburzeń gwałtownie spada, co sugeruje, że problem ten jest charakterystyczny dla osób poniżej 18 r.ż.³⁶. Dodatkowo pewne szacunki wskazują, że zespół Tourette'a może występować z częstością 1-5/10 tys. pacjentów³⁷. Zgodnie z danymi opublikowanymi w ramach bazy BASIW, w roku 2022 w systemie opieki z psychiatrycznej dla dzieci i młodzieży przebywało ok. 22,94 tys. pacjentów, poniżej 18 r.ż., z zaburzeniami hiperkinetycznymi³⁸.

Etiologia i patogenez³⁹

Przyczyny występowania zespołu Tourette'a w dalszym ciągu nie są wiadome. W większości przypadków u podstaw tego zaburzenia zakłada się interakcję między poszczególnymi zmianami w genach oraz czynnikami środowiskowe. Docelowo, pomimo wielu niewiadomych, w dostępnych dowodach wyszczególnia się następujące patologie mogące determinować występowanie omawianego zaburzenia:

- zmiany w obrębie poszczególnych struktur mózgowych włączając w to zwoje podstawne, płaty czołowe i korę mózgową;
- zmiany w obrębie przewodów nerwowych łączących ww. regiony;
- zaburzenia w funkcjonowaniu neuroprzekaźników odpowiedzialnych za komunikacje między poszczególnymi strukturami nerwowymi (dopamina, serotonina i noradrenalina).

Obraz kliniczny⁴⁰

Docelowo zespół Tourette'a zaczyna się objawiać u dzieci między 2 a 15 r.ż. (najczęściej w wieku 7 lat). Pierwsze objawy obejmują za zwyczaj tiki motoryczne twarzy jak częste mruganie oczami lub wykrzywanie ust. Z biegiem czasu tiki przybierają na złożoności, rozwijając się do oblizywania się, pociągania nosem, plucia, uderzania, podskakiwania itp. Pierwsze tiki o wokalnym charakterze pojawiają się za zwyczaj w okolicach 11 r.ż.

Intensywność tików może się różnić wśród poszczególnych pacjentów, przyjmując formę stosunkowo łagodną, niedeterminującą żadnych utrudnień w prowadzeniu normalnego trybu życia lub ciężką, kiedy to tiki są tak intensywne, że determinują poważne utrudnienia w funkcjonowaniu oraz w życiu społecznym i rodzinnym. Najczęściej jednak zaburzenie to przybiera umiarkowaną postać. Do zwiększenia intensywności i siły tików dochodzić może z wielu powodów. Literatura medyczna docelowo wskazuje na:

- stres,
- uczucie niepokoju,
- nudę,
- zmęczenie,
- rozdrażnienie,
- podekscytowanie,
- niektóre substancje chemiczne (alkohol, kofeina, amfetamina).

Zespół Tourette'a jest zaburzeniem chronicznym i zazwyczaj trwa całe życie. W tym czasie tiki mogą się wielokrotnie nasilać lub zmniejszać. Czasami mogą następować także okresy remisji. Najczęściej są one najbardziej widoczne w okresie dojrzewania, po czym mogą, choć nie muszą, zacząć tracić na intensywności.

³⁶ Institute for Health Metrics and Evaluation (2019). GBD Compare. Pozyskano z: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>, dostęp z 09.04.2024

³⁷ Polskie Stowarzyszenie Syndromu Tourette'a (2024). O zespole Tourette'a. Pozyskano z: <https://tourette.pl/tourette/>, pozyskano z: 11.04.2024

³⁸ Baza Analiz Sytsemowych i Wdrożeniowych (2024). Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień – dzieci i młodzież. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznienn/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznienn-dzieci-i-mlodziez/>, dostęp z 12.04.2024

³⁹ National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2024). Tourette Syndrome. Pozyskano z: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/tourette-syndrome>, dostęp z 11.04.2024

⁴⁰ Polskie Stowarzyszenie Syndromu Tourette'a (2024). O zespole Tourette'a. Pozyskano z: <https://tourette.pl/tourette/>, pozyskano z: 11.04.2024

Diagnostyka⁴¹

Istnieje tendencja do uznania wszystkich zaburzeń tikowych za jedną jednostkę chorobową, a wszystkie zespoły chorobowe za wyraz rozmaitego nasilenia objawów. W efekcie kluczowym elementem diagnostyki tego zaburzenia jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu z pacjentem i jego rodziną, w taki sposób, aby wykluczyć inne przyczyny. Dalszy proces diagnostyczny skupiony jest wokół konsultacji specjalistycznych z neurologiem oraz psychiatrą. Dodatkowe przeprowadzenie pogłębionego badania psychologicznego jest zaleceń, z uwagi na fakt potrzeby oceny ewentualnych zaburzeń funkcjonowania społecznego pacjenta oraz upośledzenia wyższych czynności umysłowych.

Leczenie

Zespół Tourette'a jest zaburzeniem, w którym nie ma leczenia przyczynowego, ale zazwyczaj można skutecznie łagodzić jego objawy metodami psychoterapeutycznymi i/lub farmakoterapią.

Podstawą leczenia jest psychoedukacja, zarówno pacjenta, jak i jego najbliższych. Edukacja koncentruje się w tym przypadku na przekazaniu najważniejszych informacji o chorobie. Istotne jest także zrozumienie istoty tików, mechanizmów, czynników nasilających oraz okoliczności ich powstawania. W przypadku pacjentów o lekkim przebiegu nie stosuje się żadnego dodatkowego leczenia poza edukacją⁴².

U innych pacjentów, u których nasilenie objawów jest znaczące, stosuje się także interwencje psychoterapeutyczne (np. psychoterapia poznawczo-behawioralna). Kolejny etap leczenia z kolei uwzględnia terapię farmakologiczną z wykorzystaniem takich leków jak: risperidon, sulpirid, tiapryd, aripiprazol, haloperydol, pimozyd, ziprazidon, olanzapina, klonidyna, klonazepam oraz tetrabenazyna⁴³.

3.1.7. Jadłowstręt psychiczny (F50.0)

Definicja⁴⁴

Jadłowstręt psychiczny jest zespołem psychosomatycznym cechującym się zmniejszeniem masy ciała i innymi następstwami celowego nieprzyjmowania pokarmów.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi IHME, w Polsce w roku 2019, jadłowstręt psychiczny występowały z częstotliwością 44,31/100 tys. Należy także zauważyć, że zaburzenia te dużo częściej występują w przypadku kobiet (66,31/100 tys.) niż u mężczyzn (20,87/100 tys.). W odniesieniu do chorobowości z kolei, wyniosła ona 11,25/100 tys. Warto zaznaczyć także, że jadłowstręt psychiczny praktycznie nie występuje u dzieci poniżej 4 r.ż. Jednakże, pierwsze przypadki obserwowane są już wśród dzieci między 5 a 9 r.ż. (6,19/100 tys.). W kolejnych grupach wiekowych częstość występowania zaburzeń gwałtownie wzrasta, aż do osiągnięcia maksymalnej wartości wśród osób dorosłych w wieku 20-24 lat (145,41/100 tys.). Poczynając od tej grupy wiekowej, częstość występowania tych zaburzeń gwałtownie spada, co sugeruje, że problem ten jest charakterystyczny dla młodzieży oraz młodych dorosłych⁴⁵. Zgodnie z danymi opublikowanymi w ramach bazy BASIW, w roku 2022 w systemie opieki z psychiatrycznej dla dzieci i młodzieży przebywało ok. 2,84 tys. pacjentów, poniżej 18 r.ż., z zaburzeniami odżywiania⁴⁶.

⁴¹ Medycyna praktyczna (2016). Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacient/pediatrica/choroby/psychiatria/78868,zespol-nadpobudliwosci-psychoruchowej-adhd>, dostęp z 11.04.2024.

⁴² Polskie Stowarzyszenie Syndromu Tourette'a (2024). O zespole Tourette'a. Pozyskano z: <https://tourette.pl/tourette/>, dostęp z 11.04.2024

⁴³ Ibidem.

⁴⁴ Medycyna praktyczna (2013). Zaburzenia zachowania związane z odżywianiem - Cz. I: Jadłowstręt psychiczny łac., ang. anorexia nervosa. Pozyskano z: https://www.mp.pl/poz/psychiatria/inne_zaburzenia/89830,zaburzenia-zachowania-zwiazane-z-odzywianiem-cz-ijadlowstret-psychiczny-lac-ang-anorexia-nervosa, dostęp z 12.04.2024.

⁴⁵ Institute for Health Metrics and Evaluation (2019). GBD Compare. Pozyskano z: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>, dostęp z 09.04.2024

⁴⁶ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych (2024). Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień – dzieci i młodzież. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznienn/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznienn-dzieci-i-mlodziez/>, dostęp z 12.04.2024

Etiologia i patogeneza⁴⁷

Przyczyny choroby nie zostały jeszcze do końca poznane. W wielu przypadkach zwraca się uwagę na potencjalne czynniki mogące determinować wystąpienie omawianego problemu zdrowotnego do których należą:

- genetyczne – zaburzenia odżywiania występują częściej w rodzinach z historią tej choroby,
- neurobiologiczne – zaburzenia kontroli sprawowanej przez neuropeptydy i neuroprzekaźniki; przyjmuje się, że zaburzenia neurohormonalne (w zakresie układów: podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowego, podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowego, podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowego i układu podwzgórze–GH–IGF-1);
- psychologiczne – wg teorii poznawczo-behawioralnych wewnętrzna potrzeba ścisłej kontroli nad własnym życiem w połączeniu ze zbyt surową oceną własnego wyglądu i masy ciała skutkuje nieprzyjmowaniem pokarmów.

Dodatkowo wymienia się także inne czynniki ryzyka, które mogą wpływać na wzrost ryzyka zachorowania:

- płeć żeńska;
- wiek młodzieńczy;
- przynależność do zachodniej cywilizacji;
- występowanie w wywiadzie rodzinnym zaburzeń odżywiania, depresji, zaburzeń lękowych, zaburzeń kompulsywno-obsesyjnych;
- nieprawidłowe relacje z rodzicami i z rówieśnikami molestowanie seksualne, krytyczne komentarze na temat diety i wyglądu ze strony otoczenia, presja zawodowa lub społeczna na szczupłą sylwetkę;
- niska samoocena, perfekcjonizm, zaburzenia lękowe;
- wcześniactwo, mała masa urodzeniowa.

U chorych z jadłowstrętem psychicznym udowodniono nieprawidłową aktywność układu opioidowego i dopaminergicznego, które uczestniczą w regulacji GnRH. Nie jest jednak jasne, czy są one pierwotne, czy wtórne do istniejących zaburzeń odżywiania. Stwierdzono u nich także, zmniejszenie wydzielania leptyny i zaburzenia w zakresie sprzężenia zwrotnego między leptyną i NPY (ze zmniejszonym stężeniem leptyny i NPY w surowicy oraz zwiększonym stężeniem NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym). U chorych z jadłowstrętem psychicznym, w porównaniu z grupą osób zdrowych, stwierdzono zmiany w wydzielaniu adipokin oraz zmiany w stężeniu hormonów przewodu pokarmowego. Dodatkowo stwierdza się także zaburzenia wydzielania innych hormonów, choć poglądy w tym zakresie pozostają niekiedy sprzeczne.

Obraz kliniczny⁴⁸

Jadłowstręt psychiczny może ujawnić się za pośrednictwem następujących objawów:

- obserwowane zmniejszenie masy ciała;
- zgłaszana nietolerancja zimna (zimne ręce i stopy);
- obecna skóra sucha, łuszcząca się, meszek na plecach, przedramionach i twarzy, obrzęki;
- ze strony układu krążenia:
 - zawroty głowy i omdlenia wskutek zaburzeń rytmu serca (szczegółnej uwagi wymaga wydłużenie odstępu QT),
 - bradykardia,
 - hipotensja,
 - niewydolność serca;

⁴⁷ Medycyna praktyczna (2013). Zaburzenia zachowania związane z odżywianiem - Cz. I: Jadłowstręt psychiczny łac., ang. anorexia nervosa. Pozyskano z: https://www.mp.pl/psychiatria/inne_zaburzenia/89830_zaburzenia-zachowania-zwiazane-z-odzywianiem-cz-ijadlowstret-psychiczny-lac-ang-anorexia-nervosa, dostęp z 12.04.2024.

⁴⁸ Ibidem.

- ze strony układu pokarmowego:
 - zaparcie,
 - wzdęcia i uczucie pełności po jedzeniu (wskutek upośledzenia opróżniania i rozdęcia żołądka),
 - spowolnienie motoryki jelit;
- ze strony mięśni:
 - osłabienie i zanik mięśni,
 - zwiększenie aktywności acetylocholinesterazy w surowicy;
- ze strony układu rozrodczego:
 - brak miesiączki,
 - zmiany zanikowe pochwy,
 - hipoplazja macicy;
- ze strony układu nerwowego:
 - apatia,
 - osłabienie koncentracji,
 - upośledzenie czynności poznawczych, depresja,
 - drażliwość lub objawy hiperaktywności;
- hematologiczne:
 - niedokrwistość (umiarkowana, normochromiczna),
 - neutropenia ze względną limfocytozą,
 - małopłytkowość;
- kostne:
 - bóle wskutek osteopenii i osteoporozy (następstwa niedoboru estrogenów i IGF-1, a także hipokalcemii, hipoproteinemii i hiperkortyzolemii oraz zmian w wydzielaniu adipokin);
- zmniejszenie stężeń we krwi:
 - potasu,
 - wapnia,
 - magnezu,
 - fosforanów,
 - glukozy,
 - białka (w tym albuminy).

U pacjentów stwierdza się także wiele zaburzeń hormonalnych oraz metabolicznych.

Diagnostyka⁴⁹

Podstawę diagnostyczną rozpoznania jadłowstrętu psychicznego stanowi wywiad lekarski oraz zastosowanie odpowiednich kwestionariuszy oceny zdrowia psychicznego. Docelowym narzędziem w tym zakresie pozostaje skala DSM V proponowana przez *American Psychiatric Association*. Kluczowe kryteria w tym zakresie przedstawiają się następująco (obecność następujących objawów i zachowań):

- dążenie do utrzymywania masy ciała na dolnej granicy lub poniżej masy należytnej;
- silny lęk przed przyrostem masy ciała lub otyłością, nawet w sytuacji niedowagi;

⁴⁹ Ibidem.

- zaburzenie postrzegania własnej masy ciała i sylwetki, nadmierny wpływ tego postrzegania na samoocenę lub zaprzeczanie niebezpieczeństwu wynikającemu z małej masy ciała.

Istotna jest także dalsza diagnostyka różnicująca w celu wykluczenia innych potencjalnych przyczyn utraty masy ciała i wstrzemięźliwości od pokarmów jak: choroby przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania), nowotwory czy cukrzyca typu 1.

Leczenie⁵⁰

W obecnej praktyce klinicznej wyróżnia się leczenie fazy ostrzej oraz przewlekłej choroby. Proces leczenia składa się z:

- Psychoterapii – najlepszy efekt w przypadku nastolatków dają terapie rodzinne.
- Leczenie żywieniowe – zorientowane na systematycznym zwiększaniu masy ciała chorego o ok 0,5-1,5 kg/tydzień w szpitalu lub 250-500 g/tydzień poza nim. Na ogół rozpoczyna się od podaży 30–40 kcal/kg/dzień (1000–1600 kcal/dziennie). W fazie zwiększania masy ciała podaż może się zwiększyć do 70–100 kcal/kg/d (w zależności od możliwości spożywania większych ilości pokarmu przez chorego), a w fazie utrzymania masy ciała wynosi 40–60 kcal/kg/d.
- Leczenie farmakologiczne – wskazana bywa odpowiednia farmakoterapia towarzyszących zaburzeń psychiatrycznych jak depresja czy zaburzenia obsesyjno-kompulsywnych. Stosowane są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne blokujące receptory adrenergiczne i serotoninerdyczne. Jeżeli dominują objawy psychotyczne obsesyjno-kompulsywne lub stany lękowe, zaleca się stosowanie olanzapiny, która blokuje receptor serotoninowy 5-HT_{2A} w większym stopniu niż receptor dopaminowy. Leki hamujące wychwyty zwrotny serotoniny (np. fluoksetyna, klomipramina) są przydatne w utrzymywaniu masy ciała i zapobieganiu nawrotom choroby, natomiast są mniej skuteczne w okresie ubytku masy ciała.

⁵⁰ Ibidem.

3.2. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających agomelatynę

	Nazwa handlowa, postać, dawka i opakowanie	Dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny
Oceniane produkty lecznicze	Agolek, tabl. powł., 25 mg, 28 szt.	12.12.2018 r.	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. ul. Ostrzykowitzna 14 A 05-170 Zakroczym
	Agomelatine +pharma, tabl. powł., 25 mg, 30 szt.	28.12.2018 r.	+pharma arzneimittel gmbh Hafnerstrasse 211 8054 Graz Austria
	Agomelatine G.L. Pharma, tabl. powł., 25 mg, 28 szt.	20.03.2019 r.	G.L. Pharma GmbH Schloßplatz 1 8502 Lannach Austria
	Agomelatyna Egis, tabl. powł., 25 mg, 28 szt.	30.11.2018 r.	Egis Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 1106 Budapeszt Węgry
	Lamegom, tabl. powł., 25 mg, 28 szt.	12.12.2018 r.	Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
	Symago, tabl. powł., 25 mg, 28 szt.	21.01.2019 r.	Symphar Sp. z o.o. ul. Koszykowa 65 00-667 Warszawa
Kod ATC	N06AX22 – psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne		
Substancja czynna	Agomelatinum		

Wskazanie zarejestrowane	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Brak
Oceniane wskazanie	Depresja lub zaburzenia depresyjne- do ukończenia 18 r.ż.
Droga podania	Do podawania doustnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Agomelatyna jest agonistą melatonergicznym (receptorów MT₁ i MT₂) i antagonistą receptorów 5-HT_{2C}. Badania wykazują, że agomelatyna nie ma wpływu na wychwyty monoamin i nie ma powinowactwa do receptorów α- i β-adrenergicznych, histaminergicznych, cholinergicznych, dopaminergicznych i benzodiazepinowych. Agomelatyna przywraca rytm okołodobowy w modelach zwierzęcych zakłóconego rytmu okołodobowego. Agomelatyna zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, szczególnie w korze czołowej i nie ma wpływu na zewnątrzkomórkowe stężenia serotoniny.</i>

Źródło: ChPL Agolek; ChPL Agomelatine +pharma; ChPL Agomelatine G.L. Pharma; ChPL Agomelatyna Egis; ChPL Lamegom; ChPL Symago

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających aripiprazol

	Nazwa handlowa, postać, dawka i opakowanie	Dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny
Oceniane produkty lecznicze	Abilify, tabl., 10 mg, 56 szt.; 15 mg, 28 szt.; 15 mg, 56 szt.; 30 mg, 56 szt.	04.06.2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.06.2009 r.	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. Herikerbergweg 292 1101 CT, Amsterdam Holandia
	Apiprax, tabl., 15 mg, 28 szt.	2016.06.04 r.	Aristo Pharma Sp. z o.o. ul. Baletowa 30 02-867 Warszawa
	Apra, tabl., 10 mg, 28 szt.; 10 mg, 56 szt.; 10 mg, 84 szt.; 15 mg, 28 szt.; 15 mg, 56 szt.; 15 mg, 84 szt.; 30 mg, 28 szt.	22.03.2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.07.2021 r.	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów
	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt.; 10 mg, 56 szt.; 10 mg, 84 szt.; 15 mg, 28 szt.; 15 mg, 56 szt.; 15 mg, 84 szt.; 30 mg, 28 szt.	07.08.2015 r. Data przedłużenia pozwolenia: 29.10.2020 r.	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów
	Aribit, tabl., 10 mg, 56 szt.; 15 mg, 28 szt.; 15 mg, 56 szt.; 30 mg, 56 szt.	10.06.2015 r.	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

		Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.09.2020 r.	ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
	Aribit ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt.	04.12.2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.04.2020 r.	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
	Aricogan, tabl., 15 mg, 28 szt.	04.03.2016 r.	G.L. Pharma GmbH Schlossplatz 1 8502 Lannach Austria
	Aripilek, tabl., 10 mg, 28 szt.; 15 mg, 28 szt.; 15 mg, 30 szt.; 15 mg, 56 szt.; 15 mg, 60 szt.; 15 mg, 90 szt.; 30 mg, 28 szt.	10.08.2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.02.2020 r.	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. ul. Ostrzykowizna 14A 05-170 Zakroczym
	Aripiprazole +pharma, tabl., 15 mg, 30 szt.	12.11.2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.06.2022 r.	+pharma arzneimittel gmbh Hafnerstrasse 211 8054 Graz Austria
	Aripiprazole Aurovitas, tabl., 15 mg, 28 szt.	5.04.2016 r.	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Sokratesa 13D lok. 27 01-909 Warszawa Polska
	Aripiprazole Aurovitas, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt.	26.07.2017 r.	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Sokratesa 13D, lokal 27 01-909 Warszawa Polska
	Aripiprazole Orion, tabl., 15 mg, 28 szt.	25.02.2016 r.	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo Finlandia

	Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg, 28 szt.; 10 mg, 56 szt.; 15 mg, 28 szt.; 15 mg, 56 szt.	20.08.2015 r.	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl Austria
	Arpixon, tabl., 10 mg, 28 szt.; 10 mg, 56 szt.; 15 mg, 28 szt.; 15 mg, 56 szt.; 30 mg, 28 szt.; 30 mg, 56 szt.; 5 mg, 28 szt.; 5 mg, 56 szt.	28.05.2019 r.	neuraxpharm Arzneimittel GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 23 40764 Langenfeld Niemcy
	Aryzalera, tabl., 10 mg, 28 szt.; 10 mg, 56 szt.; 15 mg, 28 szt.; 15 mg, 56 szt.; 30 mg, 28 szt.	19.01.2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.04.2019 r.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
	Asduter, tabletki, 10 mg, 28 szt.; 15 mg, 28 szt.	16.07.2015 r.	Vipharm S.A. ul. A. i F. Radziwiłłów 9 05-850 Ożarów Mazowiecki Polska
	Explemed, tabl., 15 mg, 28 szt.; 15 mg, 56 szt.	3.09.2015 r.	PROTERAPIA Sp. z o.o. ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D 02-146 Warszawa
Kod ATC	N05AX12 – leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne		
Substancja czynna	Aripiprazolum		
Wskazanie zarejestrowane	<p>Leczenie schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat* i starszej</p> <p>Leczenie epizodów maniackalnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniackalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniackalne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem</p> <p>Leczenie epizodów maniackalnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni**</p> <p>*Lek Arpixon jest wskazany w leczeniu schizofrenii u dorosłych. **Lek Arpixon nie posiada zarejestrowanego ww. wskazania.</p>		
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Zespół Tourette'a		

Oceniane wskazanie	Depresja lub zaburzenia depresyjne, zaburzenia obsesyjno – kompulsywne, tiki - do ukończenia 18 r.ż.
Droga podania	Do podawania doustnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><i>Uważa się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D₂ i serotoniny 5-HT_{1A} oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoniny 5-HT_{2A}. Antagonistyczne właściwości aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach in vitro aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D₂ i D₃, serotoniny 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D₄, serotoniny 5-HT_{2C} i 5-HT₇, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H₁. Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoniny pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych aripiprazolu.</i></p> <p><i>Aripiprazol w dawkach od 0,5 mg do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego ¹¹C, ligandu receptora D₂/D₃, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.</i></p>

Źródło: ChPL Abilify; ChPL Apiprax; ChPL Apra; ChPL Apra-swift; ChPL Aribit; ChPL Aribit ODT; ChPL Aricogan; ChPL Aripilek; ChPL Aripiprazole +pharma; ChPL Aripiprazole Aurovitas; ChPL Aripiprazole Orion; ChPL Aripiprazole Sandoz; ChPL Arpixon; ChPL Aryzalera; ChPL Asduter; ChPL Explemed

Tabela 3. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających duloksetynę

Oceniane produkty lecznicze	Nazwa handlowa, postać, dawka i opakowanie	Dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny
	AuroDulox, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg, 28 szt.; 60 mg, 28 szt.	17.07.2020 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.08.2020 r.	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Sokratesa 13D lok. 27 01-909 Warszawa Polska
	Depratal, tabl. dojelitowe, 30 mg, 28 szt.; 30 mg, 56 szt.; 60 mg, 28 szt.; 60 mg, 56 szt.	27.06.2017 r.	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów
	Dulofor, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg, 28 szt.; 60 mg, 28 szt.	28.11.2019 r.	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański
	Duloxetine +pharma, kaps. dojelitowe, twarde, 30 mg, 30 szt.; 60 mg, 30 szt.	29.09.2016 r.	+pharma arzneimittel gmbh Hafnerstraße 211 8054 Graz Austria

	Duloxetine Mylan, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg, 28 szt.; 60 mg, 28 szt.	19.06.2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.02.2020 r.	Mylan Pharmaceuticals Limited Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN Irlandia
	Duloxetine Zentiva, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg, 28 szt.; 30 mg, 56 szt.; 60 mg, 28 szt.; 60 mg, 56 szt.	20.08.2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.08.2020 r.	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130 102 37 Prague 10 Republika Czeska
	Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg, 28 szt.; 30 mg, 56 szt.; 30 mg, 90 szt.; 60 mg, 28 szt.; 60 mg, 28 szt.; 60 mg, 56 szt.; 60 mg, 56 szt.; 60 mg, 90 szt.; 90 mg, 28 szt.	20.05.2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.02.2021 r. 09.11.2017 r. (90 mg) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.02.2021 r.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
	Dulxetenon, kaps. dojelitowe twarde, 120 mg, 28 szt.; 30 mg, 28 szt.; 60 mg, 28 szt.; 90 mg, 28 szt.	5.11.2021 (90 mg, 120 mg)	neuraxpharm Arzneimittel GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 23 40764 Langenfeld Niemcy
	Dutilox, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg, 28 szt.; 30 mg, 56 szt.; 60 mg, 28 szt.; 60 mg, 56 szt.	22.11.2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.08.2019 r.	Symphar Sp. z o.o. ul. Koszykowa 65 00-667 Warszawa
Kod ATC	N06AX21 – psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne		
Substancja czynna	Duloxetine		
Wskazanie zarejestrowane	<p>Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych. Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych*. Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych u dorosłych.</p> <p>* Dulxetenon w dawce 60mg i 90 mg nie posiada rejestracji w tym wskazaniu</p>		

Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Brak
Oceniane wskazanie	Zaburzenia lękowe i adaptacyjne- do ukończenia 18 r.ż.
Droga podania	Do podawania doustnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Duloksetyna jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych ani adrenergicznych. U zwierząt duloksetyna zależnie od dawki powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu.</i>

Źródło: ChPL AuroDulox; ChPL Depratal; ChPL Dulofor; ChPL Duloxetine +pharma; ChPL Duloxetine Mylan; ChPL Duloxetine Zentiva; ChPL Dulsevia; ChPL Dulxetenon; ChPL Dutilox

Tabela 4. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających klonazepam

Oceniane produkty lecznicze	Nazwa handlowa, postać, dawka i opakowanie	Dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny
	Clonazepamum TZF, tabl., 0,5 mg, 30 szt.	01.03.1986 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.04.2014	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna ul. A. Fleminga 2 03-176 Warszawa
Kod ATC	N03AE01 – leki przeciwdrgawkowe, pochodne benzodiazepiny		
Substancja czynna	Clonazepamum		
Wskazanie zarejestrowane	Padaczka u dorosłych i u dzieci - napady uogólnione: akynetyczne, miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości oraz napady częściowe (ogniskowe).		
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Brak		
Oceniane wskazanie	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi - do ukończenia 18 r.ż. Tiki - do ukończenia 18 r.ż. Zespół Tourette'a - do ukończenia 18 r.ż.		
Droga podania	Do podawania doustnego		
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Klonazepam jest pochodną benzodiazepiny. Działa na wiele struktur ośrodkowego układu nerwowego - przede wszystkim na układ limbiczny i podwzgórze, czyli struktury związane z regulacją czynności emocjonalnych. Jak wszystkie benzodiazepiny nasila on hamujące działanie neuronów GABA-ergicznych w obrębie kory mózgowej, hipokampu, mózdzku, rdzenia i innych struktur ośrodkowego układu nerwowego. Następstwem tego jest zmniejszenie aktywności różnych grup neuronów: noradrenergicznych, cholinergicznych, dopaminergicznych i serotoninericznych. Stwierdzono istnienie specyficznych dla benzodiazepin miejsc wiązania, które są białkowymi strukturami błonowymi, mającymi związek z kompleksem złożonym z receptora GABA - A oraz kanału chlorkowego. Działanie klonazepamu polega na zmianie „czułości” receptora GABA-ergicznego, co powoduje zwiększenie powinowactwa tego receptora do kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest endogennym neuroprzebieżnikiem hamującym. W wyniku aktywacji receptora benzodiazepinowego lub GABA-A jest zwiększenie napływu jonów chloru do wnętrza neuronu przez kanał</i>		

	<i>chlorkowy. Prowadzi to do hiperpolaryzacji błony komórkowej i w efekcie do zahamowania czynności neuronu (tzn. uwalniania neuroprzekaźnika). Klinicznie klonazepam wykazuje działanie przeciwdrgawkowe, przeciwłękowe, uspokajające, działa również umiarkowanie nasennie i zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych. Klonazepam podnosi próg drgawkowy i zapobiega występowaniu uogólnionych napadów drgawkowych. Łagodzi przebieg zarówno napadów padaczkowych uogólnionych jak i ogniskowych.</i>
--	--

Źródło: ChPL Clonazepamum TZF

Tabela 5. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających kwetiapinę

	Nazwa handlowa, postać, dawka i opakowanie	Dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny
Oceniane produkty lecznicze	ApoTiapina, tabl. powł., 100 mg, 60 tabl.; 200 mg, 60 tabl.; 25 mg, 30 tabl.	24.08.2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.10.2017 r.	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Sokratesa 13D lok. 27 01-909 Warszawa Polska
	Bonogren, tabl. powł., 100 mg, 60 szt.; 200 mg, 60 szt.; 25 mg, 30 szt.; 300 mg, 60 szt.	10.07.2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.07.2014 r.	Vipharm S.A. ul. A. i F. Radziwiłłów 9 05-850 Ożarów Mazowiecki
	Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt.; 300 mg, 60 szt.; 400 mg, 60 szt.	-	Vipharm S.A. ul. A. i F. Radziwiłłów 9 05-850 Ożarów Mazowiecki
	Etiagen, tabl. powł., 100 mg, 60 szt.; 200 mg, 60 szt.; 25 mg, 30 szt.	10.08.2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.02.2014 r.	Mylan Ireland Limited Unit 35/36 Grange Parade Baldoye Industrial Estate, Dublin 13 Irlandia
	Kefrenex, tabl. powł., 100 mg, 60 szt.; 200 mg, 60 szt.; 300 mg, 60 szt.	09.07.2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.01.2015 r.	Aristo Pharma Sp. z o.o. ul. Baletowa 30 02-867 Warszawa
	Ketilept 100 mg, tabl. powł., 100 mg, 60 szt.	21.06.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.11.2011	PROTERAPIA Spółka z o.o. ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D 02-146 Warszawa
	Ketilept 200 mg, tabl. powł., 200 mg, 60 szt.	21.06.2007 r.	PROTERAPIA Spółka z o.o. ul. Komitetu Obrony

		Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.11.2011 r.	Robotników 45 D 02-146 Warszawa
	Ketilept 25 mg, tabl. powl., 25 mg, 30 szt.	21.06.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.11.2011 r.	PROTERAPIA Spółka z o.o. ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D 02-146 Warszawa
	Ketilept 300 mg, tabl. powl., 300 mg, 60 szt.	21.06.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.11.2011 r.	PROTERAPIA Spółka z o.o. ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D 02-146 Warszawa
	Ketilept Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 150 mg, 60 szt.; 200 mg, 60 szt.; 300 mg, 60 szt.; 400 mg, 60 szt.; 50 mg, 60 szt.	5.06.2015 r.	EGIS Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 H-1106 Budapeszt Węgry
	Ketipinor, tabl. powl., 100 mg, 100 szt.; 100 mg, 30 szt.; 100 mg, 60 szt.; 200 mg, 100 szt.; 200 mg, 30 szt.; 200 mg, 60 szt.; 25 mg, 100 szt.; 300 mg, 60 szt.	12.07.2007 r. (25 mg, 100 mg, 200 mg) 29.04.2010 r. (300 mg) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.12.2015	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo Finlandia
	Ketrel, tabl. powl., 100 mg, 60 szt.; 200 mg, 60 szt.; 25 mg, 30 szt.	27 grudnia 2005 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 stycznia 2011 r.	Celon Pharma S.A. ul. Ogrodowa 2A, Kielpin 05-092 Łomianki
	Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 200 mg, 60 szt.; 300 mg, 60 szt.; 400 mg, 60 szt.; 50 mg, 30 szt.	12.05.2015 r.	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria
	Kventiax 100 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 100 mg, 60 szt.	01.10.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.10.2013 r.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
	Kventiax 200 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 200 mg, 60 szt.	01.10.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.10.2013 r.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

	Kventiax 25 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 25 mg, 30 szt.	01.10.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.10.2013 r.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
	Kventiax 300 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 300 mg, 60 szt.	01.10.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.10.2013 r.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt.; 200 mg, 60 szt.; 300 mg, 60 szt.; 400 mg, 60 szt.; 50 mg, 60 szt.	4.12.2015 r. (50 mg) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2020 r. 19.01.2015 r. (150 mg, 200 mg, 300 mg) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2020 r. 14.08.2018 r. (400 mg) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2020 r.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
	Kwetaplex, tabl. powl., 100 mg, 60 szt.; 150 mg, 60 szt.; 200 mg, 60 szt.; 25 mg, 30 szt.; 300 mg, 60 szt.	11.03.2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.05.2014 r.	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów Polska
	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 szt.; 150 mg, 60 szt.; 200 mg, 60 szt.; 300 mg, 60 szt.; 400 mg, 60 szt.	06.04.2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.11.2016 r.	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A, 05-152 Czosnów
	Kwetina, tabl. powl., 100 mg, 60 szt.; 200 mg, 60 szt.; 25 mg, 30 szt.	-	„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A. ul. Żmigrodzka 242 E, 51-131 Wrocław

	Pinexet 100 mg, tabl. powl., 100 mg, 60 szt.	09.06.2010 r. Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.12.2015 r.	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
	Pinexet 200 mg, tabl. powl., 200 mg, 60 szt.	09.06.2010 r. Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.12.2015 r.	ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
	Pinexet 25 mg, tabl. powl., 25 mg, 30 szt.	09.06.2010 r. Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.12.2015 r.	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
	Pinexet 300 mg, tabl. powl., 300 mg, 60 szt.	09.06.2010 r. Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.12.2015 r.	ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
	Setinin, tabl. powl., 100 mg, 60 szt.; 200 mg, 60 szt.; 300 mg, 60 szt.	07.10.2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.11.2014 r.	+pharma arzneimittel gmbh Hafnerstraße 211 8054 Graz Austria
	Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt.; 300 mg, 60 szt.; 50 mg, 60 szt.	27.09.2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.09.2020 r.	Symphar Sp. z o.o. ul. Koszykowa 65 00-667 Warszawa
Kod ATC	N05 AH 04 – leki przeciwpsychotyczne		
Substancja czynna	Quetiapinum		
Wskazanie zarejestrowane	<p>Leczenie schizofrenii</p> <p>Leczenie choroby dwubiegunowej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej, - epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej <p>- zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną</p>		

	*Ponadto produkty w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu Bonogren SR, Ketilept Retard, Kvelux SR, Kventiax SR, Kwetaplex XR oraz Symquel XR wskazane są w leczeniu skojarzonym epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (ang. Major Depressive Disorder, MDD), jeśli odpowiedź na monoterapię przeciwdepresyjną była niewystarczająca.
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem (dawka 25 mg)
Oceniane wskazanie	Depresja lub zaburzenia depresyjne- do ukończenia 18 r.ż.
Droga podania	Do podawania doustnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninerdycznych (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminergicdnych (D₁ i D₂). Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądaných produktu zawierającego kwetiapinę, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptorów 5HT₂ niż na receptory D₂. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicdnych oraz α₁-adrenergicznych, umiarkowane powinowactwo do receptorów α₂-adrenergicznych oraz umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu receptorów muskarynowych. Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT_{1A} może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej produktu zawierającego kwetiapinę, jako leku przeciwdepresyjnego.</i>

Źródło: ChPL ApoTiapina; ChPL Bonogren; ChPL Bonogren SR; ChPL Etiagen; ChPL Kefrenex; ChPL Ketilept; ChPL Ketilept Retard; ChPL Ketipinor; ChPL Ketrel; ChPL Kvelux SR; ChPL Kventiax; ChPL Kventiax SR; ChPL Kwetaplex; ChPL Kwetaplex XR; ChPL Kwetina; ChPL Pinexet; ChPL Setinin; ChPL Symquel XR

Tabela 6. Charakterystyka ocenianých produktów leczniczych zawierających olanzapinę

Oceniane produkty lecznicze	Nazwa handlowa, postać, dawka i opakowanie	Dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny
	Olanzin, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.	11.02.2008 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.04.2013	Actavis Group PTC ehf. Dalshraun 1 220 Hafnarfjörður Islandia
Kod ATC	N05A H03 – leki psycholeptyczne: diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny		
Substancja czynna	Olanzapinum		
Wskazanie zarejestrowane	Leczenie schizofrenii. Długoterminowe leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy wykazali dobrą odpowiedź terapeutyczną w początkowej fazie leczenia. Leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów manii. Zapobieganie nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową u pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano odpowiedź na leczenie olanzapiną.		

Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Choroba Huntingtona
Oceniane wskazanie	Jadłowstręt psychiczny - do ukończenia 18 r.ż.
Droga podania	Do podawania doustnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><i>W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo ($K_i < 100$ nM) do receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅, α, adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach in vitro olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu in vivo. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezo limbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W przeciwieństwie do innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.</i></p> <p><i>W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT_{2A} niż receptorów dopaminergicznym D₂. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT), przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię, wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie rysperidonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie kłozapiną.</i></p>

Źródło: ChPL Olanzin

Tabela 7. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających risperidon

	Nazwa handlowa, postać, dawka i opakowanie	Dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny
Oceniane produkty lecznicze	Orizon, tabl. powł., 1 mg, 20 szt.; 1 mg, 60 szt.; 2 mg, 60 szt.; 3 mg, 60 szt.; 4 mg, 60 szt.	28.12.2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.03.2015 r.	Orion Corporation Orionintie 1 02200 Espoo Finlandia
	Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml, 1 but. 100 ml	18.03.2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.12.2010 r.	Orion Corporation Orionintie 1 02200 Espoo Finlandia
	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 1 mg, 20 szt.; 2 mg, 20 szt.; 3 mg, 20 szt.; 4 mg, 20 szt.	5.04.2007 Data przedłużenia pozwolenia 1.02.2011	Vipharm S.A. ul. A. i F. Radziwiłłów 9 05-850 Ożarów Mazowiecki

	Risperon, tabl. powl., 1 mg, 20 szt.; 1 mg, 60 szt.; 2 mg, 20 szt.; 2 mg, 60 szt.; 3 mg, 20 szt.; 3 mg, 60 szt.; 4 mg, 20 szt.; 4 mg, 60 szt.	19.04.2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2013 r.	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. ul. Ostrzykowitzna 14A 05-170 Zakroczym Polska
	Rispolept, tabl. powl., 1 mg, 20 szt.; 2 mg, 20 szt.; 3 mg, 20 szt.; 4 mg, 20 szt.	29.05.1996 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.07.2018	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
	Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml, 100 ml.	02.07.1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.07.2018	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
	Ryspolit, tabl. powl., 1 mg, 20 szt.; 2 mg, 20 szt.; 3 mg, 20 szt.; 4 mg, 20 szt.	19.01.2006 r.	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
	Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg, 20 szt.; 1 mg, 50 szt.	25.01.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.03.2012 r.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
	Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg, 20 szt.; 2 mg, 50 szt.	25.01.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.03.2012 r.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
Kod ATC	N05A X08 – Inne leki przeciwpsychotyczne		
Substancja czynna	Risperidonum		
Wskazanie zarejestrowane	Leczenie schizofrenii Leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Krótkotrwałe leczenie (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, nie reagujących na metody nefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób.		

	Krótkotrwale objawowe (do 6 tygodni) leczenie uporczywej agresji w przebiegu zaburzeń zachowania u dzieci w wieku od 5 lat i młodzieży ze sprawnością intelektualną poniżej przeciętnej bądź upośledzonych umysłowo, zdiagnozowanych według kryteriów DSM - IV, u których nasilenie agresji i innych zachowań destrukcyjnych wymaga leczenia farmakologicznego.
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Zespół Tourette'a
Oceniane wskazanie	Depresja lub zaburzenia depresyjne - do ukończenia 18 r.ż. Tiki - do ukończenia 18 r.ż.
Droga podania	Do podawania doustnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Risperidon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂. Risperidon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami α-2-adrenergicznymi. Risperidon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznymi. Pomimo tego, że risperidon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotoninergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.</i>

Źródło: ChPL Orizon; ChPL Risperidon Vipharm; ChPL Risperon; ChPL Rispolept; ChPL Ryspolit; ChPL Torendo Q-Tab

Tabela 8. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających sulpirid

	Nazwa handlowa, postać, dawka i opakowanie	Dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny
Oceniane produkty lecznicze	Sulpiryd Hasco, tabl., 100 mg, 24 szt. 200 mg, 30 szt. 50 mg, 24 szt.	17.08.2018 r.	„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A. ul. Żmigrodzka 242 E 51-131 Wrocław
	Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 100 mg, 24 szt.; 50 mg, 24 szt.	01.12.1992 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa
	Sulpiryd Teva, tabl., 200 mg, 30 szt.	15.10.1992 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa
Kod ATC	N05A L01 – leki przeciwpsychotyczne, pochodne benzamidowe		
Substancja czynna	Sulpiridum		

Wskazanie zarejestrowane	<p>Ostre i przewlekłe psychozy w schizofrenii, zwłaszcza z objawami upośledzonej aktywności</p> <p>Dodatkowe wskazania Sulpiryd Hasco:</p> <p>Ostre i przewlekłe psychozy w schizofrenii, zwłaszcza z objawami upośledzonej aktywności</p> <p>Zaburzenia depresyjne, gdy leczenie innymi lekami przeciwdepresyjnymi jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania</p> <p>Sulpiryd Teva w dawkach 50 mg i 100mg posiada zarejestrowane powyższe wskazania oraz:</p> <p>Przewlekłe psychozy alkoholowe, zaburzenia psychosomatyczne</p> <p>Migrena i zawroty głowy o różnej etiologii (m.in. w chorobie Meniere'a)</p> <p>Wspomagająco w terapii uzależnienia alkoholowego</p>
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Zespół Tourette'a
Oceniane wskazanie	Tiki - do ukończenia 18 r.ż.
Droga podania	Do podawania doustnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><i>Sulpiryd jest pochodną benzamidową, która różni się budową strukturalną od fenotiazyn, butyrofenonów i tioksantyn.</i></p> <p><i>Pod względem wpływu na zachowanie i biochemię sulpiryd ma niektóre właściwości wspólne z klasycznymi neuroleptykami, wskazujące na jego antagonizm w stosunku do receptorów dopaminowych w mózgu. Różnice obejmują: brak działania kateleptycznego w dawkach skutecznych terapeutycznie, brak wpływu na obrót metaboliczny noradrenaliny i serotoniny (5HT), nieznaczący wpływ na aktywność antycholinesterazy, brak działania na receptory muskarynowe i receptor kwasu gamma-aminomasłowego (GABA).</i></p> <p><i>Jedną z cech sulpirydu jest dwutorowe działanie, zarówno jako lek przeciwdepresyjny, jak i przeciwpsychotyczny.</i></p> <p><i>Poprawę nastroju obserwuje się po kilkunastu dniach leczenia, w dalszej kolejności ustępują ostre objawy schizofreniczne. Efekty uspokojenia, działanie blokujące receptory alfa i objawy pozapiramidowe są słabiej zaznaczone niż w przypadku klasycznych neuroleptyków typu fenotiazyn.</i></p> <p><i>Efekt terapeutyczny sulpirydu w leczeniu schizofrenii obserwuje się po 8 do 12 tygodniach stosowania.</i></p> <p><i>Sulpiryd pobudza wydzielanie prolaktyny.</i></p> <p><i>Lek poprawia przepływ krwi i wydzielanie śluzu w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy.</i></p> <p><i>Sulpiryd działa też przeciwwymiotnie.</i></p>

Źródło: ChPL Sulpiryd Teva; ChPL Sulpiryd Hasco

Tabela 9. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających topiramet

Oceniane produkty lecznicze	Nazwa handlowa, postać, dawka i opakowanie	Dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny
	Epitoram, tabl. powl., 100 mg, 28 szt.; 200 mg, 28 szt.; 25 mg, 28 szt.; 50 mg, 28 szt.	04.06.2008 r. Data przedłużenia pozwolenia: 15.02.2010 r.	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Sokratesa 13D lok.27 01-909 Warszawa

			Polska
	Etopro, tabl. powl., 100 mg, 28 szt.; 200 mg, 28 szt.; 25 mg, 28 szt.; 50 mg, 28 szt.	13.12.2007 Data przedłużenia pozwolenia: 05.09.2012	Bausch Health Ireland Limited 3013 Lake Drive Citywest Business Campus Dublin 24, D24PPT3 Irlandia
	Oritop, tabl. powl., 100 mg, 60 szt.; 25 mg, 60 szt.; 50 mg, 60 szt.	17.06.2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.04.2015 r.	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo Finlandia
	Topamax, tabl. powl., 100 mg, 1 but. po 28 szt.; 200 mg, 1 but. po 28 szt.; 25 mg, 1 but. po 28 szt.; 50 mg, 1 but. po 28 szt.	17.03.1998 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.11.2012 r.	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
	Toramatum, tabl. powl., 100 mg, 30 szt.; 200 mg, 30 szt.; 25 mg, 30 szt.; 50 mg, 30 szt.	29.10.2008 r. Data wydania przedłużenia pozwolenia: 28.04.2014 r.	neuraxpharm Arzneimittel GmbH Elisabeth-Selbert Str. 23 40764 Langenfeld Niemcy
Kod ATC	N03AX11 – leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe		
Substancja czynna	Topiramatum		
Wskazanie zarejestrowane	<p>Monoterapia częściowych napadów padaczkowych, z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz pierwotnie uogólnionych napadów kloniczno-tonicznych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.</p> <p>Terapia uzupełniająca u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), młodzieży i osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi oraz w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta.</p> <p>Zapobieganie migrenie u dorosłych po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia. Topiramatum nie jest zalecany w leczeniu ostrego bólu głowy.</p>		
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Zespół Tourette'a		
Oceniane wskazanie	Tiki - do ukończenia 18 r.ż.		
Droga podania	Do podawania doustnego		

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><i>Topiramát sklasyfikowany jest jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego i w profilaktyce migreny topiramatu. W badaniach elektrofizjologicznych i biochemicznych w hodowli neuronów zidentyfikowano trzy właściwości mogące warunkować przeciwpadaczkowe działanie topiramatu.</i></p> <p><i>Potencjały czynnościowe wielokrotnie wywołwane przez podtrzymywaną depolaryzację neuronów były blokowane przez topiramát w sposób czasowo zależny, wskazując na blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych. Topiramát zwiększa częstość z jaką kwas γ-aminomasłowy (GABA) aktywuje receptory $GABA_A$ i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramát nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika.</i></p> <p><i>Działanie to nie było blokowane przez flumazenil - antagonistę benzodiazepin. Ponadto topiramát nie wydłużał czasu otwarcia kanałów, co odróżnia topiramát od barbituranów, które modulują receptory $GABA_A$.</i></p> <p><i>Ponieważ profil działania przeciwpadaczkowego topiramatu różni się znacznie od działania benzodiazepin, topiramát może modulować czynność niewrażliwego na benzodiazepiny podtypu receptora $GABA_A$. Topiramát antagonizuje działanie kwasu kainowego w zakresie pobudzania działania kwasu glutaminowego w obrębie receptora kwas kainowy/ kwas α-amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowego (AMPA) bez widocznego wpływu na aktywność N-metylo-Dasparagianu (NMDA) w podtypie receptora NMDA. To działanie topiramatu było zależne od stężenia w zakresie od 1 μM do 200 μM, a minimalną aktywność stwierdzano dla stężeń od 1 μM do 10 μM.</i></p> <p><i>Ponadto topiramát jest inhibitorem niektórych izoenzymów anhidrazy węglanowej, lecz znacznie słabszym niż acetazolamid, znany inhibitor anhidrazy węglanowej. Ten efekt farmakologiczny nie wydaje się stanowić głównej składowej aktywności przeciwpadaczkowej topiramatu.</i></p> <p><i>W badaniach na zwierzętach topiramát wykazywał działanie przeciwdrgawkowe u szczurów i u myszy w testach drgawek wywołanych przez maksymalny wstrząs elektryczny. Wykazywał również skuteczność w modelach padaczki u gryzoni, w tym w przypadku spontanicznej padaczki u szczurów z napadami tonicznymi i napadami podobnymi do napadów nieświadomych oraz w drgawkach tonicznych i klonicznych, wywołanych pobudzeniem ciała migdałowatego lub ogólnym niedotlenieniem.</i></p> <p><i>Topiramát tylko nieznacznie blokuje drgawki kloniczne wywołane przez pentetrazol, antagonistę receptora $GABA_A$.</i></p> <p><i>Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że jednoczesne stosowanie topiramatu i karbamazepiny lub fenobarbitalu powoduje synergistyczne działanie przeciwdrgawkowe, natomiast w skojarzeniu z fenytoiną stwierdzono działanie addycyjne. W kontrolowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem terapii skojarzonej nie stwierdzono korelacji między stężeniem topiramatu w osoczu i działaniem klinicznym. Nie stwierdzono tolerancji na topiramát u ludzi.</i></p>
--	---

Źródło: ChPL Epitoram; ChPL Etopro; ChPL Oritop; ChPL Topamax; ChPL Toramat

Tabela 10. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających ziprazidon

Oceniane produkty lecznicze	Nazwa handlowa, postać, dawka i opakowanie	Dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny
	Zypsila, kaps. twarde, 80 mg, 56 szt.	02.02.2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2013 r.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
Kod ATC	N05AE04 – leki przeciwpadaczkowe, pochodne indolu		
Substancja czynna	Ziprasidonum		
Wskazanie zarejestrowane	Leczenie schizofrenii u dorosłych. Leczenie maniakalnych i mieszanych epizodów o umiarkowanej ciężkości w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat		
Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Zespół Tourette'a		

Oceniane wskazanie	Tiki - do ukończenia 18 r.ż.
Droga podania	Do podawania doustnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><i>Zyprazydon wykazuje duże powinowactwo do receptorów dopaminergicznych typu 2 (D2) i wyraźnie większe powinowactwo do receptorów serotonergicznycy typu 2A (5HT2A). 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 40 mg blokada receptorów była większa niż 80% dla receptorów serotonergicznycy typu 2A i większa niż 50% dla receptorów typu 2 (D2), przy użyciu tomografii pozytonowej emisyjnej (PET). Zyprazydon działa także na receptory serotonergiczne 5HT2C, 5HT1D i 5HT1A, przy czym jego powinowactwo do miejsc wiążących tych receptorów jest równe lub większe od powinowactwa do receptora typu D2. Zyprazydon wykazuje umiarkowane powinowactwo do neuronalnych transporterów serotoniny i norepinefryny oraz do receptorów histaminowych typu H(1) i receptorów typu alfa(1). Nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych typu M(1).</i></p> <p><i>Zyprazydon wykazywał działanie antagonistyczne zarówno w stosunku do receptorów serotonergicznycy 5HT2A, jak i receptorów dopaminergicznycy D2. Uważa się, że działanie przeciwpsychotyczne jest częściowo spowodowane skojarzeniem powyższych aktywności antagonistycznych. Zyprazydon jest również silnym antagonistą receptorów 5HT2C i 5HT1D oraz receptora 5HT1A oraz czynnikiem hamującym wychwyty zwrotny serotoniny i norepinefryny w synapsach.</i></p>

Źródło: ChPL Zypsila

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane uzyskane od Ekspertów Krajowych

W ramach prac nad raportem otrzymano opinię od eksperta klinicznego, dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży.

Szczegóły opinii eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Liczebność populacji wg opinii eksperta

dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Łodzi			
Rozpoznanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Źródło
Depresja lub zaburzenia depresyjne do ukończenia 18 r.ż.	24 063 za rok 2022	5 364 - taki wzrost nastąpił w porównaniu roku 2022 i 2021	Przewodnik preskrypcyjny Obszar terapeutyczny: psychiatria w kontekście wykazu bezpłatnych leków dla dzieci i młodzieży Wersja 1.0 Data ukończenia: 21.11.2023 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne do ukończenia 18 r.ż.	20 700 w grupie wiekowej 7-17 lat	Trudno oszacować.	Raport z badań „Kompleksowe badanie zdrowia psychicznego społeczeństwa i jego uwarunkowań – EZOP II IPiN 2021. Obecnie to są najbardziej aktualne dane dotyczące naszego kraju.
Zaburzenia lękowe i adaptacyjne do ukończenia 18 r.ż.	Zaburzenia lękowe 303 300 F43.1 401 900 w grupie wiekowej 7-17 lat.	Trudno oszacować.	Raport z badań „Kompleksowe badanie zdrowia psychicznego społeczeństwa i jego uwarunkowań – EZOP II IPiN 2021 Obecnie to są najbardziej aktualne dane dotyczące naszego kraju. W badaniach powyższych nie uwzględniono innych rozpoznań z grupy F43 tylko tak jak ujęłam powyżej uwzględniono jedynie F43.1.
Tiki do ukończenia 18 r.ż.	89 800 w grupie wiekowej 7-17 lat.	Trudno oszacować.	Raport z badań „Kompleksowe badanie zdrowia psychicznego społeczeństwa i jego uwarunkowań – EZOP II IPiN 2021. Obecnie to są najbardziej aktualne dane dotyczące naszego kraju.
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) do ukończenia 18 r.ż.	86,6 tyś w grupie wiekowej 7-17 lat.	Trudno oszacować.	Dane na podstawie: Raport z badań „Kompleksowe badanie zdrowia psychicznego społeczeństwa i jego uwarunkowań – EZOP II IPiN 2021. Obecnie to są najbardziej aktualne dane dotyczące naszego kraju.
Zespół Tourette'a do ukończenia 18 r.ż.	Ok. 50 tys. w grupie wiekowej 7-17 lat.	Trudno oszacować.	Raport z badań „Kompleksowe badanie zdrowia psychicznego społeczeństwa i jego uwarunkowań – EZOP II IPiN 2021. Obecnie to są najbardziej aktualne dane dotyczące naszego kraju.
Jadłowstręt psychiczny do ukończenia 18 r.ż.	3 908 za rok 2022.	393 - taki wzrost nastąpił w porównaniu roku 2022 i 2021.	Przewodnik preskrypcyjny Obszar terapeutyczny: psychiatria w kontekście wykazu bezpłatnych leków dla dzieci i młodzieży Wersja 1.0 Data ukończenia: 21.11.2023 r

dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Łodzi			
Rozpoznanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Źródło
			Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wraz ze zleceniem MZ przekazano korespondencję z Konsultantem Krajowym w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej. Zgodnie z treścią korespondencji: „Częstość występowania Zespołu Tourette'a (GTS) określona na podstawie badania dzieci między 5 a 18 rokiem życia wynosi około 0,8%, przewlekłych tików ruchowych — 1,65%, przewlekłych tików głosowych — 0,69%, a tików przemijających — 2,99%. W populacji polskiej określono chorobowość GTS na 0,6% wśród dzieci w wieku 12–15 lat. Jakikolwiek zaburzenie tikowe dotyczy 2,82% osób między 5 a 18 rokiem życia”.

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia

W ramach prac nad raportem wystąpiono do NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących liczby pacjentów (indywidualnych numerów pesel) do ukończenia 18 r.ż., dla których sprawozdawano w ciągu ostatnich 10 lat świadczenia z rozpoznaniami (ICD-10) zbieżnymi z określonymi w zleceniu MZ wskazaniami ocenianych technologii. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej Tabeli 12.

Tabela 12. Liczba osób do ukończenia 18 r.ż. z danym rozpoznaniem (ICD-10)

Rok	Depresja lub zaburzenia depresyjne (F32, F33; F34, F38, F39)	Zaburzenia lękowe i adaptacyjne (F40, F41; F43)	Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (F42)	Tiki (F95.0, F95.1, F95.8, F95.9)	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (F90)	Zespół Tourette'a (F95_2)	Jadłowstręt psychiczny (F50_0)
2014	13 920	38 480	3 516	3 941	39 846	334	1 438
2015	14 273	40 638	3 640	4 299	42 061	342	1 431
2016	15 476	42 639	3 662	4 654	43 540	390	1 333
2017	17 049	44 824	3 746	4 745	45 171	409	1 341
2018	20 428	48 424	3 780	4 731	45 980	431	1 398
2019	24 089	53 894	4 040	5 151	47 458	602	1 391
2020	23 199	52 220	4 093	4 951	42 426	693	1 456
2021	33 633	71 633	5 282	6 352	46 254	888	2 181
2022	45 390	95 918	6 492	7 282	52 625	1026	2 459
2023	31 698	66 931	4 949	4 487	41 954	828	1 683

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Agomelatyna, aripiprazol, duloksetyna, klonazepam, kwetiapina, olanzapina, risperidon, sulpirid, topiramet i ziprazidon nie były dotychczas oceniane przez AOTMiT we wnioskowanych wskazaniach tj.: depresja lub zaburzenia depresyjne, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, tiki, zaburzenia lękowe i adaptacyjne, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zespół Tourette'a, jadłowstręt psychiczny – do ukończenia 18 r.ż.

Aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, risperidon, ziprazidon, risperidon, duloksetyna, sulpiryd, topiramet, klonazepam były przedmiotem oceny Agencji w innych wskazaniach:

1. Aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, risperidon, ziprazidon w ramach oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych we wskazaniach:

- zaburzenie schizotypowe; uporczywe zaburzenia urojeniowe; ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne; indukowane zaburzenie urojeniowe; zaburzenia schizoafektywne; F28- inne nieorganiczne zaburzenia psychotyczne; nieokreślona psychoza nieorganiczna – uzyskały pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 199/2023 z dnia 18 grudnia 2023 roku;

2. Duloksetyna w ramach oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych we wskazaniach:

- leczenie dużych zaburzeń depresyjnych – zlecenie nr 11/2019⁵¹ w BIP AOTMiT, uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT 20/2019 z dnia 3 kwietnia 2019 r.

3. Risperidon, sulpiryd, aripiprazol, ziprazidon, olanzapina, kwetiapina, topiramet, klonazepam w ramach oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych we wskazaniach:

- Zespół Tourette'a – zlecenie nr 140/201852 w BIP AOTMiT, rysperydon, aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, topiramet, uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości, natomiast sulpiryd, ziprazidon i klonazepam uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości nr 210/2018 z dnia 13 sierpnia 2023 r.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano opinię od eksperta klinicznego, dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży.

Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Stanowisko eksperta ws. możliwość stosowania ocenianych technologii medycznych w analizowanych wskazaniach

Ekspert		dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Łodzi	
Wskazanie w populacji do ukończenia 18 r.ż.	Technologia medyczna	Dawkowanie w przypadku zasadności stosowania	Uzasadnienie dla braku możliwości stosowania
Depresja lub zaburzenia depresyjne (ICD-10: F32, F33; F34, F38, F39)	agomelatyna	<i>Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków. Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek czyli 12,5 mg na dobę, ponieważ u części pacjentów może być to dawka wystarczająca.</i>	–

⁵¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5867-11-2019-zlc>

⁵² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5638-140-2018-zlc>

Ekspert	dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Łodzi		
	aripiprazol	Augmentacja dotychczasowego leczenia (dawkowanie zgodne z wytycznymi off-label). Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków. Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek czyli 2,5 mg na dobę .	-
	kwetiapina	Augmentacja dotychczasowego leczenia (dawkowanie zgodne z wytycznymi off-label). Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków. Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek czyli od 12,5 mg na dobę .	-
	risperidon	Augmentacja dotychczasowego leczenia (dawkowanie zgodne z wytycznymi off-label) Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków. Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek czyli od 0,25 mg na dobę .	-
Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ICD-10: F42)	aripiprazol	Augmentacja dotychczasowego leczenia (dawkowanie zgodne z wytycznymi off-label) Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków. Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek czyli od 2,5 mg na dobę .	-
Zaburzenia lękowe i adaptacyjne (ICD-10: F40, F41; F43)	duloksetyna	Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków. Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek czyli od 30 mg na dobę .	-
Tiki (ICD-10: F95.0, F95.1, F95.8, F95.9)	aripiprazol	Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się aripiprazol < 50 kg - 5 mg/d.; > 50 kg - 10 mg/d., leczonych dużą dawką leku < 50 kg — 10 mg/d.; > 50 kg — 20 mg/d.	-
	klonazepam	Z powodu ryzyka uzależnienia benzodiazepiny (np. klonazepam) można stosować wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas w przypadku znacznego nasilenia tików. Dawka początkowa 0,5 mg/dobę 1,5–6 mg .	-
	risperidon	Dawka terapeutyczna (zakres) 0,25–6 mg .	-

Ekspert	dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Łodzi		
	sulpirid	Od dawki 50 mg, 2–10 mg/kg mc. (200–400)	–
	topirammat	Lek trzeciego wyboru. Zakres dawek stosowanych w tym badaniu był bardzo szeroki i wynosił od 25 do 200 mg/dobę (średnio 118 mg/d.) 50–200	–
	ziprazidon	W znacznie mniejszych dawkach niż w schizofrenii, z czego wynika konieczność przepisywania leku w opłatkach zawierających małe dawki — 5 mg w początkowej terapii.	–
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90)	klonazepam	–	Klonazepam nie jest wymieniany w żadnych standardach ani rekomendacjach we wskazaniach do leczenia Zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90)
Zespół Tourette'a (ICD-10: F95.2)	klonazepam	Z powodu ryzyka uzależnienia benzodiazepiny (np. klonazepam) można stosować wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas w przypadku znacznego nasilenia tików. Dawka początkowa 0,5 mg/dobę 1,5–6 mg.	–
Jądlowstręt psychiczny (ICD-10: F50.0)	olanzapina	Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków. Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek, czyli od 2,5 mg na dobę.	–
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych	Aktualnie ze względu na brak refundacji wymienianych substancji czynnych w powyższym wniosku, na które w poszczególnych tabelach zwracałam uwagę, specjaliści podejmują decyzję o włączeniu preparatów dostępnych na rynku, na które stać pacjentów, a które dość często mają o wiele mniejszą skuteczność terapeutyczną w leczeniu wyżej wymienianych zaburzeń w porównaniu do ocenianych we wniosku technologii.		
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktów leczniczych w omawianych wskazaniach	W mojej opinii nadużycie lub niewłaściwe zastosowanie związane z refundacją ocenianej technologii w omawianych wskazaniach jest niemożliwe.		
Grupy pacjentów, które mogą skorzystać ze stosowania ocenianych technologii	Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych, najczęściej są to pacjenci lekooporni.		
Grupy pacjentów, które nie korzystają ze stosowania ocenianych technologii	Grupa pacjentów, u których obserwuje się skuteczność w wyniku zastosowania dotychczasowego leczenia dostępnymi aktualnie opcjami terapeutycznymi.		
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianych technologii	Nie dostrzegam potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		

6. Rekomendacje i wytyczne

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- *Guidelines International Network*, <http://www.g-i-n.net/>
- *Turning Research into Practice (TRIP)*, <https://www.tripdatabase.com/>
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, <https://www.nice.org.uk/>
- *National Guideline Clearinghouse* przy *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, www.guideline.gov
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 10.04.2024 r., ograniczając je do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat.

Zaburzenia depresyjne

Odnaleziono 5 dokumentów/wytycznych: *National Health Service Foundation Trust* z 2022 r. (NHSFT 2022 – leczenie dzieci i młodzieży z zaburzeniami depresyjnymi), Polskie Towarzystwo Psychiatryczne z 2021 r. (PTP 2021 – wytyczne dot. leczenia populacji ogólnej), dokument przygotowany na zlecenie Ministerstwa Zdrowia z 2019 r. (MZ 2019 – leczenie u dzieci) oraz zalecenia *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* 2019 – diagnoza i leczenie depresji u dzieci).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji, które wskazywałyby na możliwość zastosowania **agomelatyny** w leczeniu zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży.

Aripiprazol jest wskazywany przez NHS FT 2022, jako lek dopuszczalny do leczenia zaburzeń depresyjnych w populacji dzieci i młodzieży. Jednakże może on zostać wdrożony dopiero w trzeciej linii leczenia. W przypadku rekomendacji PTP 2021 stwierdzono, że lek ten ma pewien potencjał w leczeniu przeciwdepresyjnym, w związku z czym może on wspomagać leczenie pacjenta.

Zgodnie z wytycznymi NHS FT 2022, **kwetiapina** również może zostać zastosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych w populacji dzieci i młodzieży (trzecia linia leczenia).

Risperidon, zgodnie z zaleceniami NHS FT 2022, może zostać wzięty pod uwagę w leczeniu zaburzeń depresyjnych w populacji dzieci i młodzieży. Jednakże dotyczy to jedynie trzeciej linii leczenia. Pozostałe rekomendacje nie odniosły się do omawianego zagadnienia.

Odnaleziono także, polską rekomendację MZ 2019 oraz brytyjską NICE 2019, w których to stwierdzono, że leki przeciwpsychotyczne (do których należą m.in. **risperidon**, **kwetiapina**, i **aripiprazol**), mogą zostać wykorzystane do augmentacji leczenia dzieci i młodzieży z depresją niereagującą na leczenie, nawracającymi epizodami depresyjnymi oraz depresją psychiczną.

Zaburzenia lękowe i adaptacyjne

Odnaleziono wytyczne 2 towarzystw naukowych: *Canadian Paediatric Society (CPS)* (2023) i *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)* (2020), dotyczące diagnozowania i leczenia zaburzeń lękowych u dzieci i młodzieży.

Według ekspertów CPS 2023, w leczeniu lęku społecznego, lęku uogólnionego, lęku separacyjnego lub zespołu lęku napadowego u dzieci i młodzieży można rozważyć zastosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI) (w tym **duloksetyny** w dawce 30-120 mg/dzień), przy czym jako najskuteczniejsze leczenie towarzystwo wskazuje farmakoterapię selektywnymi inhibitorami wychwyty serotoniny (SSRI).

Z kolei AACAP 2020 sugeruje, że SNRI można podawać pacjentom w wieku od 6 do 18 lat cierpiącym na lęk społeczny, lęk uogólniony, lęk separacyjny lub zespół paniki, a **duloksetyna** to jedyny lek z grupy SNRI, który ma wskazanie FDA do leczenia jakichkolwiek zaburzeń lękowych (w szczególności uogólnionych zaburzeń lękowych u dzieci i młodzieży w wieku 7-17 lat).

Tiki i zespół Tourette'a

Odnaleziono 3 dokumenty/wytyczne: *European Society for the Study of Tourette Syndrome* z 2021 r. (ESSTS 2021 – leczenie zespołu Tourette'a oraz innych zaburzeń tikowych); *The American Society for Experimental Neurotherapeutics* z 2020 r. (ASENT 2020 – leczenie i zarządzanie objawami tikowymi) oraz rekomendacje grupy polskich ekspertów w zakresie postępowania w tikach i zespół Gilles de la Tourette'a z 2018 r. (Janik 2018).

Aripiprazol jest zalecany przez ESSTS 2021, w obniżaniu intensywności tików. W Europie lek ten jest jednym z częściej przepisywanych w kierunku obniżania ich intensywności. Podobne zalecenia przedstawiają także autorzy rekomendacji ASENT 2020 oraz Janik 2018, gdzie stwierdzono, że podanie **aripiprazolu** wpływa na zmniejszenie nasilenia i częstości występowania objawów tikowych. Dodatkowo w wytycznych Janik 2018 wskazano także, że **ziprazidon** może zostać zastosowany jako skuteczne leczenie alternatywne.

Zastosowanie **topiramatu** w zakresie leczenia tików u dzieci i młodzieży jest kwestią dyskusyjną. W przypadku rekomendacji ESSTS 2021 **topiramamat** jest możliwy do zastosowania jedynie w populacji osób dorosłych. ASENT 2020 z kolei zaznacza, że lek ten może zostać wzięty pod uwagę jedynie w drugiej linii leczenia tików o umiarkowanym natężeniu. Ostatecznie w publikacji Janik 2018, autorzy nie zalecają tego leku z uwagi na profil bezpieczeństwa oraz ograniczone dane nt. jego skuteczności we wskazanym zakresie.

Autorzy publikacji Janik 2018 wskazują, że **klonazepam** wykazuje szybkie działanie neutralizujące tiki, choć obecnie brak jest dowodów wysokiej jakości, które potwierdzałyby opisywane korzyści. Mimo to jednak, z uwagi na ryzyko uzależnienia od benzodiazepin (w tym **klonazepamu**), leki te można stosować wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas, gdy obserwowane jest znaczne nasilenie tików.

W przypadku stosowania **sulpirydu**, autorzy Janik 2018 zaznaczają, że benzamidy są szeroko stosowane w Europie w zakresie łagodzenia tików. Jednakże, pomimo korzyści obserwowanych podczas praktyki klinicznej, brakuje badań RCT, które pozwoliłyby określić dokładne korzyści takiego działania.

Zlecenie nr 140/2018

Zgodnie z treścią wskazaną w rozdziale 4.1, risperidon, sulpiryd, aripiprazol, ziprazidon, olanzapina, kwetiapina, topiramamat oraz klonazepam były przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu Zespół Tourette'a.

Poniżej przedstawiono wnioski z odnalezionych rekomendacji w oparciu o raport nr OT.4320.13.2018:

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23 lipca 2018 r. [...] W wyniku wyszukiwania, odnaleziono 3 dokumenty opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu tików (zespołu Tourette'a): amerykańskie AACAP 2013, kanadyjskie Pringsheim 2012, europejskie ESSTS 2011.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że w leczeniu tików stosuje się leki: rysperydon, aripiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna. Sulpiryd wymieniany jest w 2 wytycznych: amerykańskich (AACAP 2013) oraz europejskich (ESSTS 2011), topiramamat w 1 wytycznych kanadyjskich (Pringsheim 2012), klonazepam w 1 wytycznych amerykańskich (AACAP 2013).

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji, które wskazywałyby na możliwość zastosowania **klonazepamu** w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży.

Jadłowstręt psychiczny

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych: *American Psychiatric Association* (APA 2023 – leczenie pacjentów z zaburzeniami odżywiania – postępowanie u dzieci, młodzieży i dorosłych), *Royal College of Psychiatrists* (RCP 2023 – rozpoznawanie i postępowanie w nagłych stanach medycznych związanych z zaburzeniami odżywiania), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN 2022 – krajowe wytyczne dotyczące najlepszych praktyk w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami odżywiania), *American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians Foundation* (AAP/AAFP 2021 – leczenie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z zaburzeniami odżywiania), *Canadian Practice Guidelines* (CPG 2020 – leczenie dzieci i młodzieży z zaburzeniami odżywiania).

Olanzapina wskazywana w APA 2023 może być przydatna u wybranych pacjentów w celu wspomagania przyrostu masy ciała, jednakże należy wziąć pod uwagę potencjalne działania niepożądane.

Zgodnie z zapisami rekomendacji RCP 2023, można zalecić doustną **olanzapinę** w celu zmniejszenia lęku u młodych pacjentów poddawanych ponownemu odżywianiu z jadłowstrętem psychicznym, jednakże stosowanie tego leku powinno być pod nadzorem psychiatry.

W ramach wytycznych SIGN 2022 wskazano, że dzieciom i młodzieży z jądłowstrętem psychicznym można przepisywać leki psychotropowe, w tym **olanzapinę** lub fluoksetynę.

W rekomendacji AAP/AAFP 2021 podkreśla się, że farmakoterapia może stanowić wartościową terapię wspomagającą w leczeniu jądłowstrętu psychicznego u dzieci i młodzieży, szczególnie w przypadku współwystępujących schorzeń psychicznych. Ponadto, towarzystwo wymienia jedno z badań, w których zastosowanie dawki 10 mg **olanzapiny** wykazało umiarkowane korzyści w wywoływaniu przyrostu masy ciała i apetytu bez objawów zespołu metabolicznego.

Olanzapina lub aripiprazol, według CPS 2020, mogą stanowić rozsądne opcje leczenia u niektórych dzieci i młodzieży z jądłowstrętem psychicznym, pod warunkiem odpowiedniego nadzoru. W określonych sytuacjach można rozważyć zastosowanie **olanzapiny** i aripiprazolu w leczeniu wspomagającym dzieci i młodzież z niską masą ciała i jądłowstrętem psychicznym. W przypadku stosowania **olanzapiny** należy rozpoczynać od bardzo małej dawki (0,625-1,25 mg) i stopniowo oraz ostrożnie ją zwiększać.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zaburzenia depresyjne	
<p>NHS FT 2022⁵³ (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące zastosowania leków psychotropowych u dzieci i młodzieży <u>Kluczowe zalecenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z zaleceniami organizacji, dopuszcza się leczenie dzieci i młodzieży antydepresantami wraz z augmentacją lekami przeciw psychotycznymi zawierającymi w sobie substancje czynne: arypiprazol, kwetiapina, risperidon. Jednakże leki te mogą zostać wdrożone dopiero w trzeciej linii leczenia. • Wspomniane wyżej cząsteczki są zalecane przez NICE, jednak rekomendacje nie precyzują które leki przeciw psychotyczne należy stosować. W trzeciej linii leczenia wspomniane cząsteczki nie są refundowane, aczkolwiek są one finansowane w ramach czwartej linii leczenia – aktualne postępowanie w Wielkiej Brytanii. • W przypadku leków zawierających arypiprazol, zaleca się zastosowanie dawki w wielkości 2 mg. Dawka przynosząca najlepsze efekty wynosi natomiast 2-10 mg (dawka oszacowana na podstawie populacji osób dorosłych). • W przypadku, kwetiapiny z kolei schemat dawkowania obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-3 dni: 25 mg/d; ○ 4-5 dni: 50 mg/d; ○ 7-9 dni: 75 mg/d; ○ 10-13 dni: 100 mg/d; ○ 14+: 150 mg/d. • Dawka kwetiapiny przynosząca najlepsze efekty wynosi natomiast 150-300 mg/d (dawka oszacowana na podstawie populacji osób dorosłych). • W przypadku leków zawierających risperidon, zaleca się zastosowanie dawki w wielkości 0,5 mg/d. Dawka przynosząca najlepsze efekty wynosi natomiast 0,5-2 mg/d (dawka oszacowana na podstawie populacji osób dorosłych). • Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (jak arypiprazol czy kwetiapina): <ul style="list-style-type: none"> ○ są przeciwwskazane w przypadku stosowania u pacjentów talopramu lub escitalopramu (przeciwwskazane w przypadku citalopramu ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT), w efekcie należy unikać takiego połączenia o ile jest to możliwe, lub należy zastosować się do szczegółowych zaleceń organizacji w zakresie środków ostrożności; ○ zaleca się wywiad w celu potwierdzenia osobistej historii pacjenta w zakresie problemów z układem sercowo-naczyniowym i, o ile jest to zasadne, należy skonsultować się z kardiologiem; ○ zaleca się przeprowadzenie podstawowej echokardiografii serca, jeśli w rodzinie pacjenta występowały choroby układu sercowo-naczyniowego; ○ zaleca się wykonanie podstawowych badań krwi; ○ zaleca się dokonanie pomiarów wzrostu, wagi, pulsu itp.
<p>PTP 2021⁵⁴</p>	<p>Stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na temat stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w leczeniu zaburzeń psychicznych</p>

⁵³ National Health Service Foundation Trust (2022). Formulary Chapter 33: Psychotropic medication for children and adolescents. Pozyskano z: <https://www.oxfordhealthformulary.nhs.uk/docs/OH%20G%20line%20for%20the%20Tx%20of%20dep'n%20in%20under%2018%20year%20ol ds%20FINAL.pdf>, dostęp z 15.04.2024

⁵⁴ Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (2021). Stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na temat stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w leczeniu zaburzeń psychicznych. Psychiatr. Pol. 55(5): 941–966

<p>(Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Kluczowe wnioski z dostępnych źródeł informacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Podanie pacjentom z PTSD aripiprazolu determinuje nie tylko poprawę głównych objawów PTSD, ale także prowadzi do złagodzenia objawów depresyjnych, lękowych, przystosowania społecznego i poprawy ogólnej jakości życia. FDA uwzględnia jeszcze inne wskazania aripiprazolu, w tym potencjalną wartość w leczeniu przeciwdepresyjnym. Zgodnie z dostępnymi metaanalizami, aripiprazol nie jest skuteczny w leczeniu depresji. Jednakże w przypadku „dużych depresji”, zarówno duże jak i małe dawki aripiprazolu przynoszą pewne korzyści w leczeniu jej objawów. Dotyczy to jednak wyłącznie sytuacji skojarzenia tego leku z lekami przeciwdepresyjnymi. Małe dawki aripiprazolu są stosowane w potencjalizacji lekoopornej depresji, co zostało dopuszczone przez FDA. Wskazane zalecenia mogą także zostać wykorzystane w przypadku populacji szczególnych, gdzie istotne jest zagwarantowanie bezpieczeństwa terapii jak np. dzieci i młodzież.
<p>MZ 2019⁵⁵ (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Ministerstwo Zdrowia</p>	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania w zakresie zapobiegania, wykrywania i leczenia depresji u dzieci i młodzieży <u>Kluczowe zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W ramach rekomendacji dopuszcza się możliwość ewentualnej augmentacji lekami przeciwpsychotycznymi (do których należą m.in. risperidon, olanzapina, kwetiapina, ziprasidon i aripiprazol) u dzieci i młodzieży z depresją niereagującą na leczenie, nawracającymi epizodami depresyjnymi oraz depresją psychotyczną. Jednakże w ramach samej rekomendacji nie wskazano docelowych cząsteczek możliwych do zastosowania w omawianym wskazaniu.
<p>NICE 2019⁵⁶ (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Ministerstwo Zdrowia</p>	<p>Rekomendacje dotyczące zarządzania i identyfikacji depresji u dzieci i młodych dorosłych <u>Kluczowe zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W ramach rekomendacji dopuszcza się możliwość ewentualnej augmentacji lekami przeciwpsychotycznymi (do których należą m.in. risperidon, olanzapina, kwetiapina, ziprasidon i aripiprazol) u dzieci i młodzieży z depresją niereagującą na leczenie, nawracającymi epizodami depresyjnymi oraz depresją psychotyczną. Jednakże w ramach samej rekomendacji nie wskazano docelowych cząsteczek możliwych do zastosowania w omawianym wskazaniu.
Zaburzenia lękowe i adaptacyjne	
<p>CPS 2023⁵⁷ (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłaszają potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Wytyczne Kanadyjskiego Towarzystwa Pediatricznego dotyczące diagnozowania i leczenia zaburzeń lękowych u dzieci i młodzieży</p> <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu lęku stosuje się wiele leków, przy czym najskuteczniejsze są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Oparte na dowodach wytyczne zatwierdzone przez Amerykańską Akademię Psychiatrii Dzieci i Młodzieży zalecają SSRI jako leki z wyboru w leczeniu zaburzeń lękowych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. W leczeniu lęku społecznego, lęku uogólnionego, lęku separacyjnego lub zespołu lęku napadowego można rozważyć zastosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI). Dawkowanie duloksetyny: 30-120 mg/dzień. SSRI i SNRI mogą poprawić objawy lękowe i ogólne funkcjonowanie oraz pomóc w osiągnięciu remisji.
<p>AACAP 2020⁵⁸ (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia dzieci i młodzieży z zaburzeniami lękowymi <u>Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Towarzystwo sugeruje, że SNRI można podawać pacjentom w wieku od 6 do 18 lat cierpiącym na lęk społeczny, lęk uogólniony, lęk separacyjny lub zespół paniki (2C). Duloksetyna to jedyny SNRI, który ma wskazanie FDA do leczenia jakichkolwiek zaburzeń lękowych (w szczególności uogólnionych zaburzeń lękowych u dzieci i młodzieży w wieku 7-17 lat). Jednakże wybór leku na stany lękowe w klasie SNRI może być uzależniony od innych czynników, takich jak farmakokinetyka, farmakodynamika, tolerancja, koszt, ubezpieczenie i ryzyko działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tego leku. Stosowanie duloksetyny wiąże się z występowaniem niewydolności wątroby objawiającej się bólem brzucha, powiększeniem wątroby i zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Zgłaszano także żółtaczkę

⁵⁵ Ministerstwo Zdrowia (2019). Rekomendacje dotyczące postępowania w zakresie zapobiegania, wykrywania i leczenia depresji u dzieci i młodzieży . Pozyskano z: <https://wyleczdepresje.pl/wp-content/uploads/2019/04/2.-Rekomendacje-m%C5%82odzie%C5%BC.pdf>, dostęp z 16.04.2024

⁵⁶ National Institute for Health and Care Excellence (2019). Depression in children and young people: identification and management. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng134/chapter/Context>, dostęp z 16.04.2024

⁵⁷ Bobbitt S., Kawamura A., Saunders N. et al. (2023). Anxiety in children and youth: Part 2-The management of anxiety disorders. Paediatr. Child Health. 28(1): 52-66

⁵⁸ Walter H. J., Bukstein O. G., Abright A. R. et al. (2020). Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 59(10): 1107-1124

	<p>cholestatyczną. Należy przerwać podawanie duloksetyny i nie rozpoczynać jej wznawiania u pacjentów, u których rozwinęła się żółtaczka lub inne objawy klinicznie dysfunkcji wątroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> Podczas stosowania duloksetyny mogą wystąpić ciężkie reakcje skórne, w tym rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona. W przypadku wystąpienia ww. objawów, należy przerwać stosowanie duloksetyny i nie rozpoczynać jej ponownie w przypadku wystąpienia pierwszych pęcherzy, łuszczącej się wysypki, nadżerek błon śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości. Duloksetyna może wchodzić w interakcje z lekami metabolizowanymi przez CYP1A2 i CYP2D6.
Tiki i zespół Tourette'a	
<p>ESSTS 2021⁵⁹ (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali szeroko zakrojony konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Projekt DEAL</p>	<p>Europejskie wytyczne kliniczne w zakresie leczenia zespołu Tourette'a oraz innych zaburzeń tikowych – podsumowanie stanowiska ekspertów <u>Kluczowe zalecenia konsensusu ekspertów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Autorzy rekomendacji zaznaczają, że zastosowanie aripiprazolu w przypadku pacjentów z tikami okazało się być efektywne, w przypadku dużych badań RCT. W efekcie, lek ten jest jednym z najczęściej przepisywanych w Europie w kierunku obniżania intensywności objawów tikowych. Eksperti z ESSTS zalecają zmianę docelowo stosowanego preparatu pierwszej linii leczenia z risperidonu na aripiprazol. W dalszej kolejności z kolei eksperci dopuszczają możliwość zastosowania risperidonu, klonidyny, guanfacyny (jedynie dzieci) i topiramatu (jedynie dorośli), zgodnie z zaprezentowaną kolejnością.
<p>ASENT 2020⁶⁰ (Ameryka) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali szeroko zakrojony konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Zalecenia w zakresie aktualnego zarządzania tikami i zespołem Tourette'a: leczenie behawioralne, farmakologiczne i chirurgiczne <u>Kluczowe zalecenia konsensusu ekspertów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Autorzy wskazują, że w obecnej praktyce, dopuszczalne jest rozważenie zastosowania guanfacyny, klonidyny lub topiramatu w pierwszej linii leczenia tików. Dotyczy to jednak przypadków tików o umiarkowanym nasileniu. Autorzy zaznaczają, że w drugiej linii leczenia tików (w tym zespołu Tourette'a) możliwe jest rozważenie wykorzystanie aripiprazolu, risperidonu, topiramatu lub flufenazyny.
<p>Janik 2018⁶¹ (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p>Postępowanie w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a — rekomendacje grupy ekspertów W ramach przeglądu zidentyfikowano dowody sugerujące zastosowanie następujących leków wpływających na intensywność objawiających się u pacjentów tików. <u>Nuroleptyki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z odnalezionymi informacjami, zastosowanie w populacji pediatrycznej aripiprazolu u dzieci i młodzieży determinuje obniżenie intensywności tików. Risperidon jest obecnie najczęściej stosowanym neuroleptykiem o udokumentowanym działaniu redukującym tiki. Lek ten zmniejsza nasilenie agresji, szczególnie wśród dzieci z ADHD, zaburzeniami opozycyjno-buntowniczymi i poważnymi zaburzeniami zachowania. Zastosowanie pochodnych benzamidów, głównie sulpirydu, są szeroko stosowane w Europie. Pomimo dobrego doświadczenia klinicznego, brakuje obecnie badań RCT pozwalających na dokładne określenie korzyści ze stosowania tego leku wśród pacjentów z tikami. Alternatywa dla stosowania aripiprazolu jest zastosowanie ziprazidonu. <p><u>Topiramát:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jego skuteczność w leczeniu zaburzeń tikowych oceniono w jednym badaniu kontrolowanym, w którym wykazano redukcję nasilenia tików. Jednakże, biorąc pod uwagę profil działań niepożądanych i ograniczone dane nt. skuteczności, topiramát nie wydaje się lekiem zalecanym do szerokiego stosowania w leczeniu tików. <p><u>Benzodiazepiny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Klonazepam wykazuje szybkie działanie neutralizujące tiki, choć obecnie brak jest dowodów wysokiej jakości, które potwierdzałyby opisywane korzyści. Docelowo lek ten stosuje się krótkoterminowo, przez okres kilku tygodni z uwagi na silnie uzależniający charakter oraz szereg działań niepożądanych. Lek stosowany jest głównie u osób ze współtowarzyszącymi zespołami lękowymi. <p>Kluczowe zalecenia autorów, wynikające z analizy dostępnych informacji</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się stosowanie monoterapii; nie należy stosować dwóch i więcej neuroleptyków jednocześnie. Neuroleptyk klasyczny (pimozyd lub haloperidol), klonidyna (tiki bez objawów ADHD przy dobrej tolerancji neuroleptyków) oraz topiramát są lekami trzeciego wyboru. Z powodu ryzyka uzależnienia benzodiazepiny (klonazepam) można stosować wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas w przypadku znacznego nasilenia tików.

⁵⁹ Muller-Vahl K., Szejko N., Verdellen C. et al. (2021). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement. Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. 31(3): 377-382

⁶⁰ The American Society for Experimental NeuroTherapeutics (2020). Current Management of Tics and Tourette Syndrome: Behavioral, Pharmacologic, and Surgical Treatments. Neurotherapeutics. 17(4): 1681–1693

⁶¹ Janik P., Wolańczyk T., Bryńska A. et al. (2018). Postępowanie w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a — rekomendacje grupy ekspertów. Var. Med. 2(6): 527-545

Jadłowstręt psychiczny	
<p>APA 2023⁶² (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące leczenia pacjentów z zaburzeniami odżywiania – postępowanie u dzieci, młodzieży i dorosłych <u>Stosowanie leków wspomagających przyrost masy ciała podczas rehabilitacji żywieniowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Istnieją ograniczone dowody na korzyści ze stosowania leków wspomagających przyrost masy ciała podczas rehabilitacji żywieniowej. Ponadto, istniejące dane z badań klinicznych pochodzą prawie w całości z badań na dorosłych. W związku z tym decyzja o zastosowaniu leków psychotropowych, a jeśli tak, to jakie leki wybrać, będzie oparta na wieku pacjenta i obrazie klinicznym. Wiele pacjentów z jadłowstrętem psychicznym niechętnie przyjmuje leki, zwłaszcza te, o których wiedzą, że powodują przyrost masy ciała. Kwestie te należy omawiać z pacjentami w ramach wspólnego procesu decyzyjnego, a w przypadku dzieci i młodzieży – w sposób empatyczny i kompleksowy. Jeżeli w leczeniu współwystępujących zaburzeń u młodzieży i młodych dorosłych rozważa się zastosowanie leków przeciwdepresyjnych, lekarze powinni zapoznać się z ostrzeżeniami zawartymi w ramach dotyczących leków przeciwdepresyjnych i omówić z pacjentami i ich rodzinami potencjalne korzyści i ryzyko związane z tym leczeniem. Leki takie jak olanzapina mogą być przydatne u wybranych pacjentów w celu wspomagania przyrostu masy ciała, jednakże należy wziąć pod uwagę potencjalne działania niepożądane (np. zaburzenia kontroli glukozy, zespół metaboliczny, akatyzyja, objawy pozapiramidowe).
<p>RCP 2023⁶³ (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Wytyczne dotyczące rozpoznawania i postępowania w nagłych stanach medycznych związanych z zaburzeniami odżywiania Na potrzeby niniejszych wytycznych podjęto decyzję o połączeniu wersji dla dorosłych oraz wersji dla dzieci i młodzieży w celu stworzenia wytycznych dla wszystkich grup wiekowych, aby zmniejszyć rozbieżności w podejściach terapeutycznych. <u>Stosowanie leków w celu zmniejszenia lęku u pacjentów poważnie niedożywionych z jadłowstrętem psychicznym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W celu zmniejszenia lęku u pacjentów poddawanych ponownemu odżywianiu można zalecić doustną olanzapinę oraz doustne i (rzadko) pozajelitowe benzodiazepiny. Stosowanie tych leków powinno być pod nadzorem psychiatry. Olanzapinę stosowano w leczeniu jadłowstrętu psychicznego i pomaga w przypadku skrajnego lęku, zwłaszcza we wczesnym okresie rekonwalescencji, ułatwiając w ten sposób przestrzeganie planu posiłków.
<p>SIGN 2022⁶⁴ (Szkocja) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Krajowe wytyczne dotyczące najlepszych praktyk w leczeniu osób z zaburzeniami odżywiania – postępowanie u dzieci i młodzieży</p> <ul style="list-style-type: none"> Dowody dotyczące stosowania leków przeciwdepresyjnych (w tym fluoksetyny) u młodzieży z jadłowstrętem psychicznym są niskiej jakości. Wskazano, że leki przeciwdepresyjne nie mają wpływu na przyrost masy ciała, a wpływ na objawy związane z odżywianiem lub psychopatologię jest niejasny. Dzieciom i młodzieży z jadłowstrętem psychicznym można jednak przepisywać leki psychotropowe, najczęściej olanzapinę lub fluoksetynę.
<p>AAP/AAFP 2021⁶⁵ (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Wytyczne Amerykańskiej Akademii Pediatricznej dotyczące leczenia pacjentów z zaburzeniami odżywiania – postępowanie u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> Farmakoterapii nie należy stosować jako monoterapii zaburzeń odżywiania, ale może ona stanowić wartościową terapię wspomagającą, szczególnie w przypadku współwystępujących schorzeń psychicznych. Wrażliwość pacjenta lub strach przed przyrostem masy ciała ograniczają tolerancję leków. FDA dotychczas nie zatwierdziło leków do leczenia jadłowstrętu psychicznego. Niedawne wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie dotyczące dawki 10 mg olanzapiny (Zyprexa) wykazało umiarkowane korzyści w wywoływaniu przyrostu masy ciała i apetytu bez objawów zespołu metabolicznego.
<p>CPG 2020⁶⁶ (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktów <u>Źródło finansowania:</u> Canadian Institutes for Health Research</p>	<p>Kanadyjskie wytyczne dotyczące praktyki leczenia dzieci i młodzieży z zaburzeniami odżywiania <u>Leki przeciwpsychotyczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Olanzapina lub aripiprazol mogą stanowić rozsądne opcje leczenia u niektórych dzieci i młodzieży z jadłowstrętem psychicznym, pod warunkiem odpowiedniego nadzoru (słaba rekomendacja). W określonych sytuacjach można rozważyć zastosowanie olanzapiny i aripiprazolu w leczeniu wspomagającym dzieci i młodzieży z niską masą ciała i jadłowstrętem psychicznym.

⁶² Crone C., Fochtmann L. J., Attia E. et al. (2023). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders. Am. J. Psychiatry. 180(2): 167-171

⁶³ The Royal College of Psychiatrists (2023). Medical Emergencies in Eating Disorders: Guidance on Recognition and Management. Pozyskano z: <https://www.rcpsych.ac.uk/improving-care/campaigning-for-better-mental-health-policy/college-reports/2022-college-reports/cr233>, dostęp z 17.04.2024

⁶⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2022). Eating disorders. Pozyskano z: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/eating-disorders/>, dostęp z 17.04.2024

⁶⁵ Klein D. A., Sylvester J. E., Schvey N. A. (2021). Eating Disorders in Primary Care: Diagnosis and Management. Am. Fam. Physician. 103(1): 22-32

⁶⁶ Couturier J., Isserlin L., Norris M. et al. (2020). Canadian practice guidelines for the treatment of children and adolescents with eating disorders. J. Eat. Disord. 8:4

	<ul style="list-style-type: none"> • Pomimo małej liczby i niskiej jakości dowodów potwierdzających stosowanie tych leków, eksperci wskazują na potencjalne korzyści w starannie wybranych kontekstach terapeutycznych. • Biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, leki przeciwpsychotyczne należy rozważyć wyłącznie po odpowiednich konsultacjach i nadzorze przez przeszkolonych specjalistów w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży lub pediatrii, którzy mają doświadczenie w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami odżywiania. • W przypadku stosowania olanzapiny należy rozpoczynać od bardzo małej dawki (0,625-1,25 mg) i stopniowo oraz ostrożnie ją zwiększać. Należy także uzyskać świadomą zgodę pacjenta lub opiekuna, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i prowadzić odpowiedni nadzór podczas stosowania tych leków. • Olanzapina jest najczęściej badanym lekiem psychotropowym dla dzieci i młodzieży z jądłowstręt psychicznym. Obecnie opublikowano tylko jedno małe badanie z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, przeprowadzone u 15 młodych pacjentów. W ww. badaniu nie stwierdzono żadnego korzystnego działania olanzapiny. W kilku natomiast otwartych badaniach i seriach przypadków oceniano stosowanie olanzapiny u dzieci i młodzieży chorych na jądłowstręt psychiczny. Chociaż niektórzy pacjenci wykazali korzyści (np. przyrost masy ciała), zgłaszane były działania niepożądane związane z lekiem oraz zmęczenie. <p>Siła zaleceń opisana zgodnie z nomenklaturą GRADE. Powyższe wytyczne obejmują słabe zalecenie. Siła rekomendacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Silna rekomendacja za interwencją (lub przeciw niej). 2. Słaba rekomendacja za interwencją (lub przeciw niej). 3. Warunkowa rekomendacja dla danej interwencji lub dla porównania.
--	---

AACAP – American Academy of Child & Adolescent Psychiatry; AAFP – American Academy of Family Physician; ADHD – ang. attention deficit hyperactivity disorder; APA – American Psychiatric Association; ASENT – The American Society for Experimental Neurotherapeutics; CPG – Canadian Practice Guidelines; CPS – Canadian Paediatric Society; ESSTS – European Society for the Study of Tourette Syndrome; FDA – Federal and Drug Administration; GRADE – Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations; mg/d – miligramy na dobę; MZ – Ministerstwo Zdrowia; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; NHS FT – National Health Service Foundation Trust; RCP – Royal College of Psychiatrists; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; RCT – randomizowane badanie kliniczno-kontrolne; PTP – Polskie Towarzystwo Psychiatryczne; PTSD – zespół stresu pourazowego (ang. post-traumatic stress disorder); SNRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny; SSRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.

W opinii eksperckiej otrzymanej od dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży, odniesiono się także do polskich standardów przedstawionych w publikacji „Standardy i rekomendacje merytoryczne dla ośrodków II i III poziomu referencyjnego: Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Poradnia Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Oddziały Dienne Psychiatryczne dla Dzieci i Młodzieży oraz Ośrodki Wysokospecjalistycznej Całodobowej Opieki Psychiatrycznej/Izby Przyjęć”. Poniżej przedstawiono wytyczne z zakresu farmakoterapii leczenia zaburzeń depresyjnych, nerwicowych (lękowych, obsesyjno-kompulsywnych), odżywiania (jądłowstrętu psychicznego) oraz zaburzeń hiperkinetycznych (ADHD, tiki i zespół Tourette’a).

Tabela 15. Przegląd zaleceń dot. standardów merytorycznych dla podmiotów nowego modelu systemu ochrony zdrowia psychicznego dla dzieci i młodzieży

<p>Standardy i rekomendacje merytoryczne dla ośrodków II i III poziomu referencyjnego (SiRM 2023)⁶⁷ – Polska</p> <p>Metodyka: konsensus ekspertów</p> <p>Finansowanie: opracowanie w ramach realizacji projektu „Wsparcie procesu wdrażania reformy wprowadzającej nowy model systemu ochrony zdrowia psychicznego dla dzieci i młodzieży” nr POWR.05.02.00-00-0001/21, realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój</p>
<p>Zaburzenia depresyjne</p>
<p>Komentarz analityczny: W wytycznych nie odniesiono się do ocenianych technologii medycznych z zakresu depresji/zaburzeń depresyjnych. Poniżej przedstawiono treść standardów odnoszących się wyłącznie do farmakoterapii.</p> <p><u>Treść wytycznych</u></p> <p>Farmakoterapia zaburzeń depresyjnych powinna być prowadzona zgodnie ze standardami opierającymi się na aktualnej wiedzy medycznej.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku niewystępowania objawów psychotycznych oraz nasilonych zachowań i ruminacji autoagresywnych farmakoterapię należy rozpocząć od wskazanego przez standardy leku z grupy SSRI. 2. W trakcie farmakoterapii lekiem p/depresyjnym podczas kolejnych wizyt zaleca się ocenę objawów afektywnych pod kątem ryzyka konwersji fazy afektywnej (epizod mieszany, hipomaniakalny, maniakalny), nasilenia autoagresywnych impulsów. 3. W przypadku farmakoterapii zalecane jest, a w przypadku farmakoterapii skojarzonej, w tym np. z NLP, wymagane jest, aby okresowo monitorować parametry stanu somatycznego (tj. podstawowe badania biochemiczne – o profilu zależnym od stosowanej

⁶⁷ Ministerstwo Zdrowia (2023). Standardy organizacyjne i merytoryczne dla podmiotów nowego modelu systemu ochrony zdrowia psychicznego dla dzieci i młodzieży. Standardy i rekomendacje merytoryczne dla ośrodków II i III poziomu referencyjnego. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/standardy-organizacyjne-i-merytoryczne-dla-podmiotow-nowego-modelu-systemu-ochrony-zdrowia-psychicznego-dla-dzieci-i-mlodziezy>, dostęp z 24.04.2024

- farmakoterapii, EKG z oceną QTC, masa ciała). W procesie diagnozy różnicowej pierwszego epizodu zaleca się w razie potrzeby poszerzenie diagnostyki o konsultację neurologiczną, neuroobrazowanie.
4. Wizyty/konsultacje lekarskie powinny zawierać również interwencje o charakterze psychoedukacyjnym skierowane do dziecka/adolescenta oraz rodziców/opiekunów z zastosowaniem adekwatnego do poziomu rozwoju i możliwości poznawczych sposobu przekazu.
 5. W przypadku lekooporności należy rozważyć weryfikację hipotezy diagnostycznej, ocenę poziomu współpracy pacjenta/rodziny w zakresie farmakoterapii, ocenę profilu działań niepożądanych. W dalszej kolejności należy rozważyć możliwości modyfikacji, potencjalizacji farmakoterapii, leczenie w oddziale dziennym lub całodobowym, terapię EW (elektrowstrząsami).
 6. Czas leczenia podtrzymującego w okresie remisji powinien uwzględniać aktualne standardy oparte na EBM, warunkowane m.in. naturalnym przebiegiem zaburzenia afektywnego.
 7. W przypadku planowego zakończenia farmakoterapii, w zależności od przyjętego programu terapeutycznego kontynuowane powinny być interwencje psychologiczne.

Zaburzenia nerwicowe (lękowe, obsesyjno-kompulsywne)

Komentarz analityczny: W wytycznych nie odniesiono się do ocenianych technologii medycznych w zakresie zaburzeń lękowych i obsesyjno-kompulsywnych. Niemniej jednak wskazuje się leki z grupy SNRI jako leki drugiego rzutu w leczeniu zaburzeń lękowych. Ponadto w przypadku zaburzeń kompulsywno-obsesyjnych, leki przeciwpsychotyczne nie powinny być stosowane jako monoterapię w leczeniu dzieci i młodzieży, natomiast można stosować je w ramach strategii augmentacyjnej.

Poniżej przedstawiono treść standardów odnoszących się wyłącznie do farmakoterapii.

Treść wytycznych

Zaburzenia lękowe

Jeśli w ciągu 12 tygodni po zastosowaniu oddziaływań psychoterapeutycznych nie nastąpiła poprawa i objawy zaburzeń lękowych utrzymują się lub nasilają, należy przeprowadzić wtórną, pogłębioną ocenę problemu i sposobu jego leczenia (tj. pogłębioną diagnozę psychologiczną problemu, ze szczególnym zwróceniem uwagi na wszystkie wymagane elementy konceptualizacji oraz przegląd zastosowanych metod leczenia i sposobów ich wdrażania). Po przeprowadzeniu oceny w przypadku dziecka/adolescenta z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem funkcjonowania należy zaproponować dołączenie (do interwencji psychologicznych) leczenia farmakologicznego z uważnym monitorowaniem działań niepożądanych.

1. Leczenie farmakologiczne należy rozpoczynać od leków z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) (z wyjątkiem paroksetyny).

Leczenie powinno się zaczynać od małych dawek, poprzez stopniowe ich zwiększanie, aż do momentu osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego.

Decyzja o zwiększeniu dawki powinna być podjęta po 4-6 tygodniach od włączenia leku.

Po zwiększeniu dawki i jej przyjmowaniu przez okres 8-10 tygodni i jednoczesnym braku poprawy zalecana jest zmiana farmakoterapii.

Lekiem drugiego rzutu może być inny lek z grupy SSRI lub leki z grupy SNRI.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZOK)

Jeśli w ciągu 12 tygodni po zastosowaniu oddziaływań psychoterapeutycznych nie nastąpiła oczekiwana poprawa, należy przeprowadzić wtórną, pogłębioną ocenę problemu i sposobu jego leczenia (tj. pogłębioną diagnozę psychologiczną problemu, ze szczególnym zwróceniem uwagi na wszystkie wymagane elementy konceptualizacji oraz przegląd zastosowanych metod leczenia i sposobów ich wdrażania). Po przeprowadzeniu oceny w przypadku dziecka/adolescenta z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem funkcjonowania należy zaproponować dołączenie (do interwencji psychologicznych) leczenia farmakologicznego.

Rekomendacja

1. Leczenie farmakologiczne należy rozpocząć od leków z grupy SSRI, z uważnym monitorowaniem pod kątem zdarzeń niepożądanych.
2. Jedynymi lekami z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) dopuszczonymi do stosowania u dzieci i młodzieży z ZOK są:

- fluwoksamina (wg wskazań rejestracyjnych powyżej 8 r.ż.; poniżej 8 r.ż. wskazanie pozarejestracyjne – wymagane uzyskanie pisemnej zgody rodzica)
- sertralina (wg wskazań rejestracyjnych powyżej 6 r.ż.; poniżej 6 r.ż. wskazanie pozarejestracyjne – wymagane uzyskanie pisemnej zgody rodzica).

Początkowa dawka leków w przypadku dzieci i młodzieży powinna być niska, zwłaszcza u dzieci młodszych (poniżej 12 r.ż.).

W pierwszym tygodniu można rozważyć połowę lub ćwiartkę normalnej dawki początkowej, a następnie przy dobrej tolerancji zwiększać ją w odstępach tygodniowych do całkowitej dawki początkowej.

Tempo zwiększania dawek powinno być stopniowe i powinno uwzględniać opóźnienie odpowiedzi terapeutycznej (do 12 tygodni) oraz wiek pacjenta.

Nie należy przekraczać maksymalnych dawek zalecanych dla dzieci i młodzieży.

Jeżeli mniejsza dawka leku jest nieskuteczna, to dawkę należy zwiększać do czasu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej, przy uważnym i dokładnym monitorowaniu pod kątem zdarzeń niepożądanych. Leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 6 miesięcy po uzyskaniu istotnej poprawy lub remisji (tj. objawy nie są istotne klinicznie, a dziecko/adolescent funkcjonuje prawidłowo przez co najmniej 12 tygodni).

3. W przypadku dzieci i młodzieży z ZOK, u których występuje depresja, należy postępować zgodnie z zaleceniami NICE dotyczącymi leczenia depresji w okresie dzieciństwa i młodzieńczym, w tym zastosować leczenie farmakologiczne fluoksetyną oraz ściśle monitorować obecność myśli lub zachowań samobójczych.

4. Zasady prowadzenia leczenia farmakologicznego (w tym możliwe skutki uboczne, konieczność przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami, opóźnienie wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej do 12 tygodni, czas trwania leczenia) i jego monitorowania należy omówić z dzieckiem/adolescentem oraz jego rodzicami/opiekunami i odnotować w historii choroby.
5. Dzieci i młodzież rozpoczynające i kontynuujące leczenie lekami z grupy SSRI powinny być uważnie i regularnie obserwowane pod kątem zdarzeń niepożądanych.
6. Pacjentów oraz rodziców/opiekunów należy poinformować o możliwym pojawieniu się zachowań samobójczych, samookaleczeń lub zachowań agresywnych, szczególnie na początku leczenia i pouczyć, że w przypadku ich pojawienia się należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
7. Jeśli zastosowanie leczenia farmakologicznego lekiem z grupy SSRI w połączeniu psychoterapią jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane z powodu działań niepożądanych, należy rozważyć:
 - zastosowanie innego leku z grupy SSRI (jeśli wskazanie pozarejestryjne, wymagane uzyskanie pisemnej zgody rodzica) lub
 - klomipraminy (wskazanie pozarejestryjne; wymagane uzyskanie pisemnej zgody rodzica), z jednoczesnym prowadzeniem uważnej obserwacji, szczególnie na początku leczenia farmakologicznego. W przypadku zastosowania klomipraminy należy poinformować o możliwych działaniach niepożądanych, wielkości dawki toksycznej oraz konsekwencjach przedawkowania. Przed rozpoczęciem leczenia klomipraminą należy wykonać EKG w celu wykluczenia zaburzeń przewodnictwa.

W przypadku braku odpowiedniej reakcji na standardową dawkę klomipraminy i przy braku skutków ubocznych można ostrożnie rozważyć stopniowe zwiększanie dawki. W sytuacji, gdy leczenie dziecka/adolescenta klomipraminą jest skuteczne, powinno być kontynuowane przez co najmniej 6 miesięcy.
8. Inne niż klomipramina trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, jak również inne leki przeciwdepresyjne (IMAO, SNRI) nie powinny być stosowane w leczeniu ZOK u dzieci i młodzieży.
9. Leki przeciwpsychotyczne nie powinny być stosowane samodzielnie w rutynowym leczeniu u dzieci i młodzieży, ale można je traktować jako strategię augmentacyjną.
10. Próbę odstawienia leczenia farmakologicznego u dzieci i młodzieży należy podjąć, jeśli osiągnięto remisję (tj. objawy nie są już istotne klinicznie lub dziecko/adolescent w pełni prawidłowo funkcjonuje).
Należy ostrzec pacjentów i ich rodziców/opiekunów o możliwości wystąpienia nawrotu choroby lub objawów odstawienia i poinformować o konieczności ponownego zgłoszenia się do lekarza prowadzącego. W zminimalizowania objawów odstawienia dawkę leku należy stopniowo zmniejszać w ciągu kilku tygodni, zgodnie z potrzebami danej osoby. Tempo redukcji powinno uwzględniać dawkę początkową, okres półtrwania leku oraz poszczególne profile działań niepożądanych.
Przez cały czas odstawienia leku dzieci i młodzież z ZOK powinny kontynuować leczenie psychologiczne, ponieważ może to zmniejszyć ryzyko nawrotu.
Hospitalizacja w oddziale dziennym powinna być rozważona w przypadku braku odpowiedzi na odpowiednie próby leczenia farmakologicznego, psychologicznego lub skojarzonego przez długi czas w warunkach ambulatoryjnych.

Zaburzenia odżywiania – jadłowstręt psychiczny

Komentarz analityczny: W wytycznych odniesiono się do ocenianej technologii medycznej – **olanzapiny** – w leczeniu jadłowstrętu psychicznego u dzieci i młodzieży.

Poniżej przedstawiono treść standardów odnoszących się wyłącznie do farmakoterapii.

Treść wytycznych

1. Przy braku efektów oddziaływań dietetycznych i terapeutycznych lub współwystępowaniu zaburzeń psychicznych należy rozważyć wdrożenie farmakoterapii. Aktualnie żadne leki nie zostały zarejestrowane do leczenia AN. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę ryzyko poważnych fizycznych i psychologicznych konsekwencji bądź też współwystępujących zaburzeń nastroju czy zaburzeń lękowych, powszechne stało się przepisywanie niektórych leków:
 - z grupy neuroleptyków atypowych (np. **olanzapina**) lub
 - leków p/depresyjnych (np. mirtazapina, sertralina) poza wskazaniami rejestracyjnymi, zgodnie z najlepszą wiedzą medyczną i obowiązującymi przepisami prawa.
2. U pacjentów, którzy wykazują oznaki oporności na leczenie, najlepiej udokumentowaną w badaniach naukowych interwencją lekową jest **olanzapina**.
3. W przypadku współistnienia objawów obniżonego nastroju, nasilonego lęku czy objawów obsesyjno-kompulsyjnych rekomendowane są:
 - sertralina lub
 - mirtazapina.

Początkowa dawka leków w przypadku dzieci i młodzieży powinna być niska, wprowadzana pod kontrolą objawów niepożądanych. W pierwszym tygodniu można rozważyć połowę lub ćwiartkę standardowej dawki początkowej, a następnie przy dobrej tolerancji leku zwiększać ją w odstępach tygodniowych do całkowitej dawki terapeutycznej z uwzględnieniem opóźnienia odpowiedzi terapeutycznej.

Zaburzenia hiperkinetyczne i zespół Tourette'a

Komentarz analityczny: W wytycznych nie odniesiono się do ocenianej technologii medycznej – klonazepamu – w leczeniu ADHD. W kontekście leczenia zaburzeń tikowych wymienia się leki pierwszego, drugiego oraz trzeciego rzutu, odpowiednio aripiprazol, risperidon oraz topiramát.

Poniżej przedstawiono treść standardów odnoszących się wyłącznie do farmakoterapii.

Treść wytycznych

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD), zaburzenie hiperkinetyczne

Jeśli w ciągu 12 tygodni po zakończeniu wprowadzania interwencji psychologicznych /środowiskowych bądź od początku obserwuje się znaczne nasilenie objawów utrudniające funkcjonowanie dziecka/adolescenta, zaburzające życie rodzinne i utrudniające znacząco edukację, to należy skierować dziecko/adolescenta do ośrodka II poziomu w celu diagnozy psychiatrycznej i ewentualnego rozpoczęcia leczenia farmakologicznego.

Podstawowe zalecenia związane z prowadzeniem leczenia farmakologicznego dzieci/adolescentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej obejmują:

- prowadzenie leczenia tak długo, jak jest ono potrzebne,
- wprowadzenie wakacji lekowych w celu oceny wskazań do dalszego leczenia,
- monitorowanie działań niepożądanych, zgodnie z zaleceniami dla danego leku.

Zasady prowadzenia leczenia farmakologicznego (w tym możliwe skutki uboczne, konieczność przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami, opóźnienie wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej, czas trwania leczenia) i jego monitorowania należy omówić z dzieckiem/adolescentem oraz jego rodzicami/opiekunami i odnotować w historii choroby.

1. Zalecane jest rozpoczynanie leczenia farmakologicznego dzieci/adolescentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej od włączenia leku psychostymulującego lub atomoksetyny.

W przypadku braku skuteczności najwyższej dopuszczalnej lub tolerowanej dawki przez co najmniej 6 tygodni należy:

- dokonać zmiany na inny lek podstawowy (inny psychostymulujący lub atomoksetynę, jeśli nie była stosowana),
- w następnej kolejności na leki niestymulujące, inne niż atomoksetyna
(leki 2 rzutu: guanfacyna, klonidyna).

2. Ze względu na ryzyko negatywnego wpływu leczenia farmakologicznego na masę ciała i wzrost, a także proces wzrastania konieczne jest monitorowanie łaknienia, masy ciała i wzrostu co 3 miesiące, nanoszenie danych na siatki centylowe i ocena procesu wzrastania.

W przypadku zahamowania wzrastania zaleca się wdrożenie wakacji lekowych, zmianę preparatu leku psychostymulującego lub zmianę na lek z innej grupy.

3. Hospitalizacja w oddziale dziennym dzieci i młodzieży z ADHD powinna być rozważona w przypadku braku odpowiedzi na odpowiednie próby leczenia farmakologicznego, psychologicznego lub skojarzonego przez długi czas w warunkach ambulatoryjnych. Hospitalizacja w oddziale całonocnym dzieci i młodzieży z ADHD powinna być rozważona w przypadku:

- ryzyka samobójstwa,
- współwystępowania innych zaburzeń psychicznych, które komplikują lub uniemożliwiają prowadzenie leczenia ambulatoryjnego.

Zaburzenia tikowe

Leczenie tików należy podejmować wtedy, gdy ich nasilenie zaburza codzienne funkcjonowanie, co oznacza negatywny wpływ na naukę, pracę, relacje z rówieśnikami oraz gdy tiki powodują obrażenia ciała i ból lub pacjent sam prosi o zastosowanie leczenia. Nie powinno się wdrażać leczenia, jeżeli tiki przeszkadzają wyłącznie najbliższemu otoczeniu pacjenta lub pacjent deklaruje, że chce podjąć leczenie z powodu niezadowolenia jednego z rodziców. W takim przypadku należy podjąć pracę z rodzicami nad akceptacją tików.

Leczenie obejmuje w pierwszej kolejności psychoedukację dziecka, rodziców i otoczenia. W przypadku braku skuteczności psychoedukacji należy wprowadzić terapię behawioralną tików – w przypadku braku skuteczności zalecana jest pogłębiona konceptualizacja problemu (czynniki predysponujące, wywołujące, podtrzymujące, zasoby i słabe strony pacjenta, rodziny, otoczenia społecznego) wraz z leczeniem farmakologicznym tików zgodnym z rekomendacjami oraz leczenie farmakologiczne ewentualnych zaburzeń współistniejących zgodne z rekomendacjami.

1. Neuroleptyki są najskuteczniejszymi lekami ograniczającymi tiki, ale ich stosowanie jest związane z najwyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się **aripiprazol**. W sytuacji istotnych objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) towarzyszących tikom jako lek pierwszego wyboru zaleca się klonidynę lub guanfacynę.

W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji **aripiprazolu** należy podjąć terapię innym neuroleptykiem atypowym, np. **risperidonem**. Jeśli występują nasilone działania niepożądane charakterystyczne dla całej grupy leków neuroleptycznych, to należy rozważyć zastosowanie klonidyny jako leku drugiego wyboru. Neuroleptyki klasyczne (pimozyd, haloperidol, tiapridal), klonidyna (w tikach bez towarzyszącego ADHD przy dobrej tolerancji neuroleptyków) oraz **topiramát** są lekami trzeciego wyboru.

2. Zaleca się stosowanie monoterapii; nie należy stosować dwóch i więcej neuroleptyków jednocześnie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku, powoli zwiększać (szybkie wprowadzanie leków zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych) oraz stopniowo odstawiać leki (nagłe odstawienie może nasilić tiki). Zaleca się stosowanie leków w dawkach terapeutycznych przez odpowiednio długi czas, ponieważ małe dawki stosowane przez zbyt krótki okres nierzadko są przyczyną nieskuteczności terapii.

Politerapia jest możliwa i wskazana wtedy, gdy tikom towarzyszą inne nasilone zaburzenia psychiczne (np. lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny [SSRI] + neuroleptyk z powodu współistniejących zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych) lub wyjątkowo lekami o różnych mechanizmach działania w przypadku ciężkich i lekoopornych tików.

3. Z powodu ryzyka uzależnienia od benzodiazepiny można stosować ją wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas w przypadku znacznego nasilenia tików. Zastosowanie tetrabenazyny i zabieg głębokiej stymulacji mózgu (DBS, ang. *deep brain stimulation*) można rozważyć w sytuacji nieskuteczności wszystkich dostępnych metod oraz ekstremalnego nasilenia tików.

4. Zaleca się podjęcie próby zmniejszenia dawki lub odstawienia leku po 3-6 miesiącach skutecznej terapii lub w przypadku całkowitej remisji tików w celu oceny dalszej konieczności leczenia.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących finansowania ze środków publicznych agomelatyny, aripiprazolu, duloksetyny, klonazepamu, kwetiapiny, olanzapiny, risperidonu, sulpiridu, topiramatu, ziprazidonu w leczeniu depresji lub zaburzeń depresyjnych, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, tików, zaburzeń lękowych i adaptacyjnych, zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zespołu Tourette'a, jadłowstrętu psychicznego w populacji do ukończenia 18 r.ż. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.04.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Agomelatinum/ Agomelatine, Aripiprazolum/ Aripiprazole, Duloxetine/ Duloxetine, Clonazepamum/ Clonazepam, Quetiapinum/ Quetiapine, Olanzapinum/ Olanzapine, Risperidonum/ Risperidone, Sulpiridum/ Sulpiride, Topiramatum/ Topiramate, Ziprasidonum/ Ziprasidone. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

7. Alternatywne technologie medyczne

Poniżej przedstawiono alternatywne technologie medyczne to według stanowiska dr hab. n. med. Aleksandry Lewandowskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży.

We wskazaniu „Depresja lub zaburzenia depresyjne do ukończenia 18 r.ż.”:

- *Fluoksetyna - aktualnie w Polsce rejestracja od 8 r.ż.*
- *Sertralina, citalopram, escitalopram, klomipramina, wenlafaksyna – w Polsce aktualnie brak rejestracji w populacji pediatrycznej w tym wskazaniu.*
- *Doksepina – w Polsce rejestracja od 12 r.ż. w powyższym wskazaniu.*

We wskazaniu „Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne do ukończenia 18 r.ż.”:

- *Sertralina zarejestrowana w Polsce od 6 r.ż.*
- *Fluwoksamina – zarejestrowana w Polsce od 8 r.ż.*
- *Klomipramina – aktualnie w Polsce brak rejestracji w populacji pediatrycznej w tym wskazaniu.*

We wskazaniu „Zaburzenia lękowe i adaptacyjne do ukończenia 18 r.ż.”:

- *Opipramol – Jedyny preparat zarejestrowany w Polsce w leczeniu zaburzeń lękowych w populacji pediatrycznej od 6 r.ż.*
- *Sertralina – brak rejestracji w Polsce w populacji pacjentów pediatrycznych.*
- *Citalopram, escitalopram, paroksetyna, wenlafaksyna, moklobemid - brak rejestracji w Polsce dla pacjentów pediatrycznych.*

We wskazaniu „Tiki do ukończenia 18 r.ż.”:

- *Haloperidol – rejestracja w Polsce od 10 r.ż. w powyższym wskazaniu.*
- *Klonidyna – brak rejestracji w Polsce w tym wskazaniu w populacji pacjentów pediatrycznych.*

We wskazaniu „Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) do ukończenia 18 r.ż.”:

- *Metylofenidat – rejestracja od 6 r.ż.*
- *Atomoksetyna – rejestracja od 6 r.ż.*

We wskazaniu „Zespół Tourette'a do ukończenia 18 r.ż.”:

- *Haloperidol – aktualnie rejestracja w Polsce w powyższym wskazaniu w postaci tabletek od 10 r.ż. krople od 3 r.ż.*
- *Risperidon – aktualnie w Polsce brak rejestracji w powyższym wskazaniu w populacji pacjentów pediatrycznych.*

We wskazaniu „Jadłowstręt psychiczny do ukończenia 18 r.ż.”:

- *Brak aktualnie w Polsce zarejestrowanych preparatów psychotropowych do stosowania w powyższym wskazaniu. Leczenie farmakologiczne u pacjentów z dgn. F50.0 głównie jest związane ze współwystępującymi schorzeniami lub jest związane z obrazem klinicznym i obecnymi u pacjenta objawami.*

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.⁶⁸ zakres wskazań objętych refundacją alternatywnych technologii medycznych wskazanych przez Eksperta zostały przedstawione poniżej:

68

Ministerstwo Zdrowia (2024). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia>, dostęp z dnia 30.04.2024

- Fluoksetyna - choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.
- Sertralina - choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.
- Fluwoksamina - choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.
- Metylofenidat - Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia.
- Haloperidol – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
- Atomoksetyna – nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży.
- Risperidon – schizofrenia i zespół Tourette'a (off-label).

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono 14 dokumentów wytycznych.

Zgodnie z odnalezionymi zaleceniami w przypadku potrzeby wdrożenia farmakoterapii w leczeniu zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży stosuje się w pierwszej linii fluoksetynę, w drugiej linii leczenia sertralinę i citalopram oraz w trzeciej linii leczenia augmentację lekami przeciwpsychotycznymi (NHS FT 2022, MZ 2019, NICE 2019). W przypadku zaburzeń lękowych i adaptacyjnych zalecana terapia obejmuje wykorzystanie w pierwszej kolejności SSRI takich jak: citalopram, escitalopram, fluwoksamina, sertralina i fluoksetyna (CPS 2023, AACAP 2020). Rekomendowane terapie tików obejmują leczenie haloperidolem, pimozydem i klonidyną (Janik 2018). Rekomendacja SIGN 2022 w jadłowstręcie psychicznym oprócz ocenianej olanzapiny wskazuje fluoksetynę jako lek, który warto rozważyć w przypadku potrzeby wdrożenia farmakoterapii w tym problemie zdrowotnym.

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat zastosowania:

- agomelatyny, aripiprazolu, kwetiapiny oraz risperidonu u pacjentów poniżej 18 r.ż. z depresją lub zaburzeniami depresyjnymi;
- aripiprazolu u pacjentów poniżej 18 r.ż. z zaburzeniami depresyjno-kompulsywnymi;
- aripiprazolu, klonazepamu, risperidonu, sulpirydu, topiramatu oraz ziprazidonu u pacjentów poniżej 18 r.ż. z tikami;
- klonazepamu u pacjentów poniżej 18 r.ż. z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD);
- klonazepamu u pacjentów poniżej 18 r.ż. z zespołem Tourette'a;
- olanzapiny u pacjentów poniżej 18 r.ż. z jądłowstrętem psychicznym;

przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 19.04.2024 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.2.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Depresja lub zaburzenia depresyjne		
Populacja	Pacjenci poniżej 18 r.ż. z depresją lub zaburzeniami depresyjnymi	Osoby dorosłe; pacjenci ze współtowarzyszącymi innymi zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami zachowania; pacjenci w trakcie terapii inną technologią medyczną
Interwencja	Agomelatyna; aripiprazol; kwetiapina; risperidon	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki; farmakodynamiki
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne; publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu; publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania; listy do redakcji; abstrakty konferencyjne
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski
Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne		
Populacja	Pacjenci poniżej 18 r.ż. z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi	Osoby dorosłe; pacjenci ze współtowarzyszącymi innymi zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami zachowania;

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
		pacjenci w trakcie terapii inną technologią medyczną
Interwencja	Aripiprazol	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki; farmakodynamiki
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne; publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu; publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania; listy do redakcji; abstrakty konferencyjne
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski
Zaburzenia lękowe i adaptacyjne		
Populacja	Pacjenci poniżej 18 r.ż. z zaburzeniami lękowymi i adaptacyjnymi	Osoby dorosłe; pacjenci ze współtowarzyszącymi innymi zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami zachowania; pacjenci w trakcie terapii inną technologią medyczną
Interwencja	Duloksetyna	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki; farmakodynamiki
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne; publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu; publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania; listy do redakcji; abstrakty konferencyjne
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski
Tiki		
Populacja	Pacjenci poniżej 18 r.ż. z obecnymi tikami	Osoby dorosłe; pacjenci ze współtowarzyszącymi innymi zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami zachowania; pacjenci w trakcie terapii inną technologią medyczną
Interwencja	Aripiprazol; klonazepam; risperidon; sulpirid; topiramát; ziprazidon	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki; farmakodynamiki
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne; publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu; publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania; listy do redakcji; abstrakty konferencyjne
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)		
Populacja	Pacjenci poniżej 18 r.ż. z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Osoby dorosłe; pacjenci ze współtowarzyszącymi innymi zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami zachowania; pacjenci w trakcie terapii inną technologią medyczną
Interwencja	Klonazepam	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki; farmakodynamiki
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej	Publikacje poglądowe i przeglądy niesystematyczne; publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu; publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania; listy do redakcji; abstrakty konferencyjne
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski
Zespół Tourette'a		
Populacja	Pacjenci poniżej 18 r.ż. z zespołem Tourette'a	Osoby dorosłe; pacjenci ze współtowarzyszącymi innymi zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami zachowania; pacjenci w trakcie terapii inną technologią medyczną
Interwencja	Klonazepam	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki; farmakodynamiki
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej	Publikacje poglądowe i przeglądy niesystematyczne; publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu; publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania; listy do redakcji; abstrakty konferencyjne
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski
Jadłowstręt psychiczny		
Populacja	Pacjenci poniżej 18 r.ż. z jadłowstrętem psychicznym	Osoby dorosłe; pacjenci ze współtowarzyszącymi innymi zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami zachowania; pacjenci w trakcie terapii inną technologią medyczną
Interwencja	Olanzapina	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki; farmakodynamiki
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej	Publikacje poglądowe i przeglądy niesystematyczne; publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu; publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania; listy do redakcji; abstrakty konferencyjne

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

8.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono:

- przegląd parasolowy Głowacki 2021, do którego włączono przegląd systematyczny Wang 2017 dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa aripiprazolu w leczeniu zaburzeń tikowych w populacji dzieci i młodzieży <18 r.ż. Dodatkowo zawarto także przegląd systematyczny Yang 2019 odnoszący się jedynie do bezpieczeństwa omawianej substancji;
- przegląd systematyczny Coustals 2021, do którego włączono badanie RCT Ghanzideh dot. różnicy w skuteczności oraz bezpieczeństwie leczenia zaburzeń tikowych, w populacji dzieci i młodzieży <18 r.ż., z użyciem aripiprazolu, w schemacie 1 dawki/dzień oraz 2 dawek/tydzień. Dodatkowo w przeglądzie zawarto także studium serii przypadków Akyol 2017, odnoszącego się do skuteczności zastosowania aripiprazolu w ramach augmentacji leczenia zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych;
- 1 metaanaliza RCT i badań obserwacyjnych Han 2022 oraz 1 przegląd systematyczny badań obserwacyjnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii olanzapiną u dzieci i młodzieży z jądłowstrętem psychicznym.

Tabela 17. Charakterystyka włączonych do analizy przeglądów systematycznych

Źródło	Metodyka
Zaburzenia tikowe	
<p>Głowacki 2021⁶⁹ <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny dowodów wtórnych (przegląd parasolowy). Cel opracowania: Analiza skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu w leczeniu tików na podstawie opublikowanych od 2017 roku przeglądów systematycznych i metaanaliz. Przeszukane bazy: Medline – od 2017 r. Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ badań włączanych do analizy obejmował wyłącznie opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy). • Interwencję w publikacji stanowiło zastosowanie aripiprazolu w dowolnej dawce wśród pacjentów (w tym również wśród dzieci i młodzieży <18 r.ż.) z obecnymi tikami (w tym z zespołem Tourette'a). Główny obszar zainteresowań autorów obejmował bezpieczeństwo oraz skuteczność leczenia. • Do przeglądu włączono jedynie publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim. <p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogółem: 10 opracowań wtórnych. Zgodnie z zawartymi opisami badań wtórnych, w 2 opracowaniach odniesiono się do zastosowania aripiprazolu w populacji dzieci i młodzieży z obecnymi zaburzeniami tikowymi. W przypadku pozostałych badań nie określono wieku populacji docelowej (populacja ogólna). <p>Badanie włączone dot. aripiprazolu w populacji osób <18 r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yang 2019⁷⁰: N=50 badań pierwotnych (w tym 17 RCT, 10 non-RCT, 15 serii przypadków oraz 8 studiów przypadku) odnoszących się do populacji dzieci i młodzieży <18 r.ż. (wiek między 4 a 18 lat) leczonych przeciwko zaburzeniom tikowym. W ramach metaanalizy, dokonano porównania bezpieczeństwa leczenia z wykorzystaniem aripiprazolu w różnym dawkowaniu (1,25–20 mg dawka inicjująca; 5–25 mg dawka podtrzymująca) z innymi lekami wykosztowanymi przy leczeniu tych zaburzeń (m.in. Risperidon, Haloperidol), placebo bądź aripiprazolem podawanym w innym dawkowaniu. Łącznie w badaniach pierwotnych uwzględniono 2 604 osób <18 r.ż. z zaburzeniami tikowymi.

⁶⁹ Głowacki P., Kowman M. (2021). Aripiprazol w leczeniu tików — analiza przeglądów systematycznych i metaanaliz. *Psychiatria*. 18(3): 241-251

⁷⁰ Yang C., Yi Q., Zhang L. (2019). Safety of aripiprazole for tics in children and adolescents – a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 98(22): e15816

	<ul style="list-style-type: none"> Wang 2017⁷¹: N=17 badań RCT odnoszących się do populacji dzieci i młodzieży <18 r.ż. (wiek między 3 a 17 lat), leczonych przeciwko zaburzeniom tikowym. W ramach metaanalizy, dokonano oszacowania skuteczności zastosowania aripiprazolu (5–25 mg/dzień) w zakresie: obniżenia intensywności objawów określanych w ramach poszczególnych skal oceny (CGI, YGTSS); obniżenia intensywności tików ruchowych oraz obniżenia intensywności tików wokalnych. Dokonano także oszacowania intensywności występującego działania niepożądanego w formie senności, mierzonej przy użyciu skali TESS. Komparatory w zakresie analiz stanowiły inne leki stosowane w leczeniu zaburzeń tikowych: haloperidol, risperidon, tiapryd, topiramát. Czas leczenia z użyciem omawianych komparatorów i interwencji wahał się między 8 a 12 tygodni. Łącznie w badaniach pierwotnych uwzględniono 1 305 osób <18 r.ż. z zaburzeniami tikowymi.
<p>Coustals 2021⁷² <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesu</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny dowodów pierwotnych (zaślepienie badania RCT).</p> <p>Cel opracowania: Analiza skuteczności zastosowania aripiprazolu w populacji dzieci i młodzieży dotkniętych poszczególnymi problemami zdrowotnymi.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline oraz Embase— do 9.07.2019 r.</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ badań włączanych do analizy nie został określony (w opisie badań włączono zaslepienie badania RCT, RCT oraz badania typu open-label). Interwencję w publikacji stanowiło zastosowanie aripiprazolu w dowolnej dawce wśród osób z obecnymi zaburzeniami tikowymi (w tym z zespołem Tourette'a). Główny obszar zainteresowań autorów obejmował skuteczność leczenia. <p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: N=38 badań. Włączono 1 przegląd systematyczny odnoszących się swoim zakresem do zastosowania aripiprazolu w leczeniu zaburzeń tikowych u dzieci i młodzieży. Z przeglądu tego uzyskano następnie dwie publikacje pierwotne odnoszące się do zagadnienia zastosowania aripiprazolu w populacji dzieci i młodzieży w danym wskazaniu <p>Badanie włączone dot. w populacji osób <18 r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ghanizadeh 2016⁷³: N=36 osób między 6 a 18 r.ż. Publikacja odnosiła się do zastosowania aripiprazolu w leczeniu zaburzeń tikowych we wskazanej populacji. Schemat badania obejmował podział populacji na dwie grupy. Każda grupa w pierwszym tygodniu otrzymała aripiprazol w dawce inicjującej w wysokości 1,25 mg/dziennie. W przeciągu kolejnego tygodnia dawka została potrojona do wartości 7,5 mg/dzień. Przez kolejne 46 dni, jedna z grup otrzymywała codzienne dawki aripiprazolu (7,5 mg/dzień), a kolejna dwie dawki na przestrzeni 1 tygodnia. Dokonywano także modyfikacji dawkowania w zależności od występujących działań niepożądanych. Punkty końcowe odnosiły się do intensywności tików wokalnych, motorycznych, występowania działań nieporządnych oraz wyniku uzyskiwanego w ramach <i>Total Yale tic severity scale score</i> oraz <i>motor tic severity score</i>. Akyol 2017⁷⁴: N=48 osób między 6 a 17 r.ż. Publikacja stanowiła opis serii przypadków zastosowania aripiprazolu, w ramach augmentacji leczenia lekami z grupy SSRI (112-142 mg) połączonych z terapią poznawczo-behawioralną, w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych opornych na leczenie. Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne oporne na leczenie, stanowiły przypadki tej choroby, w których to dotychczas realizowane leczenie (w dwóch cyklach przez co najmniej 10 tygodni) nie przyniosło oczekiwanych efektów. Po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia (CBT+SSRI) pacjenci zostali poddani augmentacji aripiprazolem. Pierwsza dawka inicjująca leku wynosiła średnio ok 2,2 ± 1,1 mg. W kolejnych tygodniach zwiększano dawki leku do maksymalnie 112,4 ± 55,3 – 142,9 ± 87,9 mg. Leczenie trwało łącznie 12 tygodni. Punkty końcowe odnosiły się do analizy efektu terapeutycznego leku w oparciu o uzyskane wyniki w ramach skali CY-BOCS (ang. Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale), występowania działań nieporządnych oraz zmiany obciążenia związanego z chorobą, w oparciu o skale CGI-S oraz CGI-I (ang. Clinical Global Impression-Severity and Improvement).
Jadłowstręt psychiczny	
<p>Han 2022⁷⁵ <u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą RCT i badań obserwacyjnych.</p> <p>Cel opracowania:</p>

⁷¹ Wang S., Wei Y.Z., Yang J.H. et al. (2017). The efficacy and safety of aripiprazole for tic disorders in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 254: 24-32

⁷² Coustals N., Mnard M.L., Cohen D. (2020). Aripiprazole in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 31(1):4-32

⁷³ Ghanizadeh A. (2016). Twice-weekly aripiprazole for treating children and adolescents with tic disorder, a randomized controlled clinical trial. *Ann. Gen. Psychiatry.* 15(1): 21

⁷⁴ Akyol Ardic U., Ercan, E.S., Kutlu A. (2017). Successful Treatment Response with Aripiprazole Augmentation of SSRIs in Refractory Obsessive–Compulsive Disorder in Childhood. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 48(5): 699–704

⁷⁵ Han R., Bian Q., Chen H. (2022). Effectiveness of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 12(2): e2498

<p>Konflikt interesów: brak konfliktów</p>	<p>Identyfikacja badań dotyczących stosowania olanzapiny u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym oraz ocena wpływu jej zastosowania na przyrost masy ciała wśród młodzieży i dorosłych.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, CHAHL, Web of Science, artykuły poglądowe i zawarte w nich badania oryginalne – do 1.06.2021 r.</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie nałożono ograniczeń na projekty badań i język publikacji populacja: pacjenci z jadłowstrętem psychicznym interwencja: leczenie olanzapiną (u młodzieży jako leczenie uzupełniające) punkty końcowe: przyrost masy ciała po leczeniu, różnica BMI na koniec leczenia kryteriami wykluczenia były badania obejmujące opis przypadku oraz badania przeprowadzone na jednej grupie. <p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 7. 4 RCT (z podwójnie ślepą próbą), w których oceniano wpływ olanzapiny w porównaniu z placebo w leczeniu jadłowstrętu psychicznego. W pozostałych trzech badaniach zidentyfikowano wpływ olanzapiny jako leczenie uzupełniające u młodzieży. <p>Badania włączone dot. olanzapiny (u młodzieży)</p> <ul style="list-style-type: none"> Kafantaris 2011: N=20 (średni wiek 17,1 lat; przedział wiekowy 12,3-21,8 lat), okres obserwacji: 10 tygodni, średnia dawka 8,5 mg/dzień, <i>double-blind</i> Norris 2011: N=22 (średni wiek 14,3 lat; SD: ±1,8), okres obserwacji: 252 dni, średnia dawka: 5 mg/dzień, <i>matched-pairs</i> Spettigue 2018: N=23 (średni wiek 15,6 lat; SD: ±1,5), okres obserwacji: 12 tygodni, średnia dawka: 5,28 mg/dzień <i>open-label</i>. 						
<p>Pruccoli 2022⁷⁶ <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.</p> <p>Cel opracowania: przedstawienie aktualnych dowodów na temat stosowania leków przeciwpsychotycznych w leczeniu jadłowstrętu psychicznego oraz ocena możliwego wpływu na psychopatologię, przyrost masy ciała i tolerancję u dzieci i młodzieży.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline (PubMed), Cochrane Library i Clinicaltrials.gov, ręczne przeszukanie stron internetowych towarzystw naukowych oraz podręczniki naukowe – do 11.2022 r.</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja: dzieci i młodzież (<18 lat); w przypadku uwzględnienia różnych przedziałów wiekowych, wymagane było przedstawienie danych oddzielnie dla dzieci i młodzieży; pacjenci z jadłowstrętem psychicznym; Co najmniej jeden pacjent leczony lekami przeciwpsychotycznymi, w tym lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej (FGA, ang. first-generation antipsychotics) i drugiej generacji (SGA, ang. second-generation antipsychotics): amisulpryd, aripiprazol, asenapina, blonanseryna, breksiprazol, karpiprazyna, iloperydon, lumateperon, lurazydon, olanzapina, paliperydon, pimawanseryna, kwetiapina, risperidon, ziprazidon, chlorpromazyne, flupentiksol, flufenazyne, haloperidol, perycyazyne, perfenazyne, pimozyd, pipotiazyna, sulpiryd, trifluoperazyne, zuklopentyksol. projekt badania: RCT, badania kohortowe, badania przekrojowe, badania retrospektywne i opisy przypadków. raportowane wyniki: <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie kliniczne (dawka początkowa, dawka maksymalna, średnia dawka średnia, czas trwania leczenia); kliniczne (psychopatologia związana z zaburzeniami karmienia i odżywiania; zmienne zależne od masy ciała; czas hospitalizacji); związane z bezpieczeństwem: reakcje niepożądane; subiektywna tolerancja). kryteria wykluczenia: populacja: inna niż ludzie, język inny niż angielski; projekt badania: badania opisowe, przeglądy, protokoły; nieraportowane wyniki badań. <p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 28 badań kohortowych, przekrojowych, retrospektywnych, serii i opisy przypadków. <p>Badania włączone dot. olanzapiny</p> <table border="1" data-bbox="375 1780 1444 1942"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Populacja</th> <th>Interwencja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Spettigue 2018</td> <td>N: 32 29 kobiet, 3 mężczyzn średni wiek: 15,48</td> <td>Olanzapina <ul style="list-style-type: none"> min. dawka: 1,25 mg/dzień (zakres: 1,25-5 mg/dzień) </td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Populacja	Interwencja	Spettigue 2018	N: 32 29 kobiet, 3 mężczyzn średni wiek: 15,48	Olanzapina <ul style="list-style-type: none"> min. dawka: 1,25 mg/dzień (zakres: 1,25-5 mg/dzień)
Badanie	Populacja	Interwencja					
Spettigue 2018	N: 32 29 kobiet, 3 mężczyzn średni wiek: 15,48	Olanzapina <ul style="list-style-type: none"> min. dawka: 1,25 mg/dzień (zakres: 1,25-5 mg/dzień) 					

⁷⁶ Pruccoli J., Bergonzini L., La Tempa A. et al. (2022). Antipsychotics in the Treatment of Children and Adolescents with Anorexia Nervosa: A Systematic Review. 10(12): 3167

		przedział wiekowy: 11-17 lat	<ul style="list-style-type: none"> • maks. dawka: średnia 5,28 mg/dzień (zakres: 2,5-15 mg/dzień) <p>Czas trwania: średnio 55,18 dni (od 16 do 86 dni)</p> <p><u>Porównanie</u></p> <p>Możliwość zmiany grupy na lek do końca 8. tygodnia badania</p>
	Norris 2011	N: 43 kobiety średni wiek: 14,4 przedział wiekowy: 10-17 lat	<p>Olanzapina</p> <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 3,5 mg/dzień • maks. dawka: 7,5 mg/dzień • średnia dawka: 5,0 mg/dzień <p>Czas trwania: 252 dni</p> <p><u>Porównanie</u></p> <p>Pacjenci zostali wybrani na podstawie wieku i diagnozy podczas oceny, a następnie podjęto poziom intensywności leczenia (tj. opiekę ambulatoryjną, przyjęcie do programu dziennego lub przyjęcie na oddział).</p>
	Leggero 2010	N: 13 kobiet średni wiek: 13,7 przedział wiekowy: 9,6-16,3	<p>Olanzapina</p> <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 1,25 mg/dzień (zakres: 1,25-2,5 mg/dzień) • maks. dawka: średnia 4 ± 3,40 mg/dzień (zakres: 3,75-12,5 mg/dzień); • Średnia dawka: 4,1 ± 2,9 mg/dzień <p>Czas trwania: nie określono</p>
	Dennis 2006	N: 5 kobiet średni wiek: 15,6 przedział wiekowy: 12-18 lat	<p>Olanzapina</p> <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 1,25 mg/dzień • maks. dawka: 7,5 mg/dzień <p>Czas trwania: nie określono</p>
	Pruccoli 2022	N: 66: 63 kobiety, 3 mężczyzn średni wiek: 15,4 przedział wiekowy: 13-18 lat	<p><u>Interwencja</u></p> <p>Olanzapina</p> <p>Grupa 1 (niska dawka)</p> <ul style="list-style-type: none"> • N: 37 • min. dawka: średnio 3,4 mg/dzień • maks. dawka: średnio 4,4 mg/dzień <p>Czas trwania: średnio 132 dni</p> <p>Grupa 2 (pełna dawka)</p> <ul style="list-style-type: none"> • N: 29 • min. dawka: średnio 6 mg/dzień • maks. dawka: średnio 9 mg/dzień <p>Czas trwania: średnio 132 dni</p> <p><u>Porównanie</u></p> <p>Charakterystyka tych samych przypadków, ale nie leczonych lekami przeciwpsychotycznymi</p>
	Boachie 2002	N: 4 kobiety średni wiek: 11 lat przedział wiekowy: 10-12 lat	<p><u>Interwencja</u></p> <p>Olanzapina</p> <ul style="list-style-type: none"> • min./maks. dawka: 2,5 mg/dzień <p>Czas trwania: I – nie określono; II – 155 dni; III – 84 dni IV – nie określono</p>
	Mehler 2001	N: 5 kobiet średni wiek: 15,4 przedział wiekowy: 12-17 lat	<p><u>Interwencja</u></p> <p>Olanzapina</p> <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 2,5 mg/dzień (zakres 2,5-10 mg/dzień) • maks. dawka: 12,5 mg/dzień (zakres 5–12,5 mg/dzień);

			Czas trwania: I – 42 dni; II – 112 dni; III – 56 dni; IV – 48 dni; V – nie określono
Ercan 2003	N: 1 kobieta wiek: 15 lat		<u>Interwencja</u> Olanzapina <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 2,5 mg/dzień • maks. dawka: 10 mg/dzień Czas trwania: 196 dni
Dadic-Hero 2009	N: 1 kobieta wiek: 15 lat		<u>Interwencja</u> Olanzapina <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 2,5 mg/dzień • maks. dawka: 5 mg/dzień Czas trwania: 720 dni
La Via 2000	N: 1 kobieta wiek: 15 lat		<u>Interwencja</u> Olanzapina <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 2,5 mg/dzień • maks. dawka: 15 mg/dzień Czas trwania: 180 dni
Duvvuri 2012	N: 1 kobieta wiek: 12 lat		<u>Interwencja</u> Olanzapina <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 2,5 mg/dzień • maks. dawka: 3,75 mg/dzień Czas trwania: 270 dni <u>Porównanie</u> Bliźniak z tą samą diagnozą, leczony fluoksetyną.
Ayyildiz 2015	N: 1 mężczyzna wiek: 17 lat		<u>Interwencja</u> Olanzapina <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 5 mg/dzień Czas trwania: 2 dni
Tateno 2008	N: 1 kobieta wiek: 17 lat		<u>Interwencja</u> Olanzapina <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 2,5 mg/dzień • maks. dawka: 5 mg/dzień Czas trwania: nie
Rossi 2007	N: 19: 17 kobiet, 2 mężczyzn przedział wiekowy: 12-18 lat		<u>Interwencja</u> Haloperidol (n: 4); olanzapina (n: 3); risperidon (n: 1): <ul style="list-style-type: none"> • min. i maks. dawka: niski i średni zakres zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi farmakologicznymi Czas trwania: średnio 150 dni. <u>Porównanie</u> Grupa porównawcza ma tę samą charakterystykę, ale była leczona SSRI.
Ritchie 2009	N: 1 kobieta wiek: 15 lat		<u>Interwencja</u> Olanzapina <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 2,5 mg/dzień • maks. dawka: 5 mg/dzień Risperidon <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 0,25 mg/dzień • maks. dawka: 0,75 mg/dzień Kwetiapina <ul style="list-style-type: none"> • min. dawka: 25 mg/dzień • maks. dawka: 50 mg/dzień

			Czas trwania: nie określono
	Dodig- Čurković 2010	N: 1 kobieta wiek: 15 lat	<u>Interwencja</u> Olanzapina <ul style="list-style-type: none">• min. dawka 5 mg/dzień• maks. dawka 15 mg/dzień Sulpiryd <ul style="list-style-type: none">• min. dawka: 200 mg/dzień Czas trwania: nie określono

8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

8.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

ZABURZENIA TIKOWE

Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie przeglądu systematycznego Głowacki 2021

We włączonej do przeglądu metaanalizie Yang 2019 odniesiono się do bezpieczeństwa terapii z użyciem aripiprazolu podawanym dzieciom i młodzieży <18 r.ż. z zaburzeniami tikowymi.

Zgodnie z wynikami metaanalizy badań RCT (n=17 RCT) uwzględnionym w tym przeglądzie zastosowanie aripiprazolu, w porównaniu do haloperidolu, odznacza się istotnym statystycznie obniżeniem prawdopodobieństwa wystąpienia u tych pacjentów: senności (RR=0,596 [95% CI:(0,394; 0,901)]); objawów pozapiramidowych (RR=0,236 [95% CI:(0,111; 0,505)]); drżenia (RR=0,255 [95% CI:(0,114; 0,517)]); zaparcie (RR=0,148 [95% CI:(0,111; 0,505)]) i suchości w jamie ustnej (RR=0,141 [95% CI:(0,046; 0,425)]). W porównaniu do placebo z kolei, aripiprazol wykazywał istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia senności (RR=6,565 [95% CI: (1,270; 33,945)]).

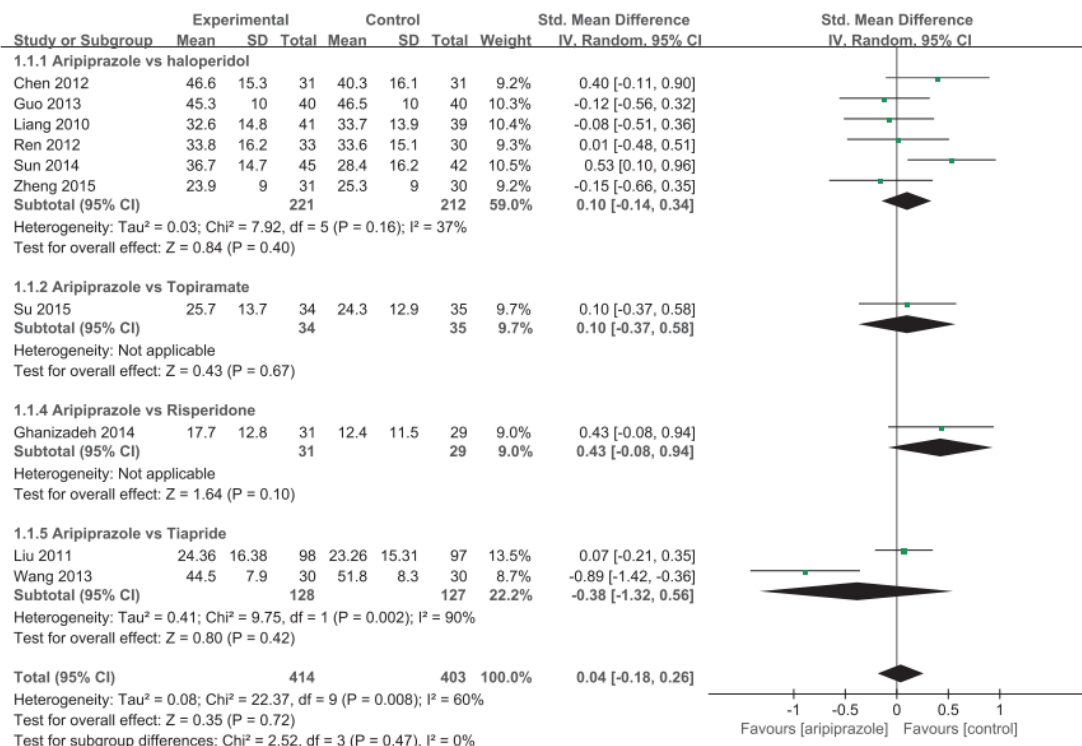
Ponadto, przeprowadzona metaanaliza serii przypadków (n=10 badań) wykazała, że podanie pacjentom aripiprazolu doprowadziło do pojawienia się senności, drażliwości, niepokoju nudności i wymiotów oraz wzrostu masy ciała odpowiednio u 26,9% [95% CI:(0,163; 0,444)]; 25% [95% CI:(0,094; 0,666)]; 31,3% [95% CI:(0,13; 0,751)]; 28,9% [95% CI:(0,211; 0,395)] oraz 31,3% [95% CI:(0,107; 0,913)] pacjentów leczonych z wykorzystaniem tej substancji. Zgodnie z wnioskami autorów, zastosowanie aripiprazolu, przy leczeniu zaburzeń tikowych, jest dobrze tolerowany przez dzieci i młodzież.

We włączonym do przeglądu metaanalizie Wang 2017 odniesiono się do skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem aripiprazolu podawanym dzieciom i młodzieży <18 r.ż. z zaburzeniami tikowymi. Zgodnie z zawartymi informacjami podanie pacjentom <18 r.ż. aripiprazolu celem leczenia zaburzeń tikowych nie determinuje istotnego statystycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego w skali YGTSS (ang. *Yale Global Tic Severity Scale*) odnoszącej się do intensywności objawów tikowych – SMD=0,04 [95%CI: (-0,18; 0,29)]. Wynik ten oparto na podstawie metaanalizy porównań aripiprazolu z innymi lekami stosowanymi w omawianym wskazaniu. Metaanaliza wykazała także, że w porównaniu do haloperidolu, risperidonu, tiaprydu czy topiramatu, aripiprazolu nie odznaczał się większą skutecznością w zakresie obniżania wyniku uzyskiwanego w ramach skali YGTSS. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18. Skuteczność aripiprazolu, w porównaniu do innych leków wykorzystywanych w leczeniu zaburzeń tikowych, w zakresie obniżania intensywności objawów mierzonych przy wykorzystaniu skali YGTSS

Interwencja	Komparator	Liczba badań RCT	Czas leczenia	Populacja interwencji (N)	Populacja komparatora (N)	Standaryzowana różnica średnich (SMD) [95% CI:]
Aripiprazol	Haloperidol	6	8 tygodni	221	212	0,10 (-0,14; 0,34)
	Risperidon	1	8 tygodni	31	29	0,43 (-0,08; 0,94)
	Tiapryd	1	12 tygodni	98	97	-0,38 (-1,32; 0,56)
	Topiramata	1	12 tygodni	34	35	0,10 (-0,37; 0,58)

Źródło: Wang 2017



Rycina 1. Wyniki analizy skuteczności aripiprazolu, w porównaniu do innych leków wykorzystywanych w leczeniu zaburzeń tikowych, w zakresie obniżania intensywności objawów mierzonych przy wykorzystaniu skali YGTSS

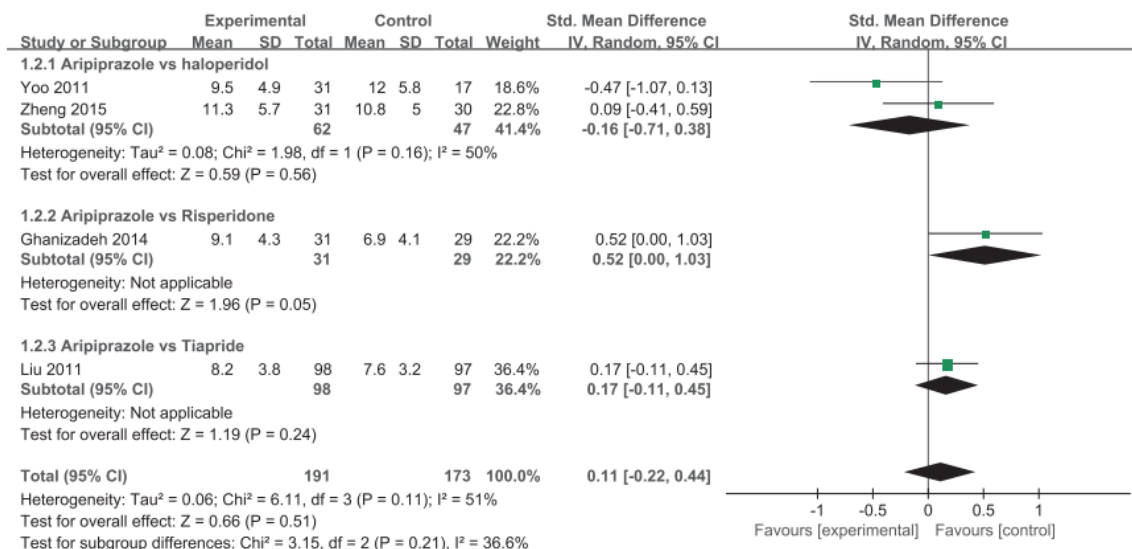
Źródło: Wang 2017

W odniesieniu do skali ang. *motor tic severity score*, odnoszącej się do intensywności tików motorycznych towarzyszących zaburzeniom tikowym, ponownie stwierdzono, że aripiprazol nie prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego w ramach tego narzędzia pomiarowego – SMD=0,11 [95%CI: (-0,22; 0,44)]. Metaanaliza wykazała także, że w porównaniu do innych substancji aripiprazol nie odznaczał się większą skutecznością w zakresie obniżania tego wyniku. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 19).

Tabela 19. Skuteczność aripiprazolu, w porównaniu do innych leków wykorzystywanych w leczeniu zaburzeń tikowych, w zakresie obniżania intensywności objawów motorycznych mierzonych przy wykorzystaniu skali *motor tic severity score*

Interwencja	Komparator	Liczba badań RCT	Czas leczenia	Populacja interwencji (N)	Populacja komparatora (N)	Standaryzowana różnica średnich (SMD) [95% CI:]
Aripiprazol	haloperidol	2	8 tygodni	62	47	-0,16 (-0,71; 0,38)
	risperidon	1	8 tygodni	31	29	0,52 (0; 1,03)
	tiapryd	1	12 tygodni	98	97	0,17 (-0,11; 0,45)

Źródło: Wang 2017



Rycina 2. Wyniki analizy skuteczności arypiprazolu, w porównaniu do innych leków wykorzystywanych w leczeniu zaburzeń tikowych, w zakresie obniżania intensywności objawów motorycznych mierzonych przy wykorzystaniu skali motor tic severity score

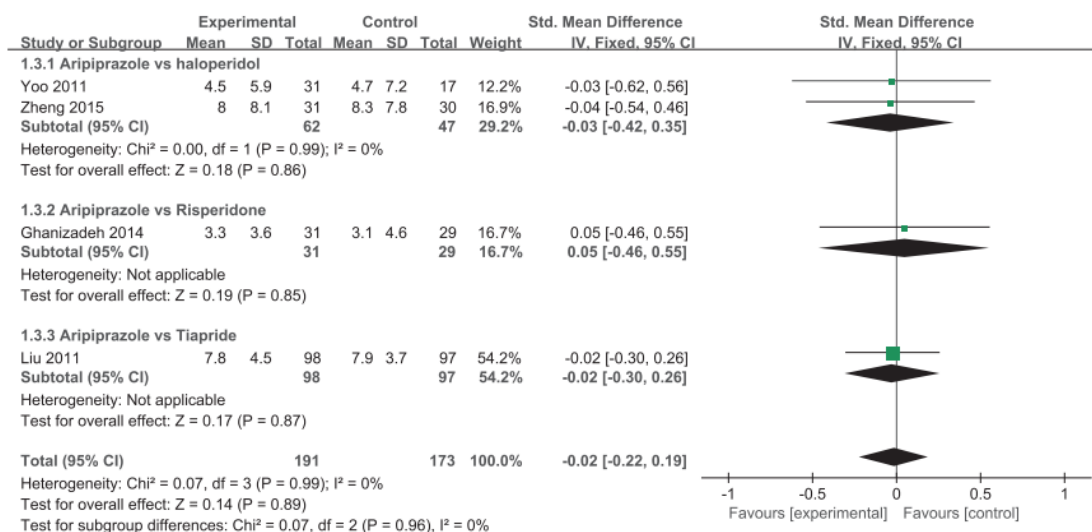
Źródło: Wang 2017

W odniesieniu do skali ang. *vocal tic severity score*, odnoszącej się do intensywności tików wokalnych towarzyszących zaburzeniom tikowym, ponownie stwierdzono, że aripiprazol nie prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego w ramach tego narzędzia – SMD=0,02 [95%CI: (-0,22; 0,19)]. Metaanaliza wykazała także, że w porównaniu do innych substancji aripiprazol nie odznaczał się większą skutecznością w zakresie obniżania tego wyniku. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 20. Skuteczność aripiprazolu, w porównaniu do innych leków wykorzystywanych w leczeniu zaburzeń tikowych, w zakresie obniżania intensywności objawów mierzonych przy wykorzystaniu skali vocal tic severity score

Interwencja	Komparator	Liczba badań RCT	Czas leczenia	Populacja interwencji (N)	Populacja komparatora (N)	Standaryzowana różnica średnich (SMD) [95% CI:]
Aripiprazol	Haloperidol	1	8 tygodni	31	30	-0,03 (-0,42; 0,35)
	Risperidon	1	8 tygodni	31	29	0,05 (-0,46; 0,55)
	Tiapryd	1	12 tygodni	98	97	-0,02 (-0,30; 0,26)

Źródło: Wang 2017



Rycina 3. Wyniki analizy skuteczności aripiprazolu, w porównaniu do innych leków wykorzystywanych w leczeniu zaburzeń tikowych, w zakresie obniżania intensywności objawów mierzonych przy wykorzystaniu skali vocal tic severity score

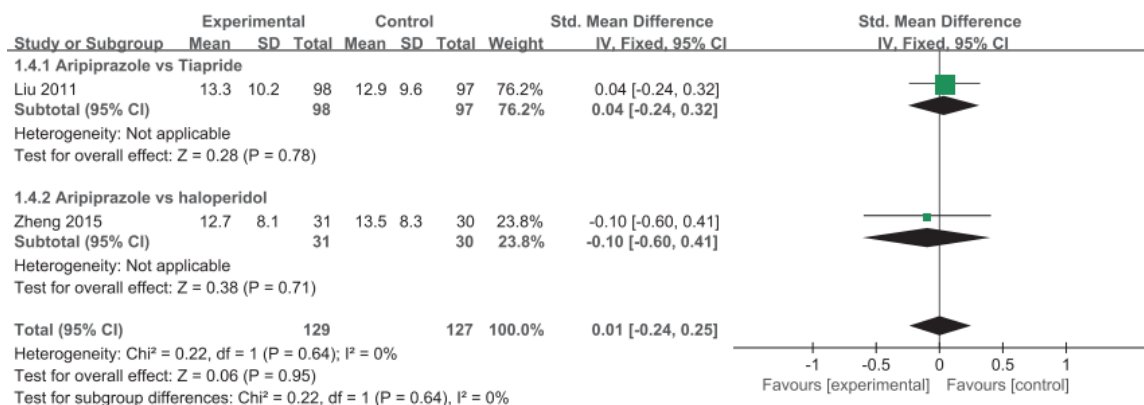
Źródło: Wang 2017

W odniesieniu do skali ang. *impairment score*, odnoszącej się do strat (materialnych, psychologicznych, motorycznych etc.) związanych z obecnością danego problemu zdrowotnego lub urazu, ponownie stwierdzono, że aripiprazol nie prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego w ramach tego narzędzia – SMD=0,01 [95%CI: (-0,24; 0,25)]. Metaanaliza wykazała także, że w porównaniu do innych substancji aripiprazol nie odznaczał się większą skutecznością. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21. Skuteczność aripiprazolu, w porównaniu do innych leków wykorzystywanych w leczeniu zaburzeń tikowych, w zakresie obniżania intensywności objawów mierzonych przy wykorzystaniu skali *impairment score*

Interwencja	Komparator	Liczba badań RCT	Czas leczenia	Populacja interwencji (N)	Populacja komparatora (N)	Standaryzowana różnica średnich (SMD) [95% CI]
Arypiprazol	Haloperidol	1	8 tygodni	31	30	-0,10 (-0,60; 0,41)
	Tiapryd	1	12 tygodni	98	97	0,04 (-0,24; 0,32)

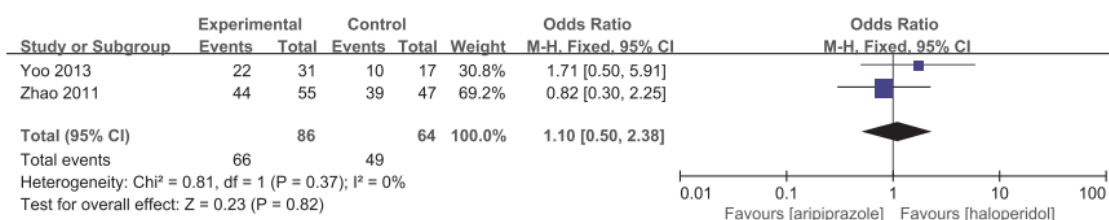
Źródło: Wang 2017



Rycina 4. Analiza skuteczności aripiprazolu, w porównaniu do innych leków wykorzystywanych w leczeniu zaburzeń tikowych, w zakresie obniżania intensywności objawów mierzonych przy wykorzystaniu skali *impairment score*

Źródło: Wang 2017

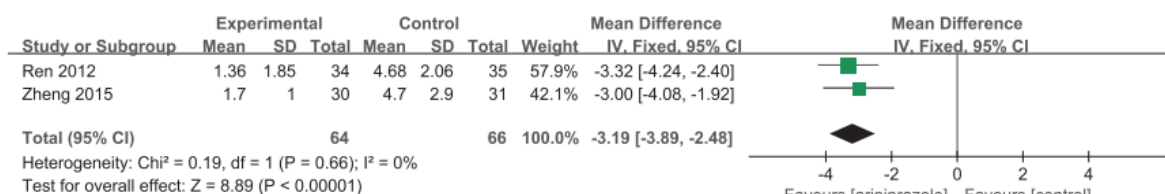
W odniesieniu do skali GCI ang. (*Clinical Global Impression*), odnoszącej się do obciążenia wynikającego z obecności danego problemu zdrowotnego, poprawy oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie, ponownie stwierdzono, że aripiprazol nie prowadzi do istotnej statystycznie zmiany prawdopodobieństwa uzyskania zmiany wyniku w ramach tego narzędzia, w porównaniu do grupy kontrolnej – OR=1,10 [95%CI: (0,50; 2,38)].



Rycina 5. Analiza skuteczności aripiprazolu, w zakresie obniżania obciążenia chorobą i ogólnej poprawy stanu zdrowia mierzonej przy wykorzystaniu skali CGI

Źródło: Wang 2017

W odniesieniu do bezpieczeństwa interwencji, autorzy Wang 2017 odnieśli się do częstości występowania senności, mierzonej przy wykorzystaniu skali TESS (ang. The Top End Sleepiness Scale). Metaanaliza dwóch badań RCT wykazała, że zastosowanie aripiprazolu wśród osób <18 r.ż., w porównaniu do innych metod leczenia, odznacza się istotnym statystycznie niższymi wynikami uzyskiwanymi w ramach skali TESS – MD=-3,19 [95%CI: (-3,19; -2,48)]. Oznacza to, że w przypadku stosowania tej substancji jest bezpieczniejsze, jeśli wziąć pod uwagę nasilenie senności podczas farmakoterapii.



Rycina 6. Analiza bezpieczeństwa aripiprazolu, w zakresie nasilenia działań nieoporzędnych w postaci senności mierzonej przy wykorzystaniu skali TESS

Skuteczność i bezpieczeństwo aripiprazolu na podstawie przeglądu systematycznego Coustals 2020

W odniesieniu do *total Yale global tic severity scale score*, autorzy publikacji Ghanizadeh 2016, autorzy wskazali, że wynik przed wdrożeniem leczenia wynosił odpowiednio 89,2 dla grupy stosującej aripiprazol codziennie oraz 93,8 dla grupy stosującej lek dwa razy w tygodniu. Zgodnie z wynikami, stosowanie aripiprazolu, zarówno w jednej jak i drugiej grupie determinuje zdecydowanie obniżenie wyniku uzyskiwanego w ramach omawianej skali. Jednakże, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między zaprezentowanymi schematami leczenia. Dokładne informacje w omawianym zakresie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22. Skuteczność aripiprazolu w zakresie obniżania wyniku zyskiwanego w ramach narzędzia Total Yale global tic severity scale score, z uwzględnieniem poszczególnych schematów dawkowania

Czas pomiaru	Średni wynik w ramach skali YGTSS		
	Grupa stosująca aripiprazol w schemacie 1 dawka/dzień	Grupa stosująca aripiprazol w schemacie 2 dawki/tydzień	p-value
Początek badania	89,6	93,8	0,72
2 tygodnie	39,5	37,8	0,8
4 tygodnie	27,1	39,2	0,31
8 tygodni	15,3	29,7	0,14

Źródło: Ghanizadeh 2016

W odniesieniu z kolei do *motor and vocal tics score*, wykazano, że na skutek leczenia ponownie dochodzi do obniżenia uzyskiwanego wyniku w ramach wskazanego narzędzia. Zarówno w przypadku aripiprazolu stosowanego w schemacie 1 dawka/dzień jak i 2 dawki/tydzień doszło do zmniejszenia uzyskiwanego w ramach omawianego narzędzia wyniku odpowiednio z 33,6 do 6,6 oraz z 31,3 do 9,7. Autorzy wskazali także, że między wskazanymi schematami dawkowania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie efektywności. Dokładne informacje w omawianym zakresie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23)

Tabela 23. Skuteczność aripiprazolu w zakresie obniżania wyniku zyskiwanego w ramach narzędzia Motor and vocal tics score, z uwzględnieniem poszczególnych schematów dawkowania

Czas pomiaru	Średni wynik w ramach motor and vocal tics score		
	Grupa stosująca aripiprazol w schemacie 1 dawka/dzień (n=20)	Grupa stosująca aripiprazol w schemacie 2 dawki/tydzień (n=16)	p-value

Początek badania	33,6	31,3	0,6
2 tygodnie	15,1	12,8	0,52
4 tygodnie	11,0	12,8	0,6
8 tygodni	6,6	9,7	0,3

Źródło: Ghanizadeh 2016

W odniesieniu do bezpieczeństwa natomiast, autorzy Ghanizadeh 2016, wskazali, że najczęściej występującym działaniem niepożądanym pozostaje senność. W ramach badania odnotowano, że wystąpiła ona u 52,6% (grupa 1 dawka/dzień) oraz u 26,7% (2 dawki/tydzień) uczestników. Dodatkowo autorzy zaznaczają także, że stosowanie aripiprazolu nie determinuje także istotnego statystycznie zwiększenia szans na wystąpienie u pacjenta zwiększonego łaknienia – OR=3 [95%CI: (0,50; 17,70)]. Tą samą zależność zauważono także w przypadku generowanego przez lek stanu spokoju/wyciszenia – OR=3,05 [95%CI: (0,71; 13,10)]. W tabeli poniżej zaprezentowano także częstość występowania najczęstszych działań nieporządných w poszczególnych grupach interwencyjnych (Tabela 24).

Tabela 24. Najczęściej występujące działania niepożądane wynikające z przyjmowania aripiprazolu

Czas pomiaru	Odsetek uczestników z danym działaniem niepożądanym	
	Grupa stosująca aripiprazol w schemacie 1 dawka/dzień (n=20)	Grupa stosująca aripiprazol w schemacie 2 dawki/tydzień (n=16)
Wzmoczony apetyt	31,6%	10,3%
Zmęczenie	10,5%	10,4%
Rozdrażnienie	10,5%	-
Ból głowy	10,5%	-
Mdłości	-	10,3%

Źródło: Ghanizadeh 2016

ZABURZENIA OBSESYJNO-KOMPULSYWNE

Skuteczność augmentacji aripiprazolem w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych na podstawie przeglądu systematycznego Coustals 2021

We włączonym do przeglądu systematycznego Coustals 2021, włączono serie przypadków Akyol 2017 w ramach której, odniesiono się do efektywności aripiprazolu, jako augmentacji leczenia SSRI połączonego z terapią behawioralno-poznawczą, w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych u dzieci i młodzieży (6-17 lat). Badanie było analizą serii przypadków, a wyniki opracowano w oparciu o przegląd kart medycznych pacjentów (n=48). Zgodnie z zapisami publikacji, poprzez zastosowanie aripiprazolu u dzieci i młodzieży dochodzi do istotnego statystycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego w ramach narzędzia CY-BOCS, checklisty wykorzystywanej do określenia obecności poszczególnych typów obsesji oraz ich nasilenia. W przypadku natomiast narzędzi CGI-S oraz CGI-I, realizacji terapii z użyciem aripiprazolu w populacji dzieci prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia wartości w ramach skali CGI-S oraz SGI-I. Kluczowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25. Wyniki uzyskiwane w ramach narzędzia CY-BOC CGI-S, CGI-I, przed i po wdrożeniu leczenia lekami z grupy SSRI wraz za augmentacją aripiprazolem

Skala	Wyniki przed wdrożeniem leczenia			Wyniki po wdrożeniu leczenia			p-value
	Średnia	SD	Zakres wyników	Średnia	SD	Zakres wyników	
CY-BOCS	33,3	7,5	14-40	11,7	9,3	1-35	<0,001
CGI-S	6,3	0,9	4-7	2,7	1,6	1-7	<0,001
CGI-I	4,3	0,6	3-5	2,2	1,1	1-5	<0,001

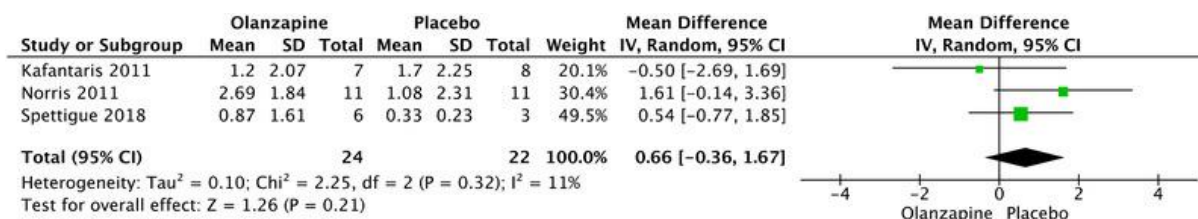
Źródło: Akyol 2017

JADŁOWSTRĘT PSYCHICZNY

Skuteczność olanzapiny w leczeniu jadłowstrętu psychicznego u młodzieży na podstawie metaanalizy Han 2022

Wpływ olanzapiny jako leczenia uzupełniającego oceniano w dwóch badaniach. Wzrost BMI wyniósł 0,66 kg/m², przy czym metaanaliza 3 badań nie wykazała istotności statystycznej – MD=0,66 (95%CI: -0,36; 1,67, p=0,21; I²=11%, p=0,32).

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 1. Wpływ olanzapiny w leczeniu uzupełniającym u młodzieży

Skuteczność olanzapiny w leczeniu jadłowstrętu psychicznego u dzieci i młodzieży na podstawie przeglądu systematycznego Pruccoli 2022

W przeglądzie systematycznym odnaleziono 13 badań dotyczących stosowania olanzapiny w leczeniu dzieci i młodzieży z jadłowstrętem psychicznym (5 badań obserwacyjnych i 8 opisów przypadków).

W nierandomizowanym badaniu otwartym Spettigue 2018, autorzy porównali 20 uczestników przyjmujących olanzapinę (grupa interwencyjna) i 10 pacjentów, którzy nie przyjmowali olanzapiny (grupa kontrolna). W grupie interwencyjnej wykazano większy przyrost masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,012). Ponadto, osoby leczone olanzapiną zgłaszały łagodne działania niepożądane takie jak: ból głowy, zaparcia, zawroty głowy, sztywność, senność i suchość jamy ustnej. 7 uczestników (ok. 32%) przerwało przyjmowanie leków z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

W badaniu prospektywnym Leggero 2010 oceniano skuteczność monoterapii olanzapiną w małych dawkach (średnia: 4,13 mg/dobę) u 13 pacjentek. Dokonano pomiaru masy ciała na początku leczenia oraz po 1 i 6 miesiącach od rozpoczętej farmakoterapii. Stwierdzono u tych pacjentek poprawę (wzrost) masy ciała, ogólnego funkcjonowania, postaw żywieniowych oraz zmniejszenie objawów lękowo-depresyjnych i nadpobudliwości. Po 6 miesiącach obserwacji, 7 pacjentek zostało sklasyfikowanych jako osoby, które odpowiedziały na leczenie (wykazano o co najmniej 50% poprawę w wynikach testu postaw wobec do jedzenia [EAT-26, ang. *Eating Attitudes Test*]). Według SIAB-EX (ustrukturyzowany kwestionariusz zaburzeń odżywiania w jadłowstręcie psychicznym i bulimii, ang. *Structured Inventory for Anorexic and Bulimic Eating Disorders*) nadpobudliwość była jedyną miarą, która znacząco poprawiła się u osób, które odpowiedziały na leczenie.

W badaniu kliniczno-kontrolnym Pruccoli 2022 oceniano skuteczność i tolerancję stosowania w niskich dawkach olanzapiny w ramach multikomponentowego programu szpitalnego dla młodzieży z jadłowstrętem psychicznym. W ww. badaniu porównywano 3 grupy chorych z jadłowstrętem psychicznym – grupa I, otrzymująca niską dawkę olanzapiny; grupa II przyjmująca pełną dawkę olanzapiny; grupa III, która nie przyjmowała leków przeciwpsychotycznych. Do oceny psychopatologii pacjentów przeprowadzono wywiad za pomocą kwestionariuszy, zarówno przy przyjęciu, jak i przy wypisie ze szpitala. W grupie I (niska dawka olanzapiny) oraz grupie III zgłaszano lepsze wyniki w zakresie leczenia objawów depresji w porównaniu do grupy II, otrzymującej pełną dawkę olanzapiny. Leczenie olanzapiną było dobrze tolerowane u 86,4% pacjentów stosujących niską lub pełną dawkę. Działania niepożądane w pozostałej populacji obejmowały: łagodne podwyższenie poziomu cholesterolu całkowitego lub transaminaz, senność, obniżenie ciśnienia krwi i wydłużenie odstępu PR.

W retrospektywnym badaniu Norris 2011 porównano zastosowane leczenie na próbie dorastających kobiet chorych na jadłowstręt psychiczny leczonych olanzapiną z dopasowaną kohortą, która nie otrzymywała olanzapiny ani żadnego leku przeciwpsychotycznego drugiej generacji. U pacjentek leczonych olanzapiną wykazano większe objawy psychopatologii. Tempo przyrostu masy ciała nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. W badaniu nie można było ocenić wpływu zastosowania leków na funkcje poznawcze związane z zaburzeniami odżywiania, ze względu na obecność wielu czynników zakłócających. Skutki uboczne leczenia olanzapiną obejmowały sedację i dyslipidemię u 56% pacjentek.

Autorzy retrospektywnego badania Rossi 2017 oceniali skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych (haloperidol, olanzapina lub risperidon) u 19 osób z jadłowstrętem psychicznym, którzy zostali pierwszy raz skierowani do specjalistycznego oddziału psychiatrycznego. Leki przeciwdepresyjne stanowiły 75,7% recept, a leki przeciwpsychotyczne 21,6%. 4 pacjentów było leczonych haloperidolem, 3 olanzapiną oraz 1 risperidonem. Na podstawie oceny CGI (skali ogólnego wrażenia klinicznego, mierzącej ciężkość obecnych objawów, ang. *Clinical Global Impression – Severity of Illness*) wynika, że 75% pacjentów

leczonych lekami przeciwpsychotycznymi wykazało poprawę w zakresie zachowań żywieniowych i stanu psychicznego oraz wzrost BMI (N=7/8 pacjentów). Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym była senność.

W badaniu Dennis 2006 opisano działania niepożądane i zmiany psychopatologiczne u 5 dorastających kobiet chorych na jądłowstręt psychiczny, które leczone były olanzapiną. Wzrost masy ciała udokumentowano u 2 dziewcząt. 4 pacjentki zgłosiły zmniejszenie uczucia lęku, natomiast 2 pacjentki zgłaszały zwiększoną sedację.

Autorzy badania (seria przypadków) Boachie 2002 wskazali na redukcję lęku, poprawę snu i przyrost masy ciała bez skutków ubocznych w przypadku zastosowania olanzapiny jako leczenia wspomagającego u 4 kobiet z jądłowstrętem psychicznym, przebywające w szpitalu pediatrycznym.

W Mehler 2001 stwierdzono zarówno redukcję myśli urojeniowych i problemów związanych z wagą, jak i przyrost masy ciała u 5 nastolatków z przewlekłym jądłowstrętem psychicznym, które otrzymywały olanzapinę. W badaniu nie zgłoszono żadnych istotnych skutków ubocznych, przy czym u jednej z pacjentek wystąpił epizod objadania się z powodu zwiększonego apetytu.

W Ercan 2003 opisano przypadek 15-letniego nastolatka z jądłowstrętem psychicznym, który wymagał przyjęcia na oddział intensywnej terapii z powodu znacznej utraty masy ciała i pobudzenia. Po zastosowaniu olanzapiny podczas 16-tygodniowego pobytu w szpitalu na oddziale intensywnej terapii, nastąpiła remisja objawów psychicznych (takich jak drażliwość, kompulsywne myśli o masie ciała, jedzeniu i aktywności fizycznej). Nie wymieniono w badaniu skutków ubocznych.

Autorzy La Via 2000 opisali przypadek 15-letniej nastolatki z 5-letnią historią anoreksji bulimicznej, która przyjmowała olanzapinę. W trakcie hospitalizacji zaobserwowano zmniejszenie lęku i pobudzenia oraz znaczny przyrost masy ciała. Lek był dobrze tolerowany i udokumentowano jedynie łagodną sedację.

W opisie przypadku Duvvuri 2012 analizowano przywrócenie zróżnicowanej masy ciała u bliźniąt jednojajowych z jądłowstrętem psychicznym, leczonych olanzapiną (bliźniak B) lub fluoksetyną (bliźniak A). Dodatkowo bliźniaczki uczestniczyły w tych samych sesjach terapii rodzinnej. W ciągu 9 miesięcy obserwacji zmniejszyły się zachowania związane z zaburzeniami odżywiania. Bliźniaczka B (leczona olanzapiną) zaczęła odczuwać głód podczas posiłków, odzyskała swój normalny sposób odżywiania się a także znacząco przywróciła masę ciała na poziomie 99,9% IBW (wskaźnik idealnej masy ciała, ang. *ideal body weight*), podczas gdy bliźniaczka A (leczona fluoksetyną) nie osiągnęła masy ciała na poziomie 84,4% IBW.

W Ayyildiz 2015 opisano przypadek 17-letniego mężczyzny z jądłowstrętem psychicznym, u którego po dwóch dniach leczenia małą dawką olanzapiny wystąpił złośliwy zespół neuroleptyczny (gorączka do 40°C, leukocytoza, podwyższony poziom kinazy kreatynowej i wahania stanu psychicznego). Pomimo odstawienia leku, po 30 dniach rozwinął się ponownie złośliwy zespół neuroleptyczny.

W Tateno 2008 opisano przypadek 17-letniej kobiety z roczną historią jądłowstrętu psychicznego. Po początkowej odmowie, pacjentka zgodziła się rozpocząć leczenie olanzapiną w małych dawkach. Po około 6 tygodniach zaobserwowano przyrost masy ciała bez wystąpienia skutków ubocznych, a po 5 miesiącach waga pacjentki osiągnęła normę.

Tabela 26. Podsumowanie wyników włączonych do przeglądu badań Pruccoli 2022

Subpopulacja	Badania naukowe	Podsumowanie wyników
Dziewczęta	10 badań: 1 badanie prospektywne, 1 badanie retrospektywne, 3 serie przypadków, 5 opisów przypadków	<ul style="list-style-type: none"> przyrost masy ciała (9/10), przywrócenie wagi (1/10) brak poprawy w zakresie psychopatologii (1/10); ustąpienie objawów psychicznych: drażliwość (2/10), niepokój (3/10), pobudzenie (3/10), kompulsywne myśli o wadze, jedzeniu i aktywności fizycznej (6/10) nadmierna sedacja (1/10); łagodna sedacja (3/10); podwyższenie profilu lipidowego na czczo; podwyższone próby wątrobowe (2/10); swędzenie (1/10); brak zgłoszonych działań niepożądanych (6/10)
Chłopcy	1 opis przypadku	<ul style="list-style-type: none"> brak poprawy wagi ciała brak poprawy w psychopatologii złośliwy zespół neuroleptyczny po 48 godzinach po pierwszym podaniu
Dzieci <14 lat	2 opisy przypadków/seria	<ul style="list-style-type: none"> przyrost masy ciała (1/2); waga przywrócona (1/2) nie zgłoszono niepożądanych reakcji na lek redukcja nieprawidłowych nawyków żywieniowych i kompulsji (2/2); poprawa w zakresie lęku i pobudzenia (1/2); poprawa snu (1/2)

Młodzież ≥14 lat	5 opisów przypadków	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja nieprawidłowych nawyków żywieniowych (2/5); niepokój i pobudzenie (1/5); drażliwość, kompulsywne myśli o masie ciała i aktywności fizycznej (1/5), brak poprawy (1/5) • przyrost masy ciała (4/5); brak poprawy (1/5) • nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych (3/5); łagodna sedacja (1/5); złośliwy zespół neuroleptyczny (1/5)
------------------	---------------------	---

8.2.2. Opis oraz wyniki badań pierwotnych

Tabela 27. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EUCTR 2019⁷⁷ <u>Źródło finansowania:</u> Institut de Recherches Internationales Servier <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne. Populację do badania pozyskano z 8 krajów europejskich (Ukraina, Bułgaria, Finlandia, Węgry, Polska, Rumunia, Rosja, Serbia) oraz zbiorczo z krajów południowej Afryki. Badanie było realizowane przez okres od 02.2016 do 10.2021.</p> <p><u>Cel:</u> wykazanie krótkotrwałej skuteczności co najmniej jednej z dwóch dawek agomelatyny, w porównaniu do placebo po 10 tygodniach leczenia dzieci (w wieku od 7 do poniżej 12 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do poniżej 18 lat) cierpiących na umiarkowane lub ciężkie zaburzenia depresyjne, zgodnie ze skalą CDRS-R (ang. <i>Children Depression Rating Scale – Revised</i>).</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplikacja leku opierała się na porannym wypiciu 2,5 ml roztworu placebo oraz przyjęciu 1 tabletki (10 mg) agomelatyny na wieczór przed zaśnięciem. Pacjenci, u których było to dostateczne kontynuowali przyjmowanie tego schematu. U pacjentów z brakiem odpowiedzi możliwe było zwiększenie objętości placebo do 5 ml. • Aplikacja leku opierała się na porannym wypiciu 2,5 ml roztworu placebo oraz przyjęciu 1 tabletki (25 mg) agomelatyny na wieczór przed zaśnięciem. Pacjenci, u których było to dostateczne kontynuowali przyjmowanie tego schematu. U pacjentów z brakiem odpowiedzi 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby między 7 a 18 r.ż. • spełnione kryteria diagnostyczne poważnych zaburzeń depresyjnych zgodnie z DSM-IV-TR; • potwierdzone przypadki pojedynczych lub nawracających epizodów depresyjnych; • uzyskanie wyniku ≥4 w ramach skali CGI-S (ang. Clinical Global Impression of Severity); • uzyskanie wyniku ≥45 w ramach skali CDRS-R (ang. Children's Depression Rating Scale–Revised). <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze stwierdzonym zespołem Gilbert'a; • pacjenci, u których stwierdzono prawidłową wagę ale istnieje podejrzenie zaburzeń wydzielania enzymów wątrobowych; • obecność stanów zdrowotnych uniemożliwiających udział w badaniu. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=400 pacjentów (150 M, 250 K) w wieku od 7-18 lat.</p> <p><u>Z podziałem na interwencje:</u> N=102 pacjentów z grupy interwencyjnej przyjmującej 10 mg agomelatyny; N=95 pacjentów z grupy interwencyjnej przyjmującej 25mg agomelatyny; N=103 pacjentów z grupy kontrolnej przyjmującej 10 mg placebo; N=100 pacjentów z grupy kontrolnej przyjmującej 10 mg placebo + roztwór fluoksetyny;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> – wynik w ramach skali CDRS-R (ang. Children's Depression Rating Scale–Revised). • Ocena bezpieczeństwa.

⁷⁷ EUCTR2015-002181-23-HU. (2015). Efficacy and safety of 2 doses of agomelatine (10mg, 25mg) given orally in children (from 7 to less than 12 years) and adolescents (from 12 to less than 18 years) with moderate to severe Major Depressive Disorder. Pozyskano z: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01798579/full>, dostęp z 25.04.2024

	<p>możliwe było zwiększenie objętości placebo do 5 ml.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fluoksetyna - aplikacja opierała się na porannym wypiciu 2,5 ml roztworu fluoksetyny oraz przyjęciu 1 tabletki (10 mg) placebo na wieczór przed zaśnięciem. Pacjenci, u których było to dostateczne kontynuowali przyjmowanie tego schematu. U pacjentów z brakiem odpowiedzi możliwe było zwiększenie objętości roztworu do 5 ml. Placebo - aplikacja opierała się na porannym wypiciu 2,5 ml roztworu placebo oraz przyjęciu 1 tabletki (10 mg) placebo na wieczór przed zaśnięciem. Pacjenci, u których było to dostateczne kontynuowali przyjmowanie tego schematu. U pacjentów z brakiem odpowiedzi możliwe było zwiększenie objętości placebo do 5 ml. <p><u>Okres obserwacji:</u> rekrutacja do badania rozpoczęła się 23.02.2016 r. Czas obserwacji obejmował 21 miesięcy. Badanie zakończyło się publikacją finalnych wyników 27.10.2021 r.</p>		
<p>Straw 2015⁷⁸ <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne 3 fazy. Badanie zostało przeprowadzone w 32 klinikach psychiatrycznych znajdujących się na terytorium USA, Meksyku oraz południowej Afryki. Badanie było realizowane przez okres od 06.2011 do 06.2013</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności, bezpieczeństwa i akceptowalności leczenia dzieci i młodzieży, z ogólnymi zaburzeniami lękowymi, z użyciem duloksetyny.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> duloksetyna podawana 1 raz dziennie w elastycznym dawkowaniu (30-120 mg/dzień) przez okres 10 tygodni w fazie doraźnego leczenia, oraz w dawce 30 mg, 60 mg, 90 mg lub 120 mg/dzień w fazie 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> osoby między 7 a 17 r.ż. spełnione kryteria diagnostyczne uogólnionych zaburzeń lękowych zgodnie z DSM-IV-TR; spełnione kryteria diagnostyczne uogólnionych zaburzeń lękowych zgodnie z MINI-Kid (ang. Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents); uzyskanie wyniku ≥ 15, podczas dwóch wizyt kontrolnych, w ramach narzędzia PARS (ang. Pediatric Anxiety Rating Scale); obecność ≥ 4 objawów charakterystycznych dla zaburzeń lękowych określonych w ramach checklisty PARS, podczas dwóch wizyt kontrolnych; uzyskanie wyniku ≥ 4 w ramach skali CGI-S (Clinical Global 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> całkowity wynik w ramach skali PARS; wynik w ramach skali PARS, odnoszącego się wyłącznie do zaburzeń lękowych; wynik w ramach skali CGI-S; wynik w ramach skali CGAS (ang. Children's Global Assessment Scale); szacunkowe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (określane jako 50% poprawa w ramach skali PARS dla uogólnionych zaburzeń lękowych); szacunkowe prawdopodobieństwo remisji (określane jako uzyskanie wyniku CGI-S≤ 2);

⁷⁸ Strawn J.R., Prakash A., Zhang Q. et al. (2015). A Randomized, Placebo-Controlled Study of Duloxetine for the Treatment of Children and Adolescents With Generalized Anxiety Disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.54(4):283-9

	<p>przedłużonego leczenia przez okres 18 tygodni.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo. <p><u>Okres obserwacji:</u> w ramach badania wydzielono okres zbierania i randomizacji pacjentów wynoszący 2-4 tygodni, 10 tygodni leczenia zużyciem duloksetyny, 18 tygodni fazy przedłużonego leczenia oraz fazę końcową trwająca 2 tygodnie.</p>	<p>Impression of Severit), podczas dwóch wizyt kontrolnych,</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność znaczących dysfunkcji społecznych, szkolnych i/lub rodzinnych, wykazanych na drodze uzyskania wyniku ≤ 60, podczas dwóch wizyt kontrolnych, w ramach narzędzia CGAS (ang. Children's Global Assessment Scale). <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze stwierdzonym stanem zdrowotnym uniemożliwiającym wzięcie udziału w badaniu; • pacjenci, u których podczas badania fizykalnego, laboratoryjnego czy elektrokardiograficznego stwierdzono przeciwwskazania do realizacji interwencji; • obecność u pacjenta innych stanów zdrowotnych determinujących brak możliwości wzięcia udziału w badaniu: zaburzenia depresyjne, historia zaburzeń dwubiegunowych, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia odżywiania, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zespół stresu pourazowego, zespół lęku napadowego; • pacjenci z historią nauzywania substancji psychoaktywnych, wymagające leczenia farmakologicznego, obecne ryzyko samobójstwa; • masa ciała $< 20\text{kg}$; • kobiety w ciąży. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=272 pacjentów (127 M, 145 K) w wieku od 7-18 lat, średnia masa ciała: 22,3 kg.</p> <p><u>Z podziałem na interwencje:</u> N=135 pacjentów w grupie interwencyjnej przyjmującej duloksetynę; N=133 pacjentów z grupy badanej przyjmującej placebo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - szacunkowe prawdopodobieństwo remisji (określane jako uzyskanie wyniku PARS dla uogólnionych zaburzeń lękowych ≤ 8); - funkcjonalna remisja (uzyskanie wyniku CGAS > 70) • Ocena bezpieczeństwa.
<p>Ghanizadeh 2014⁷⁹</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>RCT z podwójnie ślełą próbą, trwające 8 tygodni. Do badania rekrutowano uczestników z klinik psychiatrii dziecięcej stowarzyszonych z Uniwersytem Medycznym Shiraz w Iranie.</p> <p><u>Cel:</u> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu i risperidonu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami tikowymi.</p> <p><u>Interwencja:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci i młodzież z pierwotnym rozpoznaniem tików zgodnie z DSM-IV, • uzyskanie wyniku w skali YGTSS wynik > 21. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia nastroju, • objawy psychiatryczne, • zaburzenia rozwoju, 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - wynik podskali <i>Total Tic</i> w YGTSS (m.in. ciężkość tików głosowych i motorycznych).</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - wynik YGTSS; - odpowiedź na leczenie, definiowane jako zmniejszenie objawów tików o co najmniej 35% w skali YGTSS; - jakość życia dzieci (zgłaszana przez rodziców), mierzona za</p>

⁷⁹ Ghanizadeh A., Haghghi A. (2014). Aripiprazole versus risperidone for treating children and adolescents with tic disorder: a randomized double blind clinical trial. Child Psychiatry Hum. Dev. 45(5): 596-603

	<ul style="list-style-type: none"> I grupa otrzymywała aripiprazol w dawce początkowej 1,25 mg/dobę, którą można było zwiększać do 10 mg/dobę w ciągu 2 tygodni. Maksymalna dawka aripiprazolu dla dzieci o masie ciała <40 kg wynosiła do 10 mg/dobę i do 15 mg/dobę dla dzieci o masie ciała >40 kg); II grupa otrzymywała risperidon w dawce początkowej 0,25 mg. Dawkę risperidonu zwiększano co 4 dni. U dzieci o masie ciała od 10-40 kg dawkę risperidonu można było zwiększać do 2 mg/dobę przez pierwsze 2 tygodnie. Maksymalna dawka dla dzieci >40 kg wynosiła do 3 mg/dobę. 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia związane z substancjami psychoaktywnymi, ciężkie, niekontrolowane schorzenia ogólne (tj. problemy neurologiczne, cukrzyca, padaczka, płasawica Huntingtona), zgłaszane problemy kardiologiczne, kliniczne upośledzenie umysłowe. <p>Pacjenci nie mogli przyjmować leku w ciągu ostatnich 2 tygodni przed włączeniem do badania. Jeżeli jednak jakkolwiek pacjent przyjmował jakkolwiek lek jednocześnie w ciągu ostatnich 2 tygodni przed przystąpieniem do badania, dawkowanie nie uległo istotnej zmianie w trakcie badania ani na 2 tygodnie przed przystąpieniem do tego badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej aripiprazol lub risperidon w stosunku 1:1 przy użyciu kodu wygenerowanego komputerowo.</p> <p>N=60 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń tikowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 31 pacjentów w grupie otrzymującej aripiprazol; średni wiek 11,12 lat (SD±3,3) (24 M, 7 K); 29 pacjentów w grupie otrzymującej risperidon; średni wiek 10,22 lat (SD±2,3); (25 M, 4 K). 	<p>pomocą perskiego pediatrycznego inwentarzu jakości życia wersji 4.0 (większy wynik oznaczał lepszą jakość życia);</p> <p>- działania niepożądane.</p>
--	--	---	--

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dzieci i młodzieży z poważnymi zaburzeniami depresyjnymi EUCTR 2019

W ramach badania RCT EUCTS 2019, autorzy odnieśli się do wpływu stosowania agomelatyny w dawce 10 mg oraz 25 mg, w zakresie leczenia poważnych zaburzeń depresyjnych w populacji dzieci (w wieku od 7 do 11 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat). W celu określenia efektywności interwencji odniesiono się do zmiany uzyskiwanego przez pacjentów wyniku w ramach skali CDRS-R (ang. Children's Depression Rating Scale–Revised), determinującej obecny kierunek depresji (remisja/progresja). Zgodnie z zaprezentowanymi poniżej informacjami (Tabela 28), wykazano, że największym potencjałem w zakresie obniżania wyniku CDRS-R odznacza się agomelatyna w dawce 25 mg (spadek wyniku średnio o 22,5 pkt.). W odniesieniu do agomelatyny w dawce 10 mg, determinowało to obniżenie wyniku średnio o 20,9 pkt, co jest lepszym wynikiem niż w grupie stosującej placebo (spadek o 19,7 pkt.), ale gorszym niż grupa stosująca połączenie fluoksetyny z placebo (spadek średnio o 21,7 pkt.).

Podobną sytuację można zauważyć w przypadku wydzielenia wyników dla nastolatków, gdzie największym wpływem na wyniki w ramach skali CDRS-R ma agomelatyna w dawce 25 mg (spadek średnio o 23,8 pkt.), a lek ten w dawce 10 mg jest lepszy od placebo (spadek średnio o: 21,1 pkt. vs. 19,8 pkt.), ale gorszy od połączenia fluoksetyny z placebo (spadek średnio o 22,0 pkt.).

W przypadku populacji dzieci z kolei agomelatyna w dawce 10 mg (spadek średnio o 20 pkt.) okazała się przynosić lepsze efekty w zakresie redukcji wyniku CDRS-R niż placebo (19,0 pkt.) ale gorsze niż połączenie fluoksetyny z placebo (spadek średnio o 20,7 pkt.). Najślabszym wpływem na wyniki omawianego narzędzia wśród dzieci miała agomelatyna w dawce 25 mg. W takiej dawce lek nie przewyższał swoim działaniem żadnego z komparatorów ani drugiej interwencji (spadek średnio o 17,1 pkt.).

W ramach omawianego badania RCT, autorzy nie dokonali analizy statystycznej, przez co nie jest możliwe wskazanie czy wskazane w publikacji interwencje istotnie statystycznie przewyższają placebo.

Tabela 28. Skuteczność agomelatyny, w dawce 10 oraz 25 mg, w zakresie zmiany uzyskiwanych wyników w ramach narzędzia CDRS-R, z uwzględnieniem wieku uczestników

Interwencja	Średnia arytmetyczna zmiany wyniku CDRS-R (odchylenie standardowe)		
	Populacja ogólna (7-17 r.ż.)	Nastolatki (12-17 r.ż.)	Dzieci (7-11 r.ż.)
Agomelatyna 10 mg	-20,9 (14,0) (N=102)	-21,1 (14,1) (N=81)	-20,0 (13,9) (N=21)
Agomelatyna 25 mg	-22,5 (15,2) (N=94)	-23,8 (15,4) (N=75)	-17,1 (13,3) (N=19)
Placebo	-19,7 (14,4) (N=101)	-19,8 (13,4) (N=81)	-19,0 (18,3) (N=21)
Fluoksetyna + Placebo	-21,7 (14,1) (N=99)	-22,0 (14,2) (N=80)	-20,7 (14,4) (N=19)

Źródło: EUCTR 2019

W ramach omawianej publikacji odniesiono się także do występujących w trakcie badania poważnych zdarzeń niepożądanych w związku ze stosowaniem agomelatyny wśród dzieci i młodzieży. Zgodnie z wynikami badania, poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły jedynie u 6 osób (5 nastolatków; 1 dziecko) przyjmujących agomelatynę 10 mg oraz u 3 osób (2 nastolatków; 1 dziecko) przyjmujących agomelatynę 25 mg. Omawiane zdarzenia obejmowały: zatrucie alkoholowe, plamicę Schönleina-Henocha, omdlenia, jądłowstręt psychiczny, samookaleczenie, odrę, mononukleozę zakaźną, niedoczynność tarczycy, pojawienie się wola, próby samobójcze, świadome przedawkowanie, zmniejszenie liczby neutrofilów oraz senność. Warto natomiast nadmienić, że zdarzenia te występowały jedynie w pojedynczych, sporadycznych przypadkach.

W ramach analizy bezpieczeństwa odniesiono się także do występowania zdarzeń niepożądanych o łagodny bądź umiarkowanym charakterze. Zdarzenia te w ramach omawianego badania klinicznego, występowały stosunkowo częściej niż poważne zdarzenia niepożądane. W przypadku agomelatyny w dawce 10 mg zdarzenia te wystąpiły u 59,8% pacjentów (50 nastolatków oraz 11 dzieci). Natomiast wśród osób stosujących agomelatynę w dawce 25 mg wystąpiły u 62,7% pacjentów (47 nastolatków oraz 12 dzieci). Omawiane zdarzenia obejmowały m.in.: zmęczenie, zwiększone pragnienie, zwiększone stężenie hormonów stymulujących tarczycę, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny, bóle głowy, zawroty głowy, bóle podbrzusza, rozwolnienie, suchość w ustach, nudności, zmiany skórne i podskórne, hiperprolaktynemii, osłabienie siły mięśni, zwiększenie apetytu. Omawiane zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko – od pojedynczych sporadycznych do kilkunastu przypadków w danej grupie badanej.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa duloksetyny w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami lękowymi Straw 2015

Leczenia uogólnionych zaburzeń lękowych, wśród dzieci i młodzieży między 7 a 18 r.ż., z użyciem duloksetyny przez okres 10 tygodni jest skuteczne. W ramach analizy wyników badania RCT wykazano, że zaproponowana substancja w dawce 30-120 mg/dziennie, w porównaniu do placebo, przez wskazany okres czasu determinuje istotne statystycznie obniżenie wyniku uzyskiwanego w ramach skali PARS, w zakresie nasilenia uogólnionych zaburzeń lękowych, średnio o 9,7 pkt. W przypadku placebo uzyskano redukcję o 7,1 pkt. Wskazana różnica była istotna statystycznie.

W odniesieniu natomiast do poszczególnych grup wiekowych, u osób między 7 a 11 rokiem życia wynik ten obniżył się o 9,3 pkt., a w przypadku młodzieży między 12 a 17 r.ż. o 8,4 pkt. W przypadku placebo uzyskano redukcje wyniku odpowiednio o 6,0 oraz 6,9 pkt. Biorąc natomiast pod uwagę płeć pacjentów, wykazano, że zarówno w przypadku chłopców jak i dziewczynek, wynik uzyskiwany w ramach tej skali był mniejszy o 8,8 pkt., jednak istotność statystyczną uzyskano wyłącznie w przypadku chłopców. Ostatecznie doszło także do obniżenia ogólnego wyniku w ramach skali PARS o 9,2 pkt., i była to istotnie statystycznie większa redukcja niż w przypadku placebo (obniżenie wyniku o 6,4 pkt.).

Biorąc z kolei pod uwagę skalę CGI-S, wykazano niewielki spadek w wartości uzyskiwanego wyniku w ramach tego narzędzia. Po zrealizowaniu interwencji, wynik spadł o 1,9 punktu, a w placebo o 1,4 pkt. Ponownie przewaga interwencji nad placebo była istotna statystycznie.

W odniesieniu z kolei do skali CGAS, skali określającej ogólną funkcjonalność pacjenta do 18 r.ż. z zaburzeniami psychicznymi, zastosowanie duloksetyny doprowadziło do ogólnej poprawy uzyskiwanego wyniku, w porównaniu do placebo. Wyniki w ramach tej skali wzrosły średnio o 17,1 punktu.

W ramach badania RCT odniesiono się także do kwestii szacunkowego prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie. Wynik pozytywny został określony jako co najmniej 50% poprawę w ramach skali PARS. Na skutek interwencji, pożądany efekt uzyskano w przypadku 59% pacjentów stosujących duloksetynę. W przypadku grupy kontrolnej, wynik ten uzyskano jedynie wśród 42% pacjentów. Uzyskana większa skuteczność interwencji była wynikiem istotnym statystycznie.

Biorąc pod uwagę szacunkowe prawdopodobieństwo remisji, określanego jako uzyskanie wyniku w ramach skali CGI-S \leq 2, pożądany wynik uzyskano w przypadku 54% pacjentów stosujących duloksetynę. W grupie kontrolnej z kolei, uzyskanie takiego wyniku stwierdzono wyłącznie wśród 35% pacjentów. Jeśli jednak w ramach omawianego punktu końcowego, za pożądany wynik przyjmie się kryterium wyniku PARS dla uogólnionych zaburzeń lękowych \leq 8, omawiany skutek zostanie zaobserwowany wśród 50% pacjentów stosujących duloksetynę oraz u 34% pacjentów z grupy kontrolnej. Stwierdzono w tym przypadku przewagę interwencji nad placebo, i była ona istotna statystycznie.

Ostatecznie, w zakresie punktu końcowego w postaci remisji funkcjonalnej (określaj jako zwiększenie funkcjonalności pacjenta na skutek interwencji, mierzonej w ramach skali CGAS $>$ 70), opisywany wynik został zaobserwowany wśród 37% pacjentów stosujących duloksetynę oraz u 24% pacjentów stosujących placebo. Uzyskana większa skuteczność interwencji była wynikiem istotnym statystycznie.

Wszystkie z kluczowe wyniki zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29. Skuteczność duloksetyny w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych po 10 tygodniach leczenia doraźnego

Punkt końcowy	Duloksetyna 30-120 mg/dzień (średnia zmiana wyniku) N=135	Placebo (średnia zmiana wyniku) N=133	p-value
Wynik w ramach skali PARS, odnoszącego się wyłącznie do zaburzeń lękowych ^a (pacjenci ogółem)	-9,7	-7,1	\leq 0,001
Wynik w ramach skali PARS, odnoszącego się wyłącznie do zaburzeń lękowych ^a (7-11 lat) ^b	-9,3	-6,0	\leq 0,01
Wynik w ramach skali PARS, odnoszącego się wyłącznie do zaburzeń lękowych ^a (12-17 lat) ^c	-8,4	-6,9	-
Wynik w ramach skali PARS, odnoszącego się wyłącznie do zaburzeń lękowych ^a (chłopcy) ^e	-8,8	-5,8	\leq 0,01
Wynik w ramach skali PARS, odnoszącego się wyłącznie do zaburzeń lękowych ^a (dziewczynki) ^d	-8,8	-7,0	-
Całkowity wynik w ramach skali PARS (pacjenci ogółem)	-9,2	-6,4	\leq 0,001
Wynik w ramach skali CGI-S	-1,9	-1,4	\leq 0,001
Wynik w ramach skali CGAS	17,1	12,2	\leq 0,01
% pacjentów u których uzyskano oczekiwany wynik			
Szacunkowe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (określane jako 50% poprawa w ramach skali PARS dla uogólnionych zaburzeń lękowych)	59%	42%	\leq 0,05
Szacunkowe prawdopodobieństwo remisji (określane jako uzyskanie wyniku CGI-S \leq 2)	54%	35%	\leq 0,01

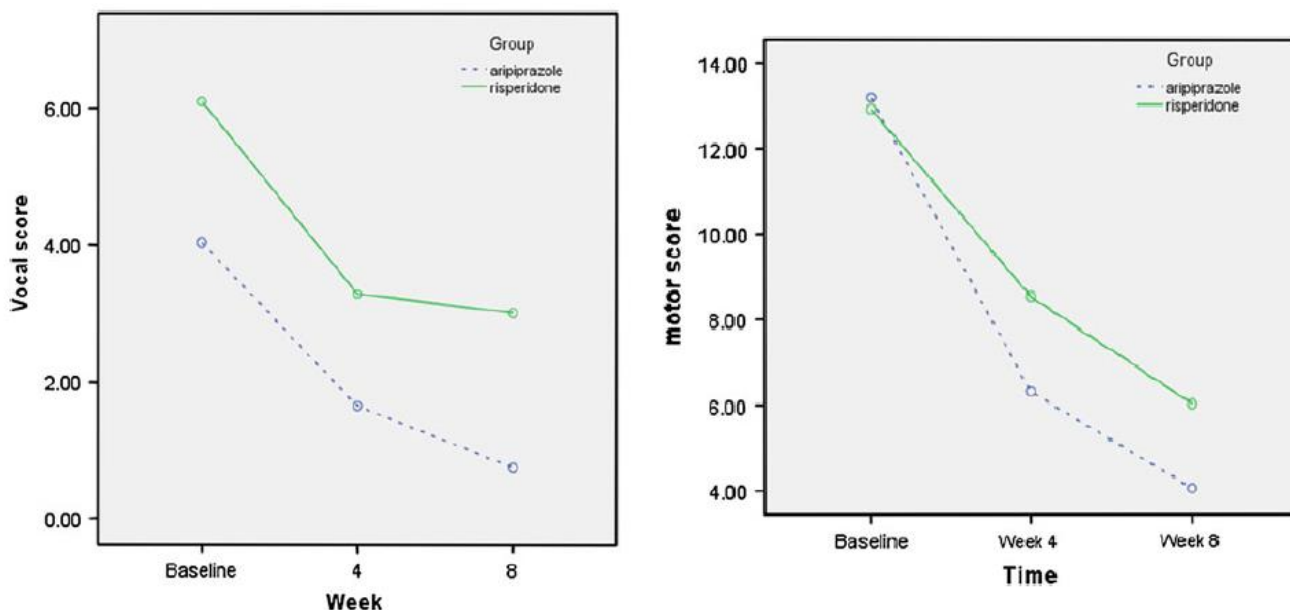
Szacunkowe prawdopodobieństwo remisji (określane jako uzyskanie wyniku PARS dla uogólnionych zaburzeń lękowych ≤ 8)	50%	34%	$\leq 0,05$
Funkcjonalna remisja (uzyskanie wyniku CGAS > 70)	37%	24%	$\leq 0,05$
A - Ocena nasilenia choroby dla symptomów uogólnionego zaburzeń lękowych zgodnie z checklistą objawów PARS B – 62 pacjentów w grupie interwencyjnej i 65 w grupie placebo C – 73 pacjentów w grupie interwencyjnej i 68 w grupie placebo D – 70 pacjentów w grupie interwencyjnej i 73 w grupie placebo E – 65 pacjentów w grupie interwencyjnej i 60 w grupie placebo F - Ocena nasilenia choroby dla wszystkich objawów uwzględnionych w ramach checklisty PARS			

Źródło: Straw 2015

Dodatkowo, w ramach badania autorzy zauważyli, że w grupie interwencyjnej (duloksetyna) istotnie statystycznie ($p \leq 0,05$) częściej występowało przynajmniej jedno z działań niepożądanych (78,5% pacjentów) niż miało miejsce w grupie kontrolnej (65,7% pacjentów). Do działań niepożądanych w tym przypadku należały: nudności, wymioty, zmniejszenie łaknienia, ból obszaru nosogardzieli, zawroty głowy, kaszel oraz kołatanie serca.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu i risperidonu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami tikowymi Ghanizadeh 2014

Zarówno aripiprazol, jak i risperidon, znacząco zmniejszały liczbę tików motorycznych i głosowych oraz całkowity wynik ciężkości tików i wynik YGTSS ($p > 0,001$ dla obu grup i wszystkich wyników) (Rysunek 2). W analizie wariancji z powtarzanymi pomiarami (interakcja czasu x grupy) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 30).



Rysunek 2. Porównanie wyników głosowych (lewa rycina) i motorycznych (prawa rycina) pomiędzy grupami

W oparciu o wyniki badania wykazano, że zarówno aripiprazol, jak i risperidon, znacząco zwiększyły wyniki w analizowanych podskalach pediatrycznego inwentarzu jakości życia. W kontekście analizy interakcji czasu i grupy, tylko w przypadku funkcjonowania społecznego wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy obiema grupami ($p = 0,03$) (Tabela 30).

Tabela 30. Średnie i odchylenie standardowe wyników YGTSS oraz pediatrycznego inwentarzu jakości życia w zależności od okresu obserwacji

Punkt końcowy	Grupa	Wyniki w zależności od okresu obserwacji			Interakcja czasu i grupy badanej (czas x grupa)
		M (SD)			
		Na początku badania	1 miesiąc	2 miesiąc	

Ciężkość tików motorycznych	Aripiprazol	13,1 (4,1)	6,3 (5,6)	4,0 (4,5)	F2,116 = 2,9 P = 0,06
	Risperidon	12,9 (3,8)	8,5 (4,8)	6,0 (4,3)	
Ciężkość tików głosowych	Aripiprazol	4,0 (4,1)	1,6 (2,6)	0,7 (1,8)	F2,116 = 0,26 P = 0,7
	Risperidon	6,1 (5,1)	3,2 (4,0)	3,0 (3,8)	
Całkowity wynik ciężkości tików (ciężkość tików motorycznych i głosowych)	Aripiprazol	16,5 (6,4)	8,2 (7,2)	5,7 (6,2)	F2,116 = 0,64 P = 0,5
	Risperidon	19,0 (7,3)	11,8 (7,8)	9,9 (7,7)	
Wynik YGTSS	Aripiprazol	30,5 (13,4)	15,7 (13,7)	12,8 (12,0)	F2,116 = 2,2 P = 0,1
	Risperidon	31,7 (10,0)	21,8 (12,9)	19,3 (12,5)	
Jakość życia					
Funkcjonowanie fizyczne	Aripiprazol	675,0 (122,4)	700,0 (136,0)	715,2 (109,9)	F2,90 = 0,1 P = 0,8
	Risperidon	663,5 (122,9)	703,1 (114,0)	713,5 (1,045)	
Funkcjonowanie emocjonalne	Aripiprazol	364,0 (79,4)	393,0 (87,3)	400,0 (92,9)	F2,94 = 0,7 P = 0,4
	Risperidon	362,5 (86,6)	400,0 (69,9)	424,0 (79,2)	
Funkcjonowanie społeczne	Aripiprazol	437,5 (92,3)	450,0 (96,5)	450,0 (96,5)	F2,58 = 3,4 P = 0,03
	Risperidon	373,5 (103,6)	419,1 (96,6)	419,1 (96,6)	
Związana z edukacją	Aripiprazol	365,6 (101,5)	390,6 (83,0)	397,9 (81,3)	F2,92 = 0,39 P = 0,67
	Risperidon	357,2 (111,4)	389,3 (112,7)	408,3 (104,60)	

Opis pojedynczych przypadków zastosowania aripiprazolu w leczeniu augmentacyjnym zaburzeń kompulsywno-obsesyjnych Yaylaci 2019⁸⁰

Autorzy badania przedstawili serię 6 przypadków, u których rozpoznano zaburzenia obsesyjno-kompulsywne i zastosowano leczenie uzupełniające aripiprazolem. Skuteczność leczenia mierzona była za pomocą punktacji w skali obsesji i kompulsji CY-BOCS (ang. *Child Yale – Brown Obsessive Compulsive Scale*).

Przypadek 1: Początkowa punktacja CY-BOCS wyniosła 33 i spadła do 9 po leczeniu uzupełniającym małą dawką aripiprazolu. Pacjentka dobrze tolerowała farmakoterapię i nie stwierdzono żadnych znaczących skutków ubocznych poza sennością, która stopniowo ustępowała w trakcie leczenia.

Przypadek 2: Po 4 tygodniach od zastosowania leczenia uzupełniającego aripiprazolem zaobserwowano, że u pacjenta nastąpiła znacząca poprawa kliniczna (CY-BOCS: z 31 na 6), a także stwierdzono ogólny spadek myśli obsesyjnych i kompulsji, które obejmowały także członków rodziny. Dodany aripiprazol był w tym przypadku dobrze tolerowany i nie stwierdzono żadnych skutków ubocznych.

Przypadek 3: Po 5 tygodniach od zastosowania leczenia uzupełniającego aripiprazolem stwierdzono znaczną poprawę kliniczną pacjenta (CY-BOCS: z 39 na 21), a członkowie rodziny zgłosili ulgę w związku z wybuchami pacjenta i jego ogólną postawą, gdy próbowali powstrzymać jego kompulsywne zachowanie. Dodany aripiprazol był w tym przypadku dobrze tolerowany i nie stwierdzono żadnych znaczących, możliwych do zidentyfikowania skutków ubocznych.

Przypadek 4: Wyjściowa punktacja CY-BOCS wyniosła u pacjenta 35. Rozpoczęto leczenie fluoksetyną w dawce 20 mg/dzień, a ze względu na brak istotnej poprawy klinicznej zwiększono dawkę w 4. tygodniu leczenia do 30 mg/dzień. W 7. tygodniu leczenia stwierdzono, że u pacjenta nie nastąpiła znacząca poprawa kliniczna (CY-BOCS: 30), a objawy wydawały się znacznie bardziej zakłócać jego funkcjonowanie w szkole. Do trwającego leczenia dodano aripiprazol w dawce 5 mg/dobę. 3 tygodnie później zaobserwowano zarówno przez pacjenta, jak i jego rodziców, poprawę zachowań po zastosowanym leczeniu uzupełniającym (CY-BOCS: z 35 na 11). Leczenie aripiprazolem było dobrze tolerowane przez pacjenta i nie stwierdzono znaczących skutków ubocznych.

Przypadek 5: Wyjściowa punktacja pacjenta CY-BOCS wyniosła 33. Rozpoczęto leczenie sertralina w dawce 25 mg/dzień, którą stopniowo zwiększano do 150 mg/dobę. Ponieważ przy tej dawce wystąpiły u pacjenta skutki uboczne (nadmierne pocenie się, ból głowy i nudności), zmniejszono dawkę sertraliny do 100 mg/dzień. Ze względu na występowanie silnego lęku i negatywnego wpływu kompulsji na jego funkcjonowanie w szkole, w 10. tygodniu leczenia do dotychczasowego schematu leczenia dodano risperidon w dawce 1 mg/dobę, a następnie

⁸⁰ Yaylaci F., Erkan H. O., Eyuboglu M. (2019). Early-term Aripiprazole Augmentation and Clinical Efficacy in Treatment of Pediatric OCD: A Case Series of Six Adolescents. *PBS*. 2019; 9(4): 179-187

w ciągu 2 tygodni dawkę zwiększono do 2 mg/dobę. U pacjenta nastąpiło złagodzenie objawów po leczeniu skojarzonym (CY-BOCS: 21), jednakże zaczął odczuwać poważne skutki uboczne wynikające ze stosowania risperidonu (sedacja, wzrost apetytu i przyrost masy ciała o 6 kg w ciągu 1,5 miesiąca, nadmierne ślinienie się i ogólne spowolnienie motoryczne). Podjęto decyzje o stopniowym odstawianiu risperidonu i włączenie aripiprazolu w dawce 2,5 mg/dzień, zwiększając dawkę do 7,5 mg/dobę w ciągu 6 tygodni. Wizytę kontrolną przeprowadzono 2 miesiące po dodaniu aripiprazolu i stwierdzono, że u pacjenta nastąpiła wyraźna poprawa (CYBOCS: z 21 na 8). Zgłoszono, że poziom lęku znacznie się zmniejszył, przy czym zarówno pacjent, jak i jego rodzina, stwierdzili, że pacjent dobrowolnie podjął się dodatkowych zajęć w szkole. Stwierdzono także, że leczenie uzupełniające aripiprazolem było dobrze tolerowane przez pacjenta, gdyż nie stwierdzono żadnych istotnych skutków ubocznych.

Przypadek 6: U 14-letniej pacjentki rozpoznano zaburzenia obsesyjno-kompulsywne z objawami depresji podprogowej. Wynik wyjściowy CY-BOCS wyniósł 29. Leczenie rozpoczęto od doustnego stosowania fluoksetyny w dawce 20 mg/dzień, a w ciągu dwóch tygodni dawkę zwiększono do 40 mg/dzień. Pacjentka została uznana za przypadek nagły po skierowaniu na oddział ratunkowy (ze względu na objawy intensywnego niepokoju, epizody niekontrolowanego płaczu, niemożność zasypiania i myśli samobójcze). Ponieważ nie uzyskano wyraźnej poprawy po dotychczasowym leczeniu (wynik CY-BOCS: 24), rozpoczęto leczenie uzupełniające doustnym aripiprazolem w dawce 2,5 mg/dzień w skojarzeniu z alprazolamem w dawce 0,5 mg/dobę. Tydzień później podczas wizyty kontrolnej pacjentka zgłosiła znaczną ulgę w zakresie lęku i zmniejszenie skłonności do myśli samobójczych, dlatego też zdecydowano się zaprzestać podawania alprazolamu i zwiększono dawkę aripiprazolu do 5 mg/dzień. Miesiąc później stwierdzono znaczną poprawę kliniczną (wynik CY-BOCS: 12), a jej stan emocjonalny był bardziej pozytywny niż wcześniej. Zaobserwowano również, że lepiej angażowała się w rozmowę z lekarzem, ponieważ była mniej niespokojna. Pacjentka zgłosiła łagodny ból głowy i przyrost masy ciała po dodaniu aripiprazolu.

Poniżej przedstawiono charakterystykę przypadków oraz przebieg leczenia, wraz z uzyskanymi wynikami punktacji CY-BOCS.

Przypadek	Płeć	Wiek	Wyjściowa punktacja CY-BOCS	Dotychczasowe leczenie, czas trwania	Drugi wynik CY-BOCS	Czas dodania aripiprazolu do trwającego leczenia	Wynik CY-BOCS po dodaniu aripiprazolu	Obecnie dostosowane leczenie
1	K	11	33	Fluoksetyna 20→40 mg/dzień, 12 tygodni	28	12 tydzień	9 4 tyg. leczenia aripiprazolem w dawce 5 mg/dzień	Fluoksetyna 40 mg/dzień + aripiprazol 5 mg/dzień
2	M	15	31	Fluoksetyna 20→40 mg/dzień, 9 tygodni	28	11 tydzień (olanzapinę dodano w 9 tygodniu, ale odstawiono ją po 2 tyg. ze względu na pojawiające się działania niepożądane)	6 (ocena w 4. tyg. leczenia aripiprazolem w dawce 5 mg/dzień)	Fluoksetyna 40 mg/dzień + aripiprazol 5 mg/dzień
3	M	15	39	Sertralina 50→100 mg/dzień, 10 tygodni	31	10 tydzień	21 (ocena w 5. tyg. leczenia aripiprazolem w dawce 5 mg/dzień)	Sertralina 100 mg/dzień + aripiprazol 5 mg/dzień
4	M	10	35	Fluoksetyna 20→30 mg/dzień, 7 tygodni	30	7 tydzień	11 (ocena w 3 tyg. leczenia aripiprazolem w dawce 5 mg/dzień)	Fluoksetyna 30 mg/dzień + aripiprazol 5 mg/dzień
5	M	15	33	Sertralina	21	16 tydzień	8	Sertralina

				25→100 mg/dzień (dawka dobrze tolerowana dla pacjenta) 10 tygodni		(risperidon dodano w 10 tyg. do leczenia, ale odstawiono go po 1,5 mies. ze względu na działania niepożądane)	(ocena w 8. tyg. leczenia aripiprazolem w dawce 7,5 mg/dzień)	100 mg/dzień + aripiprazol 7,5 mg/dzień
6	K	14	29	Fluoksetyna 20→40 mg/dzień, 11 tygodni	24	11 tydzień	12 (aripiprazol 5 mg/dzień, w 4. tygodniu)	Fluoksetyna 40 mg/dzień + aripiprazol 5 mg/dzień

8.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono także dodatkowe informacje:

- przegląd parasolowy Yang 2020, do którego włączono przegląd systematyczny Hollis 2016 dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa aripiprazolu ziprazidonu oraz risperidonu w leczeniu objawów zaburzeń tikowych (włączając w to zespół Tourette'a) w populacji dzieci i młodzieży <18 r.ż. Dodatkowo zawarto także przegląd systematyczny Liu 2016 odnoszący się jedynie do skuteczności aripiprazolu w omawianym problemie zdrowotnym;
- metaanalizę Yu 2020 dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa topirammaru w leczeniu objawów zaburzeń tikowych (włączając w to zespół Tourette'a) w populacji dzieci i młodzieży <18 r.ż.

Tabela 31. Charakterystyka dodatkowych publikacji włączonych do analizy przeglądu systematycznego

Źródło	Metodyka
Tiki	
<p>Yang 2020⁸¹ <u>Źródło finansowania:</u> Sichuan Health and Wellness Committee <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesu</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny dowodów wtórnych (przegląd parasolowy). Cel opracowania: Analiza skuteczności i bezpieczeństwa różnych interwencji farmakologicznych w leczeniu objawów tikowych (również w zespole Tourette'a), na podstawie bardziej aktualnych danych z dowodów wtórnych. Przeszukane bazy: Wyszukiwanie przeprowadzono głównie w ramach baz Cochrane Library, Medline oraz Embase – do 04.2019 r. Przeszukano także listy referencyjne odnalezionych publikacji. Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ badań włączanych do analizy obejmował wyłącznie opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy). • Interwencję w publikacji stanowiło zastosowanie risperidonu, ziprazidonu aripiprazolu lub innych farmakoterapeutyków w dowolnej dawce wśród pacjentów (wśród dzieci i młodzieży <18 r.ż.) z obecnymi zaburzeniami tikowymi (w tym z zespołem Tourette'a). Główny obszar zainteresowań autorów obejmował bezpieczeństwo oraz skuteczność leczenia. • Do przeglądu włączono jedynie publikacje pełnotekstowe. <p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 16 opracowań wtórnych. Zgodnie z zawartymi opisami badań wtórnych, w 2 opracowaniach odniesiono się do zastosowania aripiprazolu, risperidonu lub ziprazidonu w populacji dzieci i młodzieży z obecnymi zaburzeniami tikowymi. W przypadku pozostałych badań wiek populacji docelowej przekraczał 18 r.ż. <p>Badanie włączone dot. aripiprazolu w populacji osób <18 r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hollis 2016⁸²: N=70 badań pierwotnych odnoszących się do populacji dzieci i młodzieży <18 r.ż. leczonych przeciwko zaburzeniom tikowym (w tym z zespołem Tourette'a). W ramach metaanalizy, dokonano

⁸¹ Yang C., Cheng X., Zhang Q. et al. (2020). Interventions for tic disorders: An updated overview of systematic reviews and meta analyses. Psychiatry Res. 287: 112905

⁸² Hollis C., Pennant M., Cuenca J. et al. (2016). Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette Syndrome: A systematic review and qualitative analysis. Health Tech. Assess. 20(4)

	<p>porównania skuteczności leczenia z wykorzystaniem aripiprazolu, risperidonu i ziprazidonu w różnym dawkowaniu, z placebo lub innymi lekami. Łącznie w badaniach pierwotnych uwzględniono 2 721 osób <18 r.ż. z zaburzeniami tikowymi. Uzyskane wyniki zostały oparte o pojedyncze badania RCT zawarte w ramach tego przeglądu. Główne punkty końcowe odnosiły się do zmiany wyniku uzyskiwanego w ramach poszczególnych narzędzi nacelowanych na określenie obciążenia, nasilenia i zaawansowania zaburzeń tikowych u pacjentów (skala YGTSS oraz CGI).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liu 2016⁸³: N=10 badań pierwotnych odnoszących się do populacji dzieci i młodzieży <18 r.ż. leczonych aripiprazolem przeciwko zaburzeniom tikowym (w tym z zespołem Tourette'a). W ramach metaanalizy, dokonano porównania skuteczności leczenia z wykorzystaniem aripiprazolu, w różnym dawkowaniu, z placebo lub innymi lekami. Łącznie w badaniach pierwotnych uwzględniono 302 osób <18 r.ż. z zaburzeniami tikowymi. Uzyskane wyniki zostały oparte o pojedyncze badania RCT zawarte w ramach tego przeglądu. Główne punkty końcowe odnosiły się do zmiany wyniku uzyskiwanego w ramach poszczególnych narzędzi nacelowanych na określenie obciążenia, nasilenia i zaawansowania zaburzeń tikowych u pacjentów (skala YGTSS).
<p>Yu 2020⁸⁴ <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesu</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT.</p> <p>Cel opracowania: Analiza skuteczności i tolerancji leczenia tików z użyciem topiramatu w populacji dzieci z zespołem Tourette'a.</p> <p>Przeszukane bazy: Wyszukiwanie przeprowadzono w ramach Web of Science, Pubmed oraz w narodowych bazach wiedzy Chin. W ramach wyszukiwania nie odniesiono się do czasu objętego wyszukiwaniem. Przeszukano także listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ badań włączanych do analizy obejmował wyłącznie badania pierwotne (badania RCT). • Interwencję w publikacji stanowiło zastosowanie topiramatu w dowolnej dawce wśród pacjentów (dzieci i młodzieży <18 r.ż.) z obecnymi zaburzeniami tikowymi (w tym z zespołem Tourette'a). Dzieci kwalifikujące się do badania powinni mieć potwierdzoną klinicznie diagnozę zespołu Tourette'a, zgodnie z kryteriami klinicznymi wskazanymi w ramach DSM-IV lub w ramach jej chińskiego odpowiednika (<i>the Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders V.3</i>). • Główny obszar zainteresowań autorów obejmował bezpieczeństwo oraz skuteczność leczenia. • Z publikacji wykluczono badania nie będące RCT oraz nie odnoszące się do skali YGTSS jako punktu końcowego. Ponadto wykluczono także publikacje, których zakres nie obejmował bezpieczeństwa oraz skuteczności interwencji. • Do przeglądu włączono jedynie publikacje pełnotekstowe. <p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 15 badań RCT (głównie przeprowadzonych w Chinach). W ramach włączonych badań dawka lecznicza topiramatu była zróżnicowana. Mogła ona przyjmować formę 0,5 mg/kg (w przypadku badań dopasowujących dawkę do warunków fizycznych pacjenta), jak i z góry ustalonej dawki. Maksymalna dopuszczalna dawka wynosiła 2-3 mg/dzień. Komparator w tym zakresie stanowiło stosowanie innych leków wykorzystywanych przy leczeniu zespołu Tourette'a (tiapryd, haloperidol). <p>Punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efektywność interwencji – określana jako zmiana wyniku uzyskiwanego w ramach skali YGTSS. Autorzy wskazali także kryteria jakie powinna spełnić interwencja aby interwencje określić mianem efektywnej – różnica między wynikami w ramach skali YGTSS przed rozpoczęciem leczenia a po zrealizowaniu leczenia jest większa niż 30%. • Bezpieczeństwo

Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie przeglądu systematycznego Yang 2020

Hollis 2016

W ramach przeglądu systematycznego Hollis 2016 odniesiono się do kwestii skuteczności leczenia farmakologicznego z wykorzystaniem aripiprazolu, risperidonu lub ziprazidonu w różnym dawkowaniu, w porównaniu z placebo lub innymi lekami, w zakresie redukcji wyników uzyskiwanych w ramach narzędzi pomiaru intensywności, obciążenia i dotkliwości określonych zaburzeń psychiatrycznych. Obszar zainteresowań w tym przypadku obejmował zaburzenia tikowe oraz zespół Tourette'a. Zgodnie z wynikami analiz autorów, zastosowanie u dzieci i młodzieży risperidonu, w porównaniu do placebo, determinuje istotnie statystycznie większą skuteczność interwencji, w zakresie poprawy wyniku uzyskiwanego w ramach skali CGI – RR=0,27 [95%CI: (0,10; 0,73)]. Uzyskany wynik oparto o jedno badanie RCT.

⁸³ Liu Y., Ni H., Wang C. et al. (2016). Effectiveness and Tolerability of Aripiprazole in Children and Adolescents with Tourette's Disorder: A Meta-Analysis. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 26(5): 436-441

⁸⁴ Yu L., Yan J., Wen F. et al. (2020) Revisiting the Efficacy and Tolerability of Topiramate for Tic Disorders: A Meta-Analysis. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 30(5): 316-325

W odniesieniu natomiast do ziprazidonu, podanie go dzieciom i młodzieży z zaburzeniami tikowymi, nie prowadzi do istotnego statycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego przez pacjenta w ramach skali CGI-S – SMD=-0,71 [95%CI: (-1,50; 0,09)].

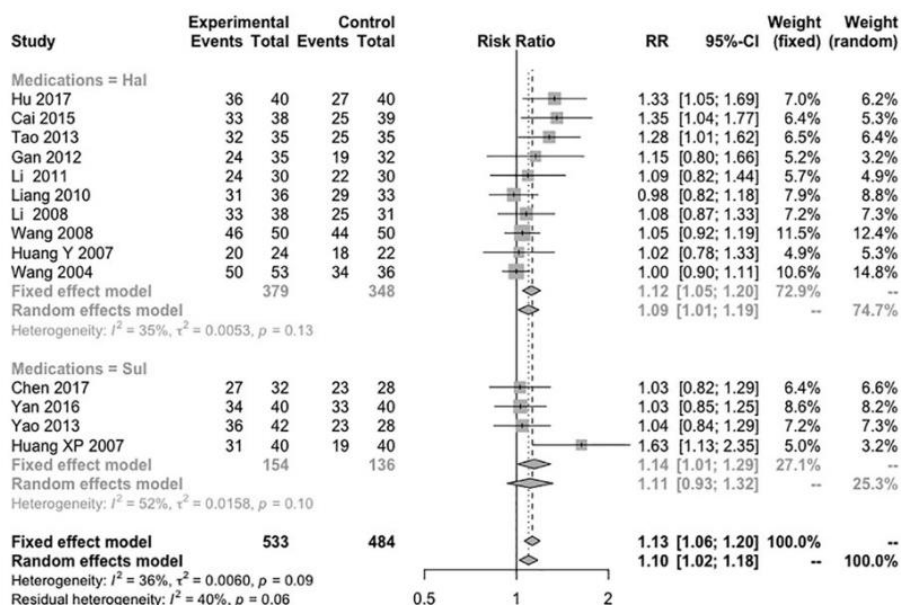
W odniesieniu do aripiprazolu, został on porównany z triaprydem oraz haloperidolem, dwoma lekami które są standardowo przepisywane w zarządzaniu objawami zespołu Tourette'a. Punkty końcowe odnosiły się do prawdopodobieństwa zmniejszenia wyniku w ramach narzędzia YGTSS oraz CGI. Zgodnie z wynikami 1 RCT, zastosowanie aripiprazolu wśród osób <18 r.ż. z zaburzeniami tikowymi, w porównaniu do tiaprydu, nie prowadzi do istotnej statycznie zmiany prawdopodobieństwa zmniejszenia wyniku uzyskiwanego w ramach skali YGTSS, przez tych pacjentów – RR=1,01 [95%CI: (0,80; 1,27)] (równoważność aripiprazolu i tiaprydu). W odniesieniu do skali CGI z kolei, aripiprazol został porównany z halopiredolem. W oparciu o 1 RCT załączone do analizy wykazano, że aripiprazol w porównaniu do halopiredolu nie prowadzi do istotnej statycznie zmiany prawdopodobieństwa redukcji wyniku uzyskiwanego w ramach tego narzędzia pomiarowego – RR=1,21 [95%CI: (0,76; 1,91)] (równoważność aripiprazolu i haloperidolu).

Liu 2016

W ramach przeglądu systematycznego Liu 2016, odniesiono się do kwestii skuteczności leczenia farmakologicznego z wykorzystaniem aripiprazolu w różnym dawkowaniu, w porównaniu z placebo, w zakresie redukcji wyników uzyskiwanych w ramach narzędzi pomiaru intensywności, obciążenia i dotkliwości określonych zaburzeń psychiatrycznych. Zgodnie z wynikami analiz autorów, zastosowanie u dzieci i młodzieży aripiprazolu, w porównaniu do placebo, nie determinuje istotnej statycznie zmiany wyniku uzyskiwanego w ramach skali YGTSS – SMD= -1,71 [95%CI: (-2,15; 1,28)]. Uzyskany wynik oparto o jedno badanie RCT. Podobna zależność stwierdzono w przypadku porównania aripiprazolu z tiaprydem (2 RCT) – SMD= -0,38 [95%CI: (-1,32; 0,56)].

Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie przeglądu systematycznego Yu 2020

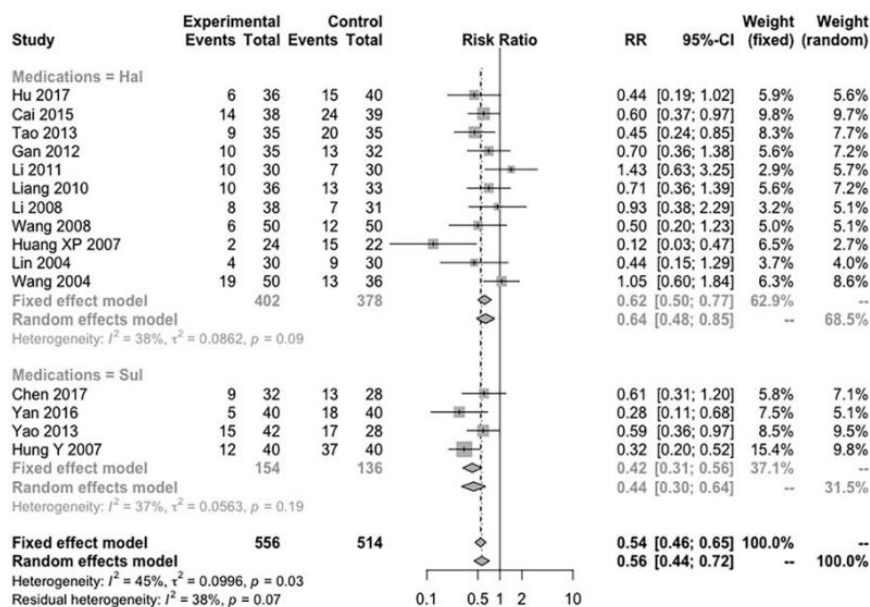
W ramach omawianej metaanalizy odniesiono się do kwestii skuteczności leczenia farmakologicznego z wykorzystaniem topiramatu, w różnym dawkowaniu, w porównaniu do innych leków stosowanych w tikach i zespole Tourette'a. Interwencja była określana mianem efektywnej, jeśli różnica między wynikami w ramach skali YGTSS przed rozpoczęciem leczenia a wynikiem po jego zrealizowaniu, była większa niż 30%. Zgodnie z wynikami analiz autorów, zastosowanie u dzieci i młodzieży topiramatu, w porównaniu do innych leków, determinuje istotną statycznie większą skuteczność interwencji – RR=1,13 [95%CI: (1,06; 1,20)]. Autorzy dokonali także wyszczególnienia wyników dla porównania między haliperidolem oraz tiaprydem. Uzyskane w ramach analizy wyniki wykazały, że topiramát, zarówno w porównaniu do haloperidolu jak i do tiaprydu, odznacza się większą skutecznością niż omawiane grupy kontrolne – odpowiednio RR=1,12 [95%CI: (1,05; 1,20)] oraz RR=1,14 [95%CI: (1,01; 1,29)] (Rycina 7).



Rycina 7. Skuteczność topiramatu w porównaniu do haloperidolu oraz tiaprydu

Źródło: Yu 2020

Dodatkowo w ramach metaanalizy odniesiono się do bezpieczeństwa topiramatu w leczeniu objawów zaburzeń tikowych i zespołu Tourette'a. Zgodnie z analizą autorów, zastosowanie omawianego leku, w porównaniu do grupy kontrolnej, generuje istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych – RR=0,54 [95%CI: (0,46; 0,65)]. Dodatkowo autorzy dokonali także metaanalizy z podziałem na poszczególne komparatory. Zarówno w przypadku porównania z haloperidolem jaki i z tiaprydem, wyniki wskazywały na niższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych na korzyść topiramatu – odpowiednio RR=0,62 [95%CI: (0,50; 0,77)] oraz RR=0,42 [95%CI: (0,31; 0,56)] (Rycina 8).



Rycina 8. Bezpieczeństwo stosowania topiramatu, w porównaniu do haloperidolu oraz tiaprydu, w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Źródło: Yu 2020

Zlecenie nr 140/2018 – Zespół Tourette'a

Zgodnie z treścią wskazaną w rozdziale 4.1, risperidon, sulpiryd, aripiprazol, ziprazidon, olanzapina, kwetiapina, topirammat oraz klonazepam były przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu Zespół Tourette'a.

Poniżej przedstawiono podsumowanie oceny skuteczności ocenianych substancji w oparciu o raport nr OT.4320.13.2018.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono szereg przeglądów systematycznych oraz badań RCT lub niższej jakości dotyczących analizowanych substancji w przebiegu zespołu Tourette'a [...]. Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne z 2016 r.: Yang 2016, Whittington 2016, Cox 2016 oraz Hollis 2016. [...] do opracowania włączono 1 publikację Yang 2016, w której przeprowadzono analizę skuteczności i bezpieczeństwa różnych dostępnych form leczenia zaburzeń tikowych w oparciu o przeglądy systematyczne oraz metaanalizy. W publikacji Yang 2016 omówiono 7 z 9 analizowanych w niniejszym opracowaniu substancji czynnych: rysperydon, aripiprazol, zyprazydon, olanzapina, klonidyna, topirammat oraz sulpiryd. Nie odnaleziono badań dotyczących klonazepamu w zespole Tourette'a.

W porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz placebo, atypowe leki przeciwpsychotyczne (**rysperydon, aripiprazol, olanzapina**) znacząco łagodzą objawy tików oraz powodują mniejszą ilość zdarzeń niepożądanych. Skuteczność **rysperydonu** jest poparta silnymi dowodami. **Aripiprazol** jest obiecującą terapią w leczeniu zespołu Tourette'a. Jednakże, dalsze badania RCT są wymagane by w pełni ocenić skuteczność tego leku. W przeglądzie uwzględniono tylko jedno badanie RCT sprawdzające skuteczność **zyprazydonu**. Badanie to nie wykazało wyższości nad placebo. Potrzeba jest więcej wysokiej jakości badań by potwierdzić efekty stosowania zyprazydonu.

Substancje należące do grupy agonistów α_2 , takie jak **klonidyna** i guanfacyna, można uznać za leczenie pierwszego rzutu, ponieważ stwierdzono, że znacznie łagodzą objawy u pacjentów ze współistniejącym zespołem ADHD. Ponadto, stosowanie klonidyny zazwyczaj wiąże się z łagodzeniem zaburzeń pierwszej fazy snu (initial insomnia) oraz zmniejszaniem uczucia niepokoju.

*Istnieją obiecujące wyniki wskazujące na skuteczność **topiramatu** w leczeniu zaburzeń tikowych.*

*Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania [...] **sulpirydu** [...] z powodu małych liczebności prób w badaniach dotyczących tych substancji. Aktualne dane wskazują, że **zyprazydon**, **dezypramina**, **dekstroamfetamina**, **nikotyna**, **mekamylamina**, **baklofen**, **ondansetron**, **fluoksetyna**, **fluwoksamina** i **talipeksol** nie są skuteczne, a zatem nie są obecnie zalecane.*

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

Agomelatyna (ChPL Agolek; ChPL Agomelatine +pharma; ChPL Agomelatine G.L. Pharma; ChPL Agomelatyna Egis; ChPL Lamegom; ChPL Symago)

Działania niepożądane zazwyczaj są łagodne lub umiarkowane i występują w pierwszych dwóch tygodniach leczenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: ból głowy, nudności, zawroty głowy, lęk, nietypowe sny, senność/bezsenność, biegunka, zaparcie, ból brzucha, wymioty, zwiększone wartości AlAT i (lub) AspAT, ból pleców, zwiększenie masy ciała.

Aripiprazol (ChPL Abilify; ChPL Apiprax; ChPL Apra; ChPL Apra-swift; ChPL Aribit; ChPL Aribit ODT; ChPL Aricogan; ChPL Aripilek; ChPL Aripiprazole +pharma; ChPL Aripiprazole Aurovitas; ChPL Aripiprazole Orion; ChPL Aripiprazole Sandoz; ChPL Arpixon; ChPL Aryzalera; ChPL Asduter; ChPL Explemed)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były akatyzyja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych aripiprazolem podawanym doustnie.

Ponadto często (1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane obejmują: cukrzycę, bezsenność, lęk, niepokój, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, bóle głowy, sedacja, senność, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zaparcia, niestrawność, nadmierne wydzielanie śliny, wymioty, zmęczenie.

Klonazepam (ChPL Clonazepamum TZF)

Liczba i nasilenie działań niepożądanych zależy od indywidualnej wrażliwości pacjenta oraz dawki. Odstawienie klonazepamu z powodu ciężkich działań niepożądanych zdarza się rzadko.

Możliwe działania niepożądane: zaburzenia w składzie morfologicznym krwi, alergiczne reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka), brak apetytu, niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość i agresywność, nerwowość, wrogość, zaburzenia snu, koszmary, zaburzenia osobowości, drżenie mięśniowe, drgawki, depresja, senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, nadwrażliwość na światło, stany splątania i dezorientacji, ataksja, zaburzenia widzenia, bradykardia, ból w klatce piersiowej, nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferazy, zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczki, wypryski, wypadanie włosów, zaburzenia pigmentacji, osłabienie mięśni, drżenie mięśni, bóle mięśniowe, zatrzymanie moczu, mimowolne oddawanie moczu lub nietrzymanie moczu, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia libido, impotencja, ogólne osłabienie, omdlenia.

Duloksetyna (ChPL AuroDulox; ChPL Depratal; ChPL Dulofor; ChPL Duloxetine +pharma; ChPL Duloxetine Mylan; ChPL Duloxetine Zentiva; ChPL Dulsevia; ChPL Dulxetenon; ChPL Dutilox)

Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących duloksetynę były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy.

Ponadto często (1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane obejmują: zmniejszenie łaknienia, bezsenność, pobudzenie, zmniejszenie libido, lęk, zaburzenia orgazmu, niezwykle sny, letarg, drżenie, parestezja, niewyraźne widzenia, szumy w uszach, kołatanie serca, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nagłe zaczerwienienie twarzy, ziewanie, zaparcie, biegunka, ból brzucha, wymioty, niestrawność, wzdęcia, zwiększona potliwość, wysypka, ból mięśniowo-szkieletowy, kurcze mięśni, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częstomocz, zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, opóźniona ejakulacja, upadki, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała.

Kwetiapina (ChPL ApoTiapina; ChPL Bonogren; ChPL Bonogren SR; ChPL Etiagen; ChPL Kefrenex; ChPL Ketiapt; ChPL Ketiapt Retard; ChPL Ketipinor; ChPL Ketrei; ChPL Kvelux SR; ChPL Kventiax; ChPL Kventiax SR; ChPL Kwetaplex; ChPL Kwetaplex XR; ChPL Kwetina; ChPL Pinexet; ChPL Setinin; ChPL Symquel XR)

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$), to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie zawartości hemoglobiny oraz objawy ze strony układu pozapiramidowego.

W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Ponadto często (1/100 do $<1/10$) występujące działania niepożądane obejmują: leukopenia, zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofiliów, hiperprolaktynemia, zmniejszenie stężenia całkowitej T4, zmniejszenie stężenia wolnej T4, zmniejszenie stężenia całkowitej T3, zwiększenie stężenia TSH, zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii, dziwaczne sny i koszmary senne, wyobrażenia samobójcze i zachowania samobójcze, dyzartria, częstoskurcz, kołatanie serca, niewyraźne widzenie, niedociśnienie ortostatyczne, duszność, zaparcie, niestrawność, wymioty, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, zwiększenie stężenia gamma-GT w surowicy, łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka.

Olanzapina (ChPL Olanzin)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów, cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia, dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu mocznikowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

Risperidon (ChPL Orizon; ChPL Risperidon Vipharm; ChPL Risperon; ChPL Rispolept; ChPL Ryspolit; ChPL Torendo Q-Tab)

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (częstość występowania $\geq 10\%$) to: parkinsonizm, sedacja/senność, ból głowy oraz bezsenność.

Do działań niepożądanych zależnych od dawki należą parkinsonizm oraz ataksja.

Ponadto często (1/100 do $<1/10$) występujące działania niepożądane obejmują: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych, zakażenia ucha, grypa, hiperprolaktynemia, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu, zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, niepokój, akatyzja, dystonia, zawroty głowy, dyskineza, drżenie, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, tachykardia, nadciśnienie, duszność, ból gardła i krtani, kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból brzucha, dolegliwości brzucha, wymioty, nudności, zaparcie, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba, wysypka, rumień, skurcze mięśni, ból pochodzenia mięśniowo-kostnego, ból pleców, ból stawów, mimowolne oddawanie moczu, obrzęk, gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie, zmęczenie, bóle, upadki.

Sulpirid (ChPL Sulpiryd Teva; ChPL Sulpiryd Hasco)

Często (1/100 do $<1/10$) występujące działania niepożądane obejmują: uspokojenie, senność.

Topiramát (ChPL Epitoram; ChPL Etopro; ChPL Oritop; ChPL Topamax; ChPL Toramat)

Najczęstsze działania niepożądane (o częstości występowania $>5\%$ i większej) są następujące: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, spowolnienie czynności psychicznych, depresja, zaburzenia ekspresji werbalnej, bezsenność, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, przeczulica, letarg, zaburzenia pamięci, oczopląs, parestezje, senność, drżenia, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, biegunka, nudności, zmęczenie, rozdrażnienie i zmniejszenie masy ciała.

Działania niepożądane zgłaszane częściej u dzieci (≥ 2 -krotnie) niż u osób dorosłych, obejmują: zmniejszony apetyt, zwiększony apetyt, kwasicę hiperchloremiczną, hipokaliemię, zaburzenia zachowania, napady agresji, apatię, zaburzenia zasypiania, myśli samobójcze, zaburzenia koncentracji, letarg, zaburzenia rytmu okołodobowego, sen niskiej jakości, nasilone łzawienie, bradykardię zatokową, nieprawidłowe odczucia, zaburzenia chodu.

Działania niepożądane, które zgłaszano tylko u dzieci podczas badań z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo obejmują: eozynofilię, nadaktywność psychoruchową, zawroty głowy, wymioty, hipertermię, gorączkę, trudności w uczeniu się.

Ziprazidon (ChPL Zypsila)

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach są bezsenność, senność, ból głowy oraz pobudzenie.

Ponadto często (1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane obejmują: zapalenie błony śluzowej nosa, mania, pobudzenie, niepokój ruchowy, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe, parkinsonizm, dyskinezy późne, dyskinezy, wzmożone napięcie mięśni, akatyzyja, drżenie, zawroty głowy, sedacja, niewyraźne widzenie, zaburzenie widzenia, tachykardia, nadciśnienie, wymioty, biegunka, nudności, zaparcia, nadmierne wydzielanie śliny, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, wysypka, sztywność mięśni, zaburzenia seksualne u mężczyzn, gorączka, ból, astenia, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów w wieku 10-17 lat do najczęstszych działań niepożądanych (zgłaszane z częstością >10%) należały nadmierne uspokojenie (sedacja), senność, ból głowy, zmęczenie, nudności oraz zawroty głowy. W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów w wieku 13-17 lat do najczęstszych działań niepożądanych (zgłaszane z częstością >10%) należały senność i objawy pozapiramidowe.

8.3. Ograniczenia badań i analizy

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu w leczeniu objawów zaburzeń tikowych, oparto o zawarte w ramach przeglądu parasolowego Głowacki 2021, dowody wtórne Yang 2019 oraz Wang 2017. Należy podkreślić, że w ramach załączonych dowodów wtórnych, populacje były skrajnie zróżnicowane, niekiedy łącznie z dziećmi i młodzieżą z zespołem Tourette'a. W przypadku przeglądu systematycznego Coustals 2021 załączono badanie pierwotne Ghanizadeh 2016, które skupiało się głównie na porównaniu skuteczności określonych schematów dawkowania aripiprazolu w leczeniu objawów zaburzeń tikowych. Dodatkowo, załączone wyniki opierały się na niewielkiej próbie 36 pacjentów. Ponadto, w celu odniesienia się do skuteczności aripiprazolu, risperidonu, ziprazidonu i topiramatu, we wskazaniu „zaburzenia tikowe”, załączono także przegląd systematyczny Yang 2020 oraz metaanalizę Yu 2020. Omawiane publikacje należy traktować jako dowody pośrednie z uwagi na fakt, że populacje docelowe w ramach tych publikacji uwzględniały osoby z obecnym zespołem Tourette'a. Dodatkowo w ramach metaanalizy Yu 2020, załączono wyłącznie badania z Chin.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa olanzapiny w leczeniu jądłowstrętu psychicznego, oparto o metaanalizę Han 2022 oraz przegląd systematyczny Pruccoli 2022. W przypadku metaanalizy Han 2022, wyniki uzyskano poprzez analizę trzech badań pierwotnych Kafantaris 2011, Norris 2011 oraz Spettigue 2018. Należy zaznaczyć że uwzględnione badania są zaawansowane wiekiem, a wyniki w omawianych badaniach oparto o stosunkowo niewielkie próby pacjentów (~22 pacjentów). Dodatkowo w ramach badania Kafantaris 2011 uwzględniono także osoby powyżej 18 r.ż. W odniesieniu z kolei do przeglądu Pruccoli 2022, uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego badania pierwotne były zaawansowane wiekowo. Dodatkowo, zdecydowana większość uwzględnionych badań opierała się na analizie pojedynczych przypadków zastosowania olanzapiny wśród młodzieży z jądłowstrętem psychicznym.

W przypadku RCT EUCTS 2019 nie przeprowadzono analizy statystycznej otrzymanych wyników, odnoszących się do zastosowania agomelatyny w leczeniu poważnych zaburzeń depresyjnych w populacji dzieci i młodzieży.

W przypadku RCT Ghanizadeh 2014, w ramach populacji docelowej możliwym jest, że uwzględniono także osoby z zespołem Tourette'a.

Nie odnaleziono żadnych publikacji odnoszących się do skuteczności zastosowania aripiprazolu, kwetiapiny oraz risperidonu wśród dzieci i młodzieży, w zakresie leczenia depresji lub zaburzeń depresyjnych.

Nie odnaleziono żadnych publikacji odnoszących się do skuteczności zastosowania klonazepamu, sulpirydu, topiramatu lub ziprazidonu wśród dzieci i młodzieży, w zakresie leczenia zaburzeń tikowych (z wyłączeniem zespołu Tourette'a).

Nie odnaleziono żadnych publikacji odnoszących się do skuteczności zastosowania klonazepamu wśród dzieci i młodzieży, w zakresie leczenia zespołu Tourette'a.

Nie odnaleziono żadnych publikacji odnoszących się do skuteczności zastosowania klonazepamu wśród dzieci i młodzieży, w zakresie leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

9. Wpływ na budżet płatnika

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Agomelatyna, aripiprazol, duloksetyna, klonazepam, kwetiapina, olanzapina, risperidon, sulpirid, topiramet i ziprazidon w ocenianych wskazaniach nie podlegały dotychczas refundacji.

nie były dotychczas oceniane przez AOTMiT we wnioskowanych wskazaniach tj.: depresja lub zaburzenia depresyjne, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, tiki, zaburzenia lękowe i adaptacyjne, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zespół Tourette'a, jądłowstręt psychiczny – do ukończenia 18 r.ż.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.⁸⁵ oceniane technologie są refundowane we wskazaniach przedstawionych w poniższej Tabeli 32.

Tabela 32. Wskazania ocenianych technologii aktualnie objęte refundacją

Technologia medyczna	Refundowane wskazania
agomelatyna	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku, lub anhedonii
aripiprazol	<ul style="list-style-type: none"> Schizofrenia Choroba afektywna dwubiegunowa
duloksetyna	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 wg ICD-10)
klonazepam	<ul style="list-style-type: none"> Padaczka
kwetiapina	<ul style="list-style-type: none"> Schizofrenia Choroba afektywna dwubiegunowa Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem (<i>off label</i> - dawka 25 mg)
olanzapina	<ul style="list-style-type: none"> Schizofrenia Choroba afektywna dwubiegunowa Choroba Huntingtona (<i>off label</i>)
risperidon	<ul style="list-style-type: none"> Schizofrenia Zespół Tourette'a (<i>off label</i>)
sulpirid	<ul style="list-style-type: none"> Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Zespół Tourette'a (<i>off label</i>)
topiramet	<ul style="list-style-type: none"> Padaczka oporna na leczenie Zespół Tourette'a (<i>off label</i>)
ziprazidon	<ul style="list-style-type: none"> Schizofrenia Zespół Tourette'a (<i>off label</i>)

⁸⁵ Ministerstwo Zdrowia (2024). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia>, dostęp z dnia 30.04.2024

9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

W analizie przedstawiono szacunkowe dodatkowe koszty, które zostaną poniesione w związku z rozpoczęciem finansowania agomelatyny, aripiprazolu, duloksetyny, klonazepau, kwetiapiny, olanzapiny, risperidonu, sulpiridu, topiramatu, ziprazidonu we wskazaniach: depresja lub zaburzenia depresyjne, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, tiki, zaburzenia lękowe i adaptacyjne, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zespół Tourette'a, jądłowstręt psychiczny – do ukończenia 18 r.ż.

W oszacowaniach wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

1. Liczebność populacji docelowej przyjęto w oparciu o dane otrzymane z NFZ dotyczące liczby pacjentów (indywidualnych numerów pesel) do ukończenia 18 r.ż., dla których sprawozdawano świadczenia z rozpoznaniem (ICD-10) zbieżnymi z określonymi w zleceniu MZ wskazaniami ocenianych technologii w 2023 roku. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Liczba osób do ukończenia 18 r.ż. z danymi rozpoznaniem (ICD-10) w 2023 roku

Depresja lub zaburzenia depresyjne (F32, F33; F34, F38, F39)	Zaburzenia lękowe i adaptacyjne (F40, F41; F43)	Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (F42)	Tiki (F95.0, F95.1, F95.8, F95.9)	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (F90)	Zespół Tourette'a (F95_2)	Jądłowstręt psychiczny (F50_0)
31 698	66 931	4 949	4 487	41 954	828	1 683

Z uwagi na brak danych dotyczących tego jaka część populacji z rozpoznaniem choroby prawdopodobnie skorzysta z refundacji ocenianej technologii w analizie wpływu na budżet arbitralnie założono 3 warianty szacunku populacji docelowej tj.:

- wariant 1: 100% populacji z rozpoznaniem danej choroby skorzysta z terapii ocenianą technologią;
 - wariant 2: 50% populacji z rozpoznaniem danej choroby skorzysta z terapii ocenianą technologią;
 - wariant 3: 25% populacji z rozpoznaniem danej choroby skorzysta z terapii ocenianą technologią.
2. Koszt ocenianych technologii przyjęto wg danych NFZ⁸⁶ jako średnią cenę za 1 mg zrefundowanych opakowań zawierających daną substancję czynną w styczniu 2024 r. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Średnia cena za 1 mg zrefundowanych opakowań zawierających daną substancję czynną w okresie styczniu 2024 r.

Substancja czynna	Cena za 1 mg zrefundowanych opakowań
agomelatyna	0,07 zł
aripiprazol	0,23 zł
duloksetyna	0,01 zł
klonazepam	0,25 zł
kwetiapina	0,01 zł
olanzapina	0,24 zł
risperidon	0,32 zł
sulpirid	0,002 zł

⁸⁶ Narodowy Fundusz Zdrowia (2024). Raport refundacyjny. Pozyskano z: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8582.html, dostęp z dnia 23.04.2024

Substancja czynna	Cena za 1 mg zrefundowanych opakowań
topirammat	0,01 zł
ziprazidon	0,05 zł

3. Dawkowanie ocenianych technologii przyjęto zgodnie z opinią dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Stanowisko eksperta ws. dawkowania ocenianych technologii medycznych w analizowanych wskazaniach

Wskazanie w populacji do ukończenia 18 r.ż.	Technologia medyczna	Zalecane dawkowanie – opinia dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej	Przyjęta w analizie dawka
Depresja lub zaburzenia depresyjne (ICD-10: F32, F33; F34, F38, F39)	agomelatyna	<i>Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków.</i> <i>Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek, czyli 12,5 mg na dobę, ponieważ u części pacjentów może być to dawka wystarczająca.</i>	12,5 mg na dobę
	aripiprazol	<i>Augmentacja dotychczasowego leczenia (dawkowanie zgodne z wytycznymi off-label).</i> <i>Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków.</i> <i>Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek, czyli 2,5 mg na dobę.</i>	2,5 mg na dobę
	kwetiapina	<i>Augmentacja dotychczasowego leczenia (dawkowanie zgodne z wytycznymi off-label).</i> <i>Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków.</i> <i>Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek, czyli od 12,5 mg na dobę.</i>	12,5 mg na dobę
	risperidon	<i>Augmentacja dotychczasowego leczenia (dawkowanie zgodne z wytycznymi off-label)</i> <i>Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków.</i> <i>Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek, czyli od 0,25 mg na dobę.</i>	0,25-0,5* mg na dobę *0,5 mg zalecana dawka w rekomendacji NHS FT 2022
Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ICD-10: F42)	aripiprazol	<i>Augmentacja dotychczasowego leczenia (dawkowanie zgodne z wytycznymi off-label)</i> <i>Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków.</i> <i>Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek, czyli od 2,5 mg na dobę.</i>	2,5 mg na dobę

Wskazanie w populacji do ukończenia 18 r.ż.	Technologia medyczna	Zalecane dawkowanie – opina dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej	Przyjęta w analizie dawka
Zaburzenia lękowe i adaptacyjne (ICD-10: F40, F41; F43)	duloksetyna	<i>Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków.</i> <i>Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek, czyli od 30 mg na dobę.</i>	30-120* mg na dobę <i>*30-120 mg zalecana dawka w rekomendacji (CPS 2023)</i>
Tiki (ICD-10: F95.0, F95.1, F95.8, F95.9)	aripiprazol	<i>Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się aripiprazol</i> < 50 kg - 5 mg/d.; > 50 kg - 10 mg/d., <i>leczonych dużą dawką leku</i> < 50 kg — 10 mg/d.; > 50 kg — 20 mg/d.	5-20 mg na dobę
	klonazepam	<i>Z powodu ryzyka uzależnienia benzodiazepiny (np. klonazepam) można stosować wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas w przypadku znacznego nasilenia tików. Dawka początkowa 0,5mg/dobę 1,5–6 mg.</i>	1,5–6 mg na dobę
	risperidon	<i>Dawka terapeutyczna (zakres) 0,25–6 mg.</i>	0,25–6 mg na dobę
	sulpirid	<i>Od dawki 50mg, 2–10 mg/kg mc. (200–400)</i>	200–400 mg na dobę
	topirammat	<i>Lek trzeciego wyboru.</i> <i>Zakres dawek stosowanych w tym badaniu był bardzo szeroki i wynosił od 25 do 200 mg/dobę (średnio 118 mg/d.) 50–200</i>	118 mg na dobę
	ziprazidon	<i>W znacznie mniejszych dawkach niż w schizofrenii, z czego wynika konieczność przepisywania leku w opłatkach zawierających małe dawki — 5 mg w początkowej terapii.</i>	5 mg na dobę
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90)	klonazepam	<u>Brak wskazań Eksperta</u> Zgodnie z ChPL Clonazepamum TZF początkowa dawka u dzieci od 1 do 5 lat wynosi 0,25 mg/dobę , u dzieci starszych - 0,5 mg/dobę . Dawka podtrzymująca: - od 1 do 5 lat - 1 do 2 mg/dobę - od 6 do 16 lat - 2 do 4 mg/dobę	1-4 mg na dobę
Zespół Tourette'a (ICD-10: F95.2)	klonazepam	<i>Z powodu ryzyka uzależnienia benzodiazepiny (np. klonazepam) można stosować wyłącznie doraźnie lub <u>przez krótki czas</u> w przypadku znacznego nasilenia tików. Dawka początkowa 0,5 mg/dobę 1,5–6 mg.</i>	1,5–6 mg na dobę
Jadłowstręt psychiczny (ICD-10: F50.0)	olanzapina	<i>Dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków.</i>	2,5-10* mg na dobę <i>*10 mg zalecana dawka w rekomendacji AAP/AAFP 2021</i>

Wskazanie w populacji do ukończenia 18 r.ż.	Technologia medyczna	Zalecane dawkowanie – opina dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej	Przyjęta w analizie dawka
		<i>Zaleca się zatem rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek, czyli od 2,5 mg na dobę.</i>	

4. Ekspert w opinii nie wskazał długości stosowania terapii, stąd wyliczono w analizie miesięczny (30 dni) oraz roczny (365 dni) koszt stosowania terapii.

Wyniki

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami roczny koszt dla płatnika publicznego terapii całej populacji z danym rozpoznaniem wyniesie w zależności od przyjętego dawkowania:

- agomelatyna we wskazaniu pozarejestacyjnym: depresja lub zaburzenia depresyjne- do ukończenia 18 r.ż. - 10 123 548,75 zł (wariant 1) / 5 061 774,38 zł (wariant 2) / 2 531 046,88 zł (wariant 3);
- aripiprazolu we wskazaniu pozarejestacyjnym:
 - depresja lub zaburzenia depresyjne, do ukończenia 18 r.ż. - 6 652 617,75 zł (wariant 1) / 3 326 308,88 zł (wariant 2) / 1 663 259,38 zł (wariant 3),
 - zaburzenia obsesyjno – kompulsywne, do ukończenia 18 r.ż. - 1 038 671,380 zł (wariant 1) / 519 440,63 zł (wariant 2) / 259 615,38 zł (wariant 3),
 - tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 1 883 418,25 - 7 533 673 zł (wariant 1) / 941 919 – 3 767 676 zł (wariant 2) / 470 959,50 - 1 883 838 zł (wariant 3);
- duloksetyny we wskazaniu pozarejestacyjnym: zaburzenia lękowe i adaptacyjne, do ukończenia 18 r.ż. - 7 328 944,5 - 29 315 778 zł (wariant 1) / 3 664 527,00 – 14 658 108,00 zł (wariant 2) / 1 832 263,50 – 7 329 054,00 zł (wariant 3);
- klonazepamu we wskazaniu pozarejestacyjnym:
 - zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, do ukończenia 18 r.ż. - 3 828 302,50 - 15 313 210 zł (wariant 1) / 1 914 151,25 – 7 656 605 zł (wariant 2) / 957 121,25 – 3 828 485 zł (wariant 3),
 - tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 614 158,125 - 2 456 632,50 zł (wariant 1) / 307 147,50 – 1 228 590,00 zł (wariant 2) / 153 573,75- 614 295,00 zł (wariant 3),
 - zespół Tourette'a, do ukończenia 18 r.ż. - 113 332,5 - 453 330 zł (wariant 1) / 56 666,25 – 226 665,00 zł (wariant 2) / 2 8333,13 – 113 332,50 zł (wariant 3);
- kwetiapiny we wskazaniu pozarejestacyjnym: depresja lub zaburzenia depresyjne, do ukończenia 18 r.ż. - 1 446 221,25 zł (wariant 1) / 723 110,63 zł (wariant 2) / 361 578,13 zł (wariant 3);
- olanzapiny we wskazaniu pozarejestacyjnym: jadłowstręt psychiczny, do ukończenia 18 r.ż. - 368 577 - 1 474 308 zł (wariant 1) / 184 398 – 737 592 zł (wariant 2) / 92 199 – 368 796 zł (wariant 3);
- risperidonu we wskazaniu pozarejestacyjnym:
 - depresja lub zaburzenia depresyjne, do ukończenia 18 r.ż. - 925 581,6 - 1 851 163,20 zł (wariant 1) / 462 790,80 – 925 581,60 zł (wariant 2) / 231 410,00 – 462 820,00 zł (wariant 3),
 - tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 131 020,4 - 3 144 489,6 zł (wariant 1) / 65 524,80 – 1 572 595,20 zł (wariant 2) / 32 762,40 – 786 297,60 zł (wariant 3);
- sulpiridu we wskazaniu pozarejestacyjnym: tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 655 102 - 1 310 204 zł (wariant 1) / 327 624,00 – 655 248,00 zł (wariant 2) / 163 812,00 – 327 624,00 zł (wariant 3),
- topiramatu we wskazaniu pozarejestacyjnym: tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 1 932 550,90 zł (wariant 1) / 966 490,80 zł (wariant 2) / 483 245,40 zł (wariant 3);
- ziprazidonu we wskazaniu pozarejestacyjnym: tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 409 438,75 zł (wariant 1) / 204 765,00 zł (wariant 2) / 102 382,50 zł (wariant 3).

Należy jednak podkreślić, że oceniane technologie medyczne w powyższej populacji byłyby stosowane jako dodatek do aktualnego leczenia, co pozwala przypuszczać, że liczba pacjentów nimi leczonych będzie znacząco mniejsza, stąd przeprowadzono analizę w dwóch dodatkowych wariantach zakładających skorzystanie z ocenianych technologii przez 50% i 25% populacji z analizowanym rozpoznaniem. Ponadto dawkowanie ocenianych technologii szczególnie w populacji pediatrycznej jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wskazanie w populacji do ukończenia 18 r.ż.	Wariant analizy	Liczebność populacji	Koszt dla płatnika publicznego [PLN] za 1 mg substancji	Dawkowanie [mg/d]	Koszt miesięczny (30 dni) dla płatnika publicznego terapii populacji [PLN] w zależności od przyjętego dawkowania	Koszt roczny (365 dni) dla płatnika publicznego terapii populacji [PLN] w zależności od przyjętego dawkowania
Agomelatyna						
Depresja lub zaburzenia depresyjne (ICD-10: F32, F33; F34, F38, F39)	Wariant 1	31 698	0,07	12,5	832 072,50	10 123 548,75
	Wariant 2	15 849			416 036,25	5 061 774,38
	Wariant 3	7 925			208 031,25	2 531 046,88
Aripiprazol						
Depresja lub zaburzenia depresyjne (ICD-10: F32, F33; F34, F38, F39)	Wariant 1	31 698	0,23	2,5	546 790,50	6 652 617,75
	Wariant 2	15 849			273 395,25	3 326 308,88
	Wariant 3	7 925			136 706,25	1 663 259,38
Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ICD-10: F42)	Wariant 1	4 949	0,23	2,5	85 370,25	1 038 671,38
	Wariant 2	2 475			42 693,75	519 440,63
	Wariant 3	1 237			21 338,25	259 615,38
Tiki (ICD-10: F95.0, F95.1, F95.8, F95.9)	Wariant 1	4 487	0,23	5-20	154 801,5 - 619 206	1 883 418,25 - 7 533 673
	Wariant 2	2 244			77 418 – 309 672	941 919 – 3 767 676
	Wariant 3	1 122			38 709 – 154 836	470 959,50 -1 883 838

Wskazanie w populacji do ukończenia 18 r.ż.	Wariant analizy	Liczebność populacji	Koszt dla płatnika publicznego [PLN] za 1 mg substancji	Dawkowanie [mg/d]	Koszt miesięczny (30 dni) dla płatnika publicznego terapii populacji [PLN] w zależności od przyjętego dawkowania	Koszt roczny (365 dni) dla płatnika publicznego terapii populacji [PLN] w zależności od przyjętego dawkowania
Duloksetyna						
Zaburzenia lękowe i adaptacyjne (ICD-10: F40, F41; F43)	Wariant 1	66 931	0,01	30-120	602 379 - 2 409 516	7 328 944,5 - 29 315 778
	Wariant 2	33466			301 194 – 1204 776	3 664 527,00 – 14 658 108,00
	Wariant 3	16 733			150 597 – 602 388	1 832 263,50 – 7 329 054,00
Klonazepam*						
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90)	Wariant 1	41 954	0,25	1-4	314 655 - 1 258 620	3 828 302,50 - 15 313 210
	Wariant 2	20 977			157 327,5 – 629 310	1 914 151,25 – 7 656 605
	Wariant 3	10 489			78 667,5 – 314 670	957 121,25 – 3 828 485
Tiki (ICD-10: F95.0, F95.1, F95.8, F95.9)	Wariant 1	4 487	0,25	1,5–6	50 478,75 - 201 915	614 158,125 - 2 456 632,50
	Wariant 2	2 244			25 245 – 10 0980	307 147,50 – 1 228 590,00
	Wariant 3	1 122			12 622,5 – 50 490	153 573,75- 614 295,00
Zespół Tourette'a (ICD-10: F95.2)	Wariant 1	828	0,25	1,5–6	9 315 - 37 260	113 332,5 - 453 330
	Wariant 2	414			4 657,5- 18 630	56 666,25 – 226 665,00
	Wariant 3	207			2 328,75 – 9 315	2 8333,13 – 113 332,50
Kwetiapina						
	Wariant 1	31 698	0,01	12,5	118 867,50	1 446 221,25

Wskazanie w populacji do ukończenia 18 r.ż.	Wariant analizy	Liczebność populacji	Koszt dla płatnika publicznego [PLN] za 1 mg substancji	Dawkowanie [mg/d]	Koszt miesięczny (30 dni) dla płatnika publicznego terapii populacji [PLN] w zależności od przyjętego dawkowania	Koszt roczny (365 dni) dla płatnika publicznego terapii populacji [PLN] w zależności od przyjętego dawkowania
Depresja lub zaburzenia depresyjne (ICD-10: F32, F33; F34, F38, F39)	Wariant 2	15 849			59 433,75	723 110,63
	Wariant 3	7 925			29 718,75	361 578,13
Olanzapina						
Jadłowstręt psychiczny (ICD-10: F50.0)	Wariant 1	1 683	0,24	2,5-10	30 294 - 121 176	368 577 - 1 474 308
	Wariant 2	842			15 156- 60 624	184 398 – 737 592
	Wariant 3	421			7 578 – 30 312	92 199 – 368 796
Risperidon						
Depresja lub zaburzenia depresyjne (ICD-10: F32, F33; F34, F38, F39)	Wariant 1	31 698	0,32	0,25-0,5	76 075,2 - 152 150,40	925 581,6 - 1 851 163,20
	Wariant 2	15 849			38 037,6 – 76 075,2	462 790,80 – 925 581,60
	Wariant 3	7 925			19 020 – 38 040	231 410,00 – 462 820,00
Tiki (ICD-10: F95.0, F95.1, F95.8, F95.9)	Wariant 1	4 487	0,32	0,25–6	10 768,80 - 258 451,2	131 020,4 - 3 144 489,6
	Wariant 2	2 244			5 385,6 – 129 254,4	65 524,80 – 1 572 595,20
	Wariant 3	1 122			2 692,8 – 64 627,2	32 762,40 – 786 297,60
Sulpirid						
Tiki (ICD-10: F95.0, F95.1, F95.8, F95.9)	Wariant 1	4 487	0,002	200–400	53 844 - 107 688	655 102 - 1 310 204
	Wariant 2	2 244			26 928 – 53 856	327 624,00 – 655 248,00

Wskazanie w populacji do ukończenia 18 r.ż.	Wariant analizy	Liczebność populacji	Koszt dla płatnika publicznego [PLN] za 1 mg substancji	Dawkowanie [mg/d]	Koszt miesięczny (30 dni) dla płatnika publicznego terapii populacji [PLN] w zależności od przyjętego dawkowania	Koszt roczny (365 dni) dla płatnika publicznego terapii populacji [PLN] w zależności od przyjętego dawkowania
	Wariant 3	1 122			13 464 – 26 928	163 812,00 – 327 624,00
Topiramát						
Tiki (ICD-10: F95.0, F95.1, F95.8, F95.9)	Wariant 1	4 487	0,01	118	158 839,80	1 932 550,90
	Wariant 2	2 244			79 437,6	966 490,80
	Wariant 3	1 122			39 718,8	483 245,40
Ziprazidon						
Tiki (ICD-10: F95.0, F95.1, F95.8, F95.9)	Wariant 1	4 487	0,05	5	33 652,5	409 438,75
	Wariant 2	2 244			16 830	204 765,00
	Wariant 3	1 122			8 415	102 382,50

* Z powodu ryzyka uzależnienia klonazepam można stosować wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas w przypadku znacznego nasilenia tików, stąd wynik kosztu miesięcznego i rocznego można uznać za znacznie zawyżone.

Ograniczenia analizy:

- niepewność związana z oszacowaniem populacji docelowej (rozbieżności w danych NFZ oraz szacunkach ekspertów klinicznych) oraz brak danych dotyczących jaka część populacji z rozpoznaniem choroby prawdopodobnie skorzysta z ocenianej technologii;
- niepewność związana z przyjętym dawkowaniem – założono długotrwałą terapię wskazaną przez eksperta dawką początkową (zdaniem eksperta dawkowanie jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków);
- niepewność związana z przyjętym czasem stosowania – założono roczną terapię w każdym wskazaniu.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.04.2024 r., znak PLR2.4506.6.1.2024.KK (data wpływu do AOTMiT: 08.04.2024 r.), na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii Rady Przejrzystości oceniającej zasadność zastosowania:

- agomelatyny we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Depresja lub zaburzenia depresyjne- do ukończenia 18 r.ż.”,
- aripiprazolu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Depresja lub zaburzenia depresyjne, zaburzenia obsesyjno – kompulsywne (F42), tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9)- do ukończenia 18 r.ż.”,
- duloksetyny we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Zaburzenia lękowe i adaptacyjne- do ukończenia 18 r.ż.”,
- klonazepamu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, F90.1), tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9) i zespół Tourette'a (F95.2)- do ukończenia 18 r.ż.”,
- kwetiapiny we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Depresja lub zaburzenia depresyjne- do ukończenia 18 r.ż.”,
- olanzapiny we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Jadłowstręt psychiczny (F50.0)- do ukończenia 18 r.ż.”,
- risperidonu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Depresja lub zaburzenia depresyjne, tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9)- do ukończenia 18 r.ż.”,
- sulpiridu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9)- do ukończenia 18 r.ż.”,
- topiramatu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9)- do ukończenia 18 r.ż.”,
- ziprazidonu we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Tiki (F95.0; F95.1; F95.8, F95.9)- do ukończenia 18 r.ż.”.

Do zlecenia załączono korespondencję elektroniczną z dr n. med. Aleksandrą Lewandowską, Konsultantem Krajowym w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży, w której dr n. med. Aleksandra Lewandowska wskazuje na zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną: Aripiprazolum, Risperidonum, Sulpiridum, Ziprasidonum w zakresie wskazań pozarejestacyjnych: Zespół Tourette'a oraz zaburzenia tikowe. Ponadto, zgodnie z treścią korespondencji, wg dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej: *Częstość występowania Zespołu Tourette'a (GTS) określona na podstawie badania dzieci między 5. a 18. rokiem życia wynosi około 0,8%, przewlekłych tików ruchowych — 1,65%, przewlekłych tików głosowych — 0,69%, a tików przemijających — 2,99% . W populacji polskiej określono chorobowość GTS na 0,6% wśród dzieci w wieku 12–15 lat. Jakikolwiek zaburzenie tikowe dotyczy 2,82% osób między 5. a 18. rokiem życia.*

Problem zdrowotny

Zaburzenia depresyjne

Zaburzenia depresyjne są grupa zaburzeń, w których to głównym objawem jest subiektywne odczuwanie obniżenia nastroju. W pewnej części przypadków objaw ten może być nieokazywany przez pacjenta, co utrudnia sprawną identyfikację. Zaburzenia te mogą oddziaływać na kluczowe obszary życia codziennego, włączając w to także relacje z rodziną oraz osobami z bliskiego otoczenia. Z uwagi na charakter problemu zdrowotnego, choroba ta może pojawić się u każdego, a w szczególności wśród osób doświadczonych przez traumatyczne zdarzenia, prześladowania lub inne wydarzenia wywołujące stres.

Zgodnie z danymi prezentowanymi przez IHME, w Polsce w roku 2019, zaburzenia depresyjne występowały z częstością 2 836,16/100 tys. obywateli. Należy także zauważyć, że zaburzenia depresyjne częściej występują w przypadku kobiet (3 223,84/100 tys.) niż mężczyzn (2 412,46/100 tys.). W odniesieniu do chorobowości z kolei wyniosła ona 2 407,85/100 tys. W przypadku grup wiekowych natomiast, należy zauważyć, iż zaburzenia te nie występują wśród młodszych pacjentów (0 m.ż. – 4 r.ż.). Pierwsze przypadki obserwowane są dopiero w grupie wiekowej 5-9 lat. W kolejnych latach z kolej częstość występowania zaburzeń depresyjnych stopniowo wzrasta

począwszy od grupy wiekowej 10-14 lat (471,32/100 tys.). W grupie wiekowej 15-19 z kolei częstość występowania zaburzeń depresyjnych ukształtowała się na poziomie 1 583,83/100 tys.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne

Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (OCD ang. *obsessive compulsive disorder*), zwane inaczej jako nerwica natręctw, to zaburzenie, które cechuje się występowaniem nawracających, natrętnych myśli (obsesji) i/lub czynności (kompulsje), którym trudno jest się przeciwstawić. Próba powstrzymania się od nich wiąże się z narastającym lękiem, niepokojem, napięciem oraz niekiedy bólem.

Zgodnie z dostępnymi informacjami, występowanie zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych wśród dzieci i młodzieży kształtuje się na poziomie 0,35-4%. Pierwsze epizody tego schorzenia pojawiają się mniej więcej w okolicy 7 lub 8 r.ż. Zgodnie z danymi opublikowanymi w ramach bazy BASIW natomiast, w roku 2022, w systemie opieki psychiatrycznej dla dzieci i młodzieży, przebywało ok. 52,11 tys. pacjentów, poniżej 18 r.ż., z zaburzeniami nerwicowymi związanymi ze stresem i postacią somatyczną.

Zaburzenia lękowe i adaptacyjne

W przypadku zaburzeń lękowych u podstawy których leży fobia, jest to lęk pojawiający się podczas bezpośredniego kontaktu z pewną konkretną sytuacją czy obiektem. Charakterystycznym jest fakt, że osoby obciążone fobią zdają sobie sprawę, że ich lęk jest irracjonalny. Mimo to unikają sytuacji (miejsc, zwierząt), które mogłyby doprowadzić do uwolnienia fobicznego lęku.

Cechą charakterystyczną epizodycznego lęku napadowego, są regularnie występujące ataki silnego lęku z licznymi objawami somatycznymi. Napad tego typu może trwać przez kolejne 20-30 minut. Uczucie niepokoju, rozbicia może trwać dłużej, ale paniczny lęk ustępuje z uwagi na fakt, że organizm nie jest w stanie kontynuować procesu uwalniania takich ilości adrenaliny.

Uogólnione zaburzenia lękowe cechują się przewlekłym i uporczywym lękiem, choć nie jest on tak intensywny jak ma to miejsce w przypadku lęku napadowego. Pacjenci go doświadczający określają go jako stałe uczucie niepokoju, niejasne uczucie zagrożenia lub ciągle zamartwianie się.

Zgodnie z danymi prezentowanymi przez IHME, w Polsce w roku 2019, zaburzenia lękowe występowały z częstością 3 489,3/100 tys. obywateli. W odniesieniu do chorobowości z kolei wyniosła ona 494,09/100 tys. Należy także zauważyć, że zaburzenia te dużo częściej występują w przypadku kobiet (4 446,87/100 tys.) niż wśród mężczyzn (2 469,1/100 tys.). Pierwsze przypadki obserwowane są już wśród dzieci między 1 a 4 r.ż. (113,41/100 tys.). W kolejnych grupach wiekowych częstość występowania zaburzeń lękowych gwałtownie wzrasta, aż do osiągnięcia maksymalnej wartości wśród dorosłych w wieku 40-44 lat (4 935,14/100 tys.). Wśród nastolatków z kolei, zaburzenia lękowe są dość powszechne i występują z częstotliwością 3 347,62/100 tys. wśród osób między 10 a 14 r.ż. oraz 4 340,53/100 tys. u tych między 15 a 19 r.ż.

Tiki

Tiki stanowią gwałtowne, szybkie, nawracające, nierytmiczne, nieadekwatne do sytuacji i niemożliwe do opanowania ruchy lub wokalizacje. Najczęściej występują one u dzieci. Pomimo natarczywego charakteru, tiki na ogół są łagodne i nie determinują one uszkodzeń mózgu ani nie determinują opóźnień jego rozwoju. Mimo braku szkodliwości, nie należy ich ignorować z uwagi na fakt, że mogą one stanowić wczesny objaw zaburzeń neurorozwojowych, neuropsychologicznych lub psychicznych o szerszym zakresie.

Zgodnie z dostępnymi informacjami, tiki najczęściej pojawiają się między 4 a 7 rokiem życia dziecka. W zdecydowanej większości przypadków tiki mają charakter przejściowy, jednakże w około 1-2% przypadków przechodzą one w formę przewlekłą. Warto także zaznaczyć, że są one najbardziej intensywne u dzieci między 8 a 12 r.ż. Zgodnie z danymi opublikowanymi w ramach bazy BASIW, w roku 2022 w systemie przebywało ok. 22,94 tys. pacjentów, poniżej 18 r.ż., z zaburzeniami hiperkinetycznymi, oraz 1,32 tys. pacjentów ze stwierdzoną obecnością tików

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

ADHD (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*) jest zaburzeniem, które rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie i obejmuje trzy główne grupy objawów: nadmierną ruchliwość, zaburzenia koncentracji uwagi oraz nadmierną impulsywność.

Zgodnie z danymi IHME, w Polsce w roku 2019, zaburzenia hiperaktywności (w tym także zaburzenia koncentracji uwagi) występowały z częstotliwością 787,55/100 tys. Należy także zauważyć, że zaburzenia te dużo częściej występują w przypadku mężczyzn (1 169,78/100 tys.) niż wśród kobiet (428,78/100 tys.). W odniesieniu do chorobowości z kolei, wyniosła ona 31,79/100 tys. Pierwsze przypadki obserwowane są już wśród dzieci między

1 a 4 r.ż. (257,62/100 tys.). W kolejnych grupach wiekowych częstość występowania zaburzeń hiperaktywności gwałtownie wzrasta, aż do osiągnięcia maksymalnej wartości wśród dzieci w wieku 10-14 lat (2 868,18/100 tys.). Począwszy od tej grupy wiekowej, częstość występowania nadpobudliwości gwałtownie spada, co sugeruje, że problem ten jest charakterystyczny dla osób poniżej 18 r.ż.

Zespół Tourette'a

Zespół Gillesa de la Tourette'a to zaburzenie neuropsychiatryczne, nazywane także „chorobą tików”. Tiki mogą przybierać postać mimowolnych ruchów, powtarzania słów, często obscenicznych (przeklinanie), mrugania powiekami, jak też pociągania nosem lub chrząkania. Wszystkie te czynności pacjent wykonuje mimowolnie. Chory w sprzyjających okolicznościach jest zdolny do powstrzymania tików, jednak po krótkim czasie dochodzi do jego uwolnienia, często ze wzmożoną siłą. Przyczyna zespołu Tourette'a nie jest znana, choć często wskazuje się na predyspozycje rodzinne.

Zgodnie z danymi IHME, w Polsce w roku 2019, zaburzenia hiperaktywności (w tym także zespół Tourette'a) występowały z częstością 787,55/100 tys. Należy także zauważyć, że zaburzenia te dużo częściej występują w przypadku mężczyzn (1 169,78/100 tys.) niż wśród kobiet (428,78/100 tys.). W odniesieniu do chorobowości z kolei, wyniosła ona 31,79/100 tys. Pierwsze przypadki obserwowane są już wśród dzieci między 1 a 4 r.ż. (257,62/100 tys.). W kolejnych grupach wiekowych częstość występowania zaburzeń gwałtownie wzrasta, aż do osiągnięcia maksymalnej wartości wśród dzieci w wieku 10-14 lat (2 868,18/100 tys.). Począwszy od tej grupy wiekowej, częstość występowania tych zaburzeń gwałtownie spada, co sugeruje, że problem ten jest charakterystyczny dla osób poniżej 18 r.ż.

Jadłowstręt psychiczny

Jadłowstręt psychiczny jest zespołem psychosomatycznym cechującym się zmniejszeniem masy ciała i innymi następstwami celowego nieprzyjmowania pokarmów.

Zgodnie z danymi IHME, w Polsce w roku 2019, jadłowstręt psychiczny występowały z częstością 44,31/100 tys. Należy także zauważyć, że zaburzenia te dużo częściej występują w przypadku kobiet (66,31/100 tys.) niż u mężczyzn (20,87/100 tys.). W odniesieniu do chorobowości z kolei, wyniosła ona 11,25/100 tys. Warto zaznaczyć także, że jadłowstręt psychiczny praktycznie nie występuje u dzieci poniżej 4 r.ż. Jednakże, pierwsze przypadki obserwowane są już wśród dzieci między 5 a 9 r.ż. (6,19/100 tys.). W kolejnych grupach wiekowych częstość występowania zaburzeń gwałtownie wzrasta, aż do osiągnięcia maksymalnej wartości wśród osób dorosłych w wieku w wieku 20-24 lat (145,41/100 tys.).

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono:

- przegląd parasolowy Głowacki 2021, do którego włączono przegląd systematyczny Wang 2017 dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa aripiprazolu w leczeniu zaburzeń tikowych w populacji dzieci i młodzieży <18 r.ż. Dodatkowo zawarto także przegląd systematyczny Yang 2019 odnoszący się jedynie do bezpieczeństwa omawianej substancji;
- przegląd systematyczny Coustals 2021, do którego włączono badanie RCT Ghanzideh dot. różnicy w skuteczności oraz bezpieczeństwie leczenia zaburzeń tikowych, w populacji dzieci i młodzieży <18 r.ż., z użyciem aripiprazolu, w schemacie 1 dawki/dzień oraz 2 dawek/tydzień. Dodatkowo w przeglądzie zawarto także studium serii przypadków Akyol Ardic 2017, odnoszącego się do skuteczności zastosowania aripiprazolu w ramach augmentacji leczenia zaburzeń tikowych;
- 1 metaanaliza RCT i badań obserwacyjnych Han 2022 oraz 1 przegląd systematyczny badań obserwacyjnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii olanzapiną u dzieci i młodzieży z jadłowstrętem psychicznym.

Zaburzenia tikowe

Przegląd systematyczny (parasolowy) Głowacki 2021

We włączonej do przeglądu metaanalizie Yang 2019 odniesiono się do bezpieczeństwa terapii z użyciem aripiprazolu podawanym dzieciom i młodzieży <18 r.ż. z zaburzeniami tikowymi. Zgodnie z wynikami metaanalizy badań 17 RCT, uwzględnionej w przeglądzie Yang 2019, zastosowanie aripiprazolu, w porównaniu do haloperidolu, odznacza się istotnym statystycznie obniżeniem prawdopodobieństwa wystąpienia u tych pacjentów:

- senności – RR=0,596 [95% CI:(0,394; 0,901)];
- objawów pozapiramidowych – RR=0,236 [95% CI:(0,111; 0,505)];

- drżenia – RR=0,255 [95% CI:(0,114; 0,517)];
- zaparcie – RR=0,148 [95% CI:(0,111; 0,505)];
- suchości w jamie ustnej – RR=0,141 [95% CI:(0,046; 0,425)].

W porównaniu do placebo z kolei, aripiprazol wykazywał istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia senności (RR=6,565 [95% CI: (1,270; 33,945)]).

We włączonym do przeglądu metaanalizie Wang 2017 odniesiono się do skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem aripiprazolu podawanym dzieciom i młodzieży <18 r.ż. z zaburzeniami tikowymi. Aripiprazol został w tym przypadku porównany z haloperidolem, topiramatem, risperidonem oraz tiaprydem. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników włączonych badań (w nawiasach podano liczbę badań, w których wystąpił określony punkt końcowy):

- podanie pacjentom <18 r.ż. aripiprazolu celem leczenia zaburzeń tikowych nie determinuje istotnego statystycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego w skali YGTSS, w porównaniu do innych substancji stosowanych w tym wskazaniu (równoważność aripiprazolu względem innych leków) – SMD=0,04 [95%CI: (-0,18; 0,29)];
- aripiprazol nie prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego w ramach narzędzia pomiarowego *motor tic severity score*, względem innych leków (równoważność aripiprazolu względem innych leków) – SMD=0,11 [95%CI: (-0,22; 0,44)];
- aripiprazol nie prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego w ramach narzędzia pomiarowego *vocal tic severity score*, względem innych leków (równoważność aripiprazolu względem innych leków) – SMD=0,02 [95%CI: (-0,22; 0,19)];
- aripiprazol nie prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego w ramach narzędzia pomiarowego *vocal tic severity score*, względem innych leków (równoważność aripiprazolu względem innych leków) – SMD=0,02 [95%CI: (-0,22; 0,19)];
- aripiprazol nie prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego w ramach narzędzia pomiarowego *impairment score*, względem innych leków (równoważność aripiprazolu względem innych leków) – SMD=0,02 [95%CI: (-0,22; 0,19)];
- aripiprazol nie prowadzi do istotnej statystycznie zmiany prawdopodobieństwa uzyskania zmiany wyniku w ramach narzędzia pomiarowego *Clinical Global Impression*, względem innych leków (równoważność aripiprazolu względem innych leków) – OR=1,10 [95%CI: (0,50; 2,38)];

Przegląd systematyczny Coulstals 2021

We włączonej do przeglądu badaniu RCT Ghanizadeh 2016, autorzy odnieśli się do skuteczności leczenia aripiprazolem pacjentów z zaburzeniami tikowymi. Badanie skupiało się na porównaniu dwóch schematów leczenia, w postaci 1 dawka/dzień (n=20) oraz 2 dawek/tydzień (n=16). W ramach omawianego badania wykazano, że:

- stosowanie aripiprazolu, zarówno w jednym jak i drugim schemacie dawkowania determinuje zdecydowanie obniżenie wyniku uzyskiwanego w ramach skali YGTSS, po 8 tygodniach jego stosowania – odpowiednio spadek z 89,6 do 15,3 w grupie 1 dawka/dzień oraz z 93,8 do 29,7 w grupie 2 dawki/tydzień.
- stosowanie aripiprazolu, zarówno w jednym jak i drugim schemacie dawkowania determinuje zdecydowanie obniżenie wyniku uzyskiwanego w ramach skali *motor and vocal tics score*, po 8 tygodniach jego stosowania – odpowiednio spadek z 33,6 do 6,6 w grupie 1 dawka/dzień oraz z 31,3 do 9,7 w grupie 2 dawki/tydzień.

W odniesieniu do bezpieczeństwa natomiast, autorzy Ghanizadeh 2016, wskazali, że najczęściej występującym działaniem niepożądanym pozostaje senność. W ramach badania odnotowano, że wystąpiła ona u 52,6% (grupa 1 dawka/dzień) oraz u 26,7% (2 dawki/tydzień) uczestników.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne

Przegląd systematyczny Coulstals 2021

We włączonej do przeglądu badaniu serii przypadków Akyol 2017, autorzy odnieśli się do skuteczności augmentacji leczenia aripiprazolem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi. W ramach badania odniesiono się do zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych opornych na leczenie z wykorzystaniem leków z grupy SSRI połączonych z terapią behawioralno-poznawczą.

W ramach omawianego badania wykazano, że poprzez zastosowanie aripiprazolu u dzieci i młodzieży dochodzi do istotnego statystycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego w ramach narzędzia CY-BOCS. W przypadku natomiast narzędzi CGI-S oraz CGI-I, realizacji terapii z użyciem aripiprazolu w populacji dzieci prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia wartości w ramach skali CGI-S oraz SGI-I.

Jadłowstręt psychiczny

Metaanaliza Han 2022

Wpływ olanzapiny jako leczenia uzupełniającego oceniano w dwóch badaniach. Wzrost BMI wyniósł 0,66 kg/m², przy czym metaanaliza 3 badań nie wykazała istotności statystycznej – MD=0,66 (95%CI: -0,36; 1,67, p=0,21; I²=11%, p=0,32).

Przegląd systematyczny Pruccoli 2022

W przeglądzie systematycznym odnaleziono 13 badań dotyczących stosowania olanzapiny w leczeniu dzieci i młodzieży z jadłowstrętem psychicznym (5 badań obserwacyjnych i 8 opisów przypadków). Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników włączonych badań (w nawiasach podano liczbę badań, w których wystąpił określony punkt końcowy):

- Populacja dziewcząt (10 badań): przyrost masy ciała (9/10), przywrócenie wagi (1/10)
 - brak poprawy w zakresie psychopatologii (1 badanie); ustąpienie objawów psychicznych: drażliwość (2 badania), niepokój (3 badania), pobudzenie (3 badania), kompulsywne myśli o wadze, jedzeniu i aktywności fizycznej (6 badań)
 - nadmierna sedacja (1 badanie); łagodna sedacja (3 badania); podwyższenie profilu lipidowego na czczo; podwyższone próby wątrobowe (2 badania); swędzenie (1 badanie); brak zgłoszonych działań niepożądanych (6 badań);
- Populacja chłopców (1 opis przypadku): brak poprawy wagi ciała i w zakresie psychopatologii oraz wystąpienie zespołu neuroleptycznego po 48 godzinach po pierwszym podaniu olanzapiny.
- Populacja dzieci <14 lat (2 opisy przypadków/serii):
 - przyrost masy ciała (1 badanie); waga przywrócona (1 badanie);
 - nie zgłoszono niepożądanych reakcji na lek;
 - redukcja nieprawidłowych nawyków żywieniowych i kompulsji (2 badania); poprawa w zakresie lęku i pobudzenia (1 badanie); poprawna snu (1 badanie).
- Młodzież ≥14 lat (5 opisów przypadków):
 - redukcja nieprawidłowych nawyków żywieniowych (2 badania); niepokój i pobudzenie (1 badanie); drażliwość, kompulsywne myśli o masie ciała i aktywności fizycznej (1 badanie), brak poprawy (1 badanie);
 - przyrost masy ciała (4 badania); brak poprawy (1 badanie);
 - nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych (3 badania); łagodna sedacja (1 badanie); złośliwy zespół neuroleptyczny (1 badanie).

Dowody pierwotne

Badanie RCT EUCTR 2019 – zaburzenia depresyjne

We włączonej do przeglądu badaniu RCT, autorzy odnieśli się do skuteczności agomelatyny w dawce 10 mg oraz 25 mg, w zakresie leczenia poważnych zaburzeń depresyjnych w populacji dzieci (w wieku od 7 do 11 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat). Ramach badania obie interwencje porównano z placebo oraz z fluoksetyną połączoną z placebo. W celu określenia efektywności interwencji odniesiono się do zmiany uzyskiwanego przez pacjentów wyniku w ramach skali CDRS-R. W ramach badania wykazano że:

- w przypadku odniesienia interwencji do populacji ogólnej, największym potencjałem w zakresie obniżania wyniku CDRS-R odznacza się agomelatyna w dawce 25 mg (spadek wyniku średnio o 22,5 pkt.) i była lepsza niż wskazane grupy kontrolne. Agomelatyny w dawce 10 mg obniżała wynik średnio o 20,9 pkt. – była lepsza od placebo ale gorsza od grupy z fluoksetyną;
- w przypadku odniesienia interwencji do populacji nastolatków, największym potencjałem w zakresie obniżania wyniku CDRS-R odznacza się agomelatyna w dawce 25 mg (spadek wyniku średnio o 23,8 pkt.). Agomelatyny w dawce 10 mg obniżała wynik średnio o 21,1 pkt. i była lepsza od placebo ale gorsza od grupy z fluoksetyną;
- w przypadku odniesienia interwencji do populacji dzieci, agomelatyna w dawce 10 mg doprowadziła do obniżenia wyniku CDRS-R średnio o 20 pkt. Interwencja ta nie była jednak lepsza w porównaniu do grupy z fluoksetyną. Agomelatyny w dawce 25 mg obniżała wynik średnio o 17,1 pkt., ale była gorsza od obydwu grup kontrolnych.

Badanie RCT Straw 2015 – zaburzenia lękowe

We włączonej do przeglądu badaniu RCT, autorzy odnieśli się do skuteczności leczenia uogólnionych zaburzeń lękowych, wśród dzieci młodzieży między 7 a 18 r.ż., z wykorzystaniem duloksetyny. W ramach badania leczenia z wykorzystaniem duloksetyny (w dawce 30-120 mg/dzień) porównano z placebo i wykazano, że:

- duloksetyna, w porównaniu do placebo, determinuje istotnie statystycznie większe obniżenie wyniku uzyskiwanego w ramach skali PARS, w zakresie nasilenia uogólnionych zaburzeń lękowych – średnio o 9,7 pkt.;
- duloksetyna w porównaniu do placebo, determinuje istotnie statystycznie większe obniżenie wyniku uzyskiwanego w ramach skali CGI-S – średnio o 1,4 pkt.;
- duloksetyna w porównaniu do placebo, determinuje istotnie statystycznie większą poprawę wyniku uzyskiwanego w ramach skali CGAS – średni wzrost o 17,1 pkt.;

Na skutek interwencji, doszło do co najmniej 50% poprawy wyniku w ramach skali PARS, wśród 59% pacjentów. Uzyskany wynik był istotnie statystycznie większy w przypadku duloksetyny niż wśród osób stosujących placebo (42%).

Biorąc pod uwagę szacunkowe prawdopodobieństwo remisji, określanego jako uzyskanie wyniku w ramach skali CGI-S \leq 2, pożądany wynik uzyskano w przypadku 54% pacjentów stosujących duloksetynę. W grupie kontrolnej z kolei, kryterium to spełniło jedynie 35% pacjentów. Ponownie wynik był istotnie statystycznie większy na korzyść interwencji.

Ostatecznie, w zakresie punktu końcowego w postaci remisji funkcjonalnej (określaj jako zwiększenie funkcjonalności pacjenta na skutek interwencji, mierzonej w ramach skali CGAS $>$ 70), opisywany wynik został zaobserwowany wśród 37% pacjentów stosujących duloksetynę oraz u 24% pacjentów stosujących placebo. Uzyskana większa skuteczność interwencji była wynikiem istotnym statystycznie.

Badanie RCT Ghanizadeh 2014 – Tiki

We włączonej do przeglądu badaniu RCT, autorzy odnieśli się do skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania aripiprazolu i risperidonu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami tikowymi. W ramach badania porównywano oba te preparaty. Zarówno aripiprazol, jak i risperidon, znacząco zmniejszyły liczbę tików motorycznych i głosowych oraz całkowity wynik ciężkości tików i wynik YGTSS ($p>$ 0,001 dla obu grup i wszystkich wyników). Ponadto wykazano, że zarówno aripiprazol, jak i risperidon, znacząco zwiększyły wyniki w analizowanych podskalach pediatrycznego inwentarzu jakości życia.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Do przeglądu parasolowego Yang 2020 załączono także przegląd systematyczny Holis 2016, w ramach którego odniesiono się do skuteczności aripiprazolu, risperidonu lub ziprazidonu w różnym dawkowaniu, w porównaniu z placebo lub innymi lekami. Obszar zainteresowań obejmował zaburzenia tikowe oraz zespół Tourette'a. W ramach publikacji wykazano, że:

- zastosowanie u dzieci i młodzieży risperidonu, w porównaniu do placebo, determinuje istotnie statystycznie większa skuteczność interwencji, w zakresie poprawy wyniku uzyskiwanego w ramach skali CGI – RR=0,27 [95%CI: (0,10; 0,73)];
- podanie ziprazidonu dzieciom i młodzieży z zaburzeniami tikowymi, nie prowadzi do istotnego statycznie obniżenia wyniku uzyskiwanego przez pacjenta w ramach skali CGI-S – SMD=-0,71 [95%CI: (-1,50; 0,09)];
- zastosowanie aripiprazolu wśród osób $<$ 18 r.ż. z zaburzeniami tikowymi, w porównaniu do tiaprydu, nie prowadzi do istotnej statystycznie zmiany prawdopodobieństwa zmniejszenia wyniku uzyskiwanego w ramach skali YGTSS, przez tych pacjentów – RR=1,01 [95%CI: (0,80; 1,27)](równoważność aripiprazolu i tiaprydu);
- zastosowanie aripiprazolu wśród osób $<$ 18 r.ż. z zaburzeniami tikowymi, w porównaniu do haloperidolu, nie prowadzi do istotnej statystycznie zmiany prawdopodobieństwa zmniejszenia wyniku uzyskiwanego w ramach skali CGI, przez tych pacjentów – RR=1,21 [95%CI: (0,76; 1,91)](równoważność aripiprazolu i haloperidolu);

Do przeglądu systematycznego załączono także metaanalizę Yu 2020 w ramach, której odniesiono się do skuteczności topiramatu w różnym dawkowaniu, w porównaniu z innymi lekami, w zakresie leczenia tików i zespołu tourette'a. Efektywną interwencją oznaczała, sytuacja gdy różnica między wynikami w ramach skali YGTSS przed rozpoczęciem leczenia a wynikiem po jego zrealizowaniu, była większa niż 30%. W ramach publikacji wykazano, że:

- zastosowanie u dzieci i młodzieży topiramatu, w porównaniu do innych leków, determinuje istotną statystycznie większą skuteczność interwencji – RR=1,13 [95%CI: (1,06; 1,20)];

- zastosowanie omawianego leku, w porównaniu do grupy kontrolnej, generuje istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych – RR=0,54 [95%CI: (0,46; 0,65)].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami roczny koszt dla płatnika publicznego terapii całej populacji z danym rozpoznaniem wyniesie w zależności od przyjętego dawkowania:

- agomelatyna we wskazaniu pozarejestryjnym: Depresja lub zaburzenia depresyjne- do ukończenia 18 r.ż. - 10 123 548,75 zł.
- aripiprazolu we wskazaniu pozarejestryjnym:
 - depresja lub zaburzenia depresyjne, do ukończenia 18 r.ż. - 6 652 617,75 zł,
 - zaburzenia obsesyjno – kompulsywne, do ukończenia 18 r.ż. - 1 038 671,380 zł,
 - tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 1 883 418,25 - 7 533 673 zł,
- duloksetyny we wskazaniu pozarejestryjnym: Zaburzenia lękowe i adaptacyjne, do ukończenia 18 r.ż. - 7 328 944,5 - 29 315 778 zł,
- klonazepamu we wskazaniu pozarejestryjnym:
 - zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, do ukończenia 18 r.ż. - 3 828 302,50 - 15 313 210 zł,
 - tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 614 158,125 - 2 456 632,50 zł,
 - zespół Tourette'a, do ukończenia 18 r.ż. - 113 332,5 - 453 330 zł,
- kwetiapiny we wskazaniu pozarejestryjnym: depresja lub zaburzenia depresyjne, do ukończenia 18 r.ż. - 1 446 221,25 zł,
- olanzapiny we wskazaniu pozarejestryjnym: jadłowstręt psychiczny, do ukończenia 18 r.ż. - 368 577 - 1 474 308 zł,
- risperidonu we wskazaniu pozarejestryjnym:
 - depresja lub zaburzenia depresyjne, do ukończenia 18 r.ż. - 925 581,6 - 1 851 163,20 zł,
 - tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 131 020,4 - 3 144 489,6 zł,
- sulpiridu we wskazaniu pozarejestryjnym: tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 655 102 - 1 310 204 zł,
- topiramatu we wskazaniu pozarejestryjnym: tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 1 932 550,90 zł,
- ziprazidonu we wskazaniu pozarejestryjnym: tiki, do ukończenia 18 r.ż. - 409 438,75 zł.

Należy jednak podkreślić, że oceniane technologie medyczne w powyższej populacji byłyby stosowane jako dodatek do aktualnego leczenia, co pozwala przypuszczać, że liczba pacjentów nimi leczonych będzie znacząco mniejsza, stąd przeprowadzono analizę w dwóch dodatkowych wariantach zakładających skorzystanie z ocenianych technologii przez 50% i 25% populacji z analizowanym rozpoznaniem. Ponadto dawkowanie ocenianych technologii szczególnie w populacji pediatrycznej jest zależne od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, masa ciała pacjenta, schorzenia współwystępujące, wywiad rozwojowy, stan fizyczny i psychiczny pacjenta, stosowanie innych leków.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Rekomendacje kliniczne

Zaburzenia depresyjne

Odnaleziono 4 dokumenty/wytyczne: National Health Service Foundation Trust z 2022 r. (NHSFT 2022 – leczenie dzieci i młodzieży z zaburzeniami depresyjnymi), Polskie Towarzystwo Psychiatryczne z 2021 r. (PTP 2021 – wytyczne dot. leczenia populacji ogólnej), dokument przygotowany na zlecenie Ministerstwa Zdrowia z 2019 r. (MZ 2019 – leczenie u dzieci) oraz zalecenia National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019 – diagnoza i leczenie depresji u dzieci). Nie odnaleziono wytycznych dotyczących zastosowania **agomelatyny** w leczeniu zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży.

Aripiprazol jako lek dopuszczalny do leczenia zaburzeń depresyjnych w populacji dzieci i młodzieży (jako trzecia linia leczenia) (NHS FT 2022). W przypadku wytycznych PTP 2021 stwierdzono, że lek ten ma pewien potencjał w leczeniu przeciwdepresyjnym, w związku z czym może on wspomagać leczenie pacjenta. **Kwetiapina** również może zostać zastosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych w populacji dzieci i młodzieży (trzecia linia leczenia) (NHS FT 2022).

Risperidon, zgodnie z zaleceniami NHS FT 2022, może zostać wzięty pod uwagę w leczeniu zaburzeń depresyjnych w populacji dzieci i młodzieży (jedynie jako trzecia linia leczenia) (NHS FT 2022).

Leki przeciwpsychotyczne (do których należą m.in. **risperidon**, **kwetiapina**, i **aripiprazol**), mogą zostać wykorzystane w ramach augmentacji leczenia dzieci i młodzieży z depresją niereagującą na leczenie, nawracającymi epizodami depresyjnymi oraz depresją psychiczną (MZ 2019, NICE 2019).

Zaburzenia lękowe i adaptacyjne

Odnaleziono wytyczne 2 towarzystw naukowych: Canadian Paediatric Society (CPS 2023) i American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP 2020), dotyczące diagnozowania i leczenia zaburzeń lękowych u dzieci i młodzieży.

W leczeniu lęku społecznego, lęku uogólnionego, lęku separacyjnego lub zespołu lęku napadowego u dzieci i młodzieży można rozważyć zastosowanie SNRI (w tym **duloksetyna** w dawce 30-120 mg/dzień), przy czym jako najskuteczniejsze leczenie towarzystwo wskazuje farmakoterapię SSRI (CPS 2023).

Sugeruje się, że SNRI można podawać pacjentom w wieku od 6 do 18 lat cierpiącym na lęk społeczny, lęk uogólniony, lęk separacyjny lub zespół paniki, a **duloksetyna** to jedyny lek z grupy SNRI, który ma wskazanie FDA do leczenia jakichkolwiek zaburzeń lękowych (w szczególności uogólnionych zaburzeń lękowych u dzieci i młodzieży w wieku 7-17 lat) (AACAP 2020).

Tiki i zespół Tourette'a

Odnaleziono 3 dokumenty/wytyczne: European Society for the Study of Tourette syndrome z 2021 r. (ESSTS 2021 – leczenie zespołu Tourette'a oraz innych zaburzeń tikowych); The American Society for Experimental NeuroTherapeutics z 2020 r. (ASENT 2020 – leczenie i zarządzanie objawami tikowymi) oraz rekomendacje grupy polskich ekspertów w zakresie postępowania w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a z 2018 r. (Janik 2018).

Aripiprazol jest zalecany przez ESSTS 2021, w obniżaniu intensywności tików. W Europie lek ten jest jednym z częściej przepisywanych w kierunku obniżania ich intensywności. Podobne zalecenia przedstawiają także autorzy rekomendacji ASENT 2020 oraz Janik 2018, gdzie stwierdzono, że podanie **aripiprazolu** wpływa na zmniejszenie nasilenia i częstości występowania objawów tikowych. Dodatkowo w wytycznych Janik 2018 wskazano także, że **ziprazidon** może zostać zastosowany jako skuteczne leczenie alternatywne.

Zastosowanie **topiramatu** w zakresie leczenia tików u dzieci i młodzieży jest kwestią dyskusyjną. W przypadku rekomendacji ESSTS 2021 **topiramamat** jest możliwy do zastosowania jedynie w populacji osób dorosłych. ASENT 2020 z kolei zaznacza, że lek ten może zostać wzięty pod uwagę jedynie w drugiej linii leczenia tików o umiarkowanym natężeniu. Ostatecznie w publikacji Janik 2018, autorzy nie zalecają tego leku z uwagi na profil bezpieczeństwa oraz ograniczone dane nt. jego skuteczności we wskazanym zakresie.

Autorzy publikacji Janik 2018 wskazują, że **klonazepam** wykazuje szybkie działanie neutralizujące tiki, choć obecnie brak jest dowodów wysokiej jakości, które potwierdzałyby opisywane korzyści. Mimo to jednak, z uwagi na ryzyko uzależnienia od benzodiazepin (w tym **klonazepamu**), leki te można stosować wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas, gdy obserwowane jest znaczne nasilenie tików.

W przypadku stosowania **sulpirydu**, autorzy Janik 2018 zaznaczają, że benzamidy są szeroko stosowane w Europie w zakresie łagodzenia tików. Jednakże, pomimo korzyści obserwowanych podczas praktyki klinicznej, brakuje badań RCT, które pozwoliłyby określić dokładne korzyści takiego działania.

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących zastosowania klonazepamu we wskazaniu zespół Tourette'a.

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)

Nie odnaleziono rekomendacji, które wskazywałyby na możliwość zastosowania **klonazepamu** w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży.

Jadłowstręt psychiczny

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych: American Psychiatric Association (APA 2023 – leczenie pacjentów z zaburzeniami odżywiania – postępowanie u dzieci, młodzieży i dorosłych), Royal College of Psychiatrists (RCP 2023 – rozpoznawanie i postępowanie w nagłych stanach medycznych związanych z zaburzeniami odżywiania), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2022 – krajowe wytyczne dotyczące najlepszych praktyk w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami odżywiania), American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians Foundation (AAP/AAFP 2021 – leczenie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych)

z zaburzeniami odżywiania), Canadian Practice Guidelines (CPG 2020 – leczenie dzieci i młodzieży z zaburzeniami odżywiania).

Olanzapina może być przydatne u wybranych pacjentów w celu wspomaganie przyrostu masy ciała, jednakże należy wziąć pod uwagę potencjalne działania niepożądane (APA 2023). Można zalecić doustną **olanzapinę** w celu zmniejszenia lęku u młodych pacjentów poddawanych ponownemu odżywianiu z jadłowstrętem psychicznym, jednakże stosowanie tego leku powinno być pod nadzorem psychiatry (RCP 2023). Ponadto w innych wytycznych wskazano, że dzieciom i młodzieży z jadłowstrętem psychicznym można przepisywać leki psychotropowe, w tym **olanzapinę** lub fluoksetynę (SIGN 2022). W rekomendacji AAP/AAFP 2021 podkreśla się, że farmakoterapia może stanowić wartościową terapię wspomagającą w leczeniu jadłowstrętu psychicznego u dzieci i młodzieży, szczególnie w przypadku współwystępujących schorzeń psychicznych. Ponadto, towarzystwo wymienia jedno z badań, w których zastosowanie dawki 10 mg **olanzapiny** wykazało umiarkowane korzyści w wywoływaniu przyrostu masy ciała i apetytu bez objawów zespołu metabolicznego. Z kolei **olanzapina** lub aripiprazol, zdaniem towarzystwa naukowego CPS 2020, mogą stanowić rozsądne opcje leczenia u niektórych dzieci i młodzieży z jadłowstrętem psychicznym, pod warunkiem odpowiedniego nadzoru. W określonych sytuacjach można rozważyć zastosowanie **olanzapiny** i aripiprazolu w leczeniu wspomagającym dzieci i młodzież z niską masą ciała i jadłowstrętem psychicznym. W przypadku stosowania **olanzapiny** należy rozpocząć od bardzo małej dawki (0,625-1,25 mg) i stopniowo oraz ostrożnie ją zwiększać.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

Opinie ekspertów

W ramach prac nad raportem otrzymano opinię od eksperta klinicznego, dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży.

Ekspert zaznacza, że „aktualnie ze względu na brak refundacji wymienianych substancji czynnych w powyższym wniosku, specjaliści podejmują decyzję o włączeniu preparatów dostępnych na rynku, na które stać pacjentów, a które dość często mają o wiele mniejszą skuteczność terapeutyczną w leczeniu wyżej wymienianych zaburzeń w porównaniu do ocenianych we wniosku technologii. W mojej opinii nadużycie lub niewłaściwe zastosowanie związane z refundacją ocenianej technologii w omawianych wskazaniach jest niemożliwe. Grupy pacjentów, które mogą skorzystać ze stosowania ocenianych technologii są to pacjenci, u których wcześniejsze leczenie nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych, najczęściej są to pacjenci lekooporni. Z ocenianych technologii nie skorzysta grupa pacjentów, u których obserwuje się skuteczność w wyniku zastosowania dotychczasowego leczenia dostępnymi aktualnie opcjami terapeutycznymi. Nie dostrzegam potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii”.

Ekspert uznał w swojej opinii za niezasadne finansowanie klonazepamu we wskazaniu Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90) osób do ukończenia 18 r.ż., wskazując, że: „Klonazepam nie jest wymieniany w żadnych standardach ani rekomendacjach we wskazaniach do leczenia Zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90)”.

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Akyol 2017	Akyol Ardic U., Ercan, E.S., Kutlu A. (2017). Successful Treatment Response with Aripiprazole Augmentation of SSRIs in Refractory Obsessive–Compulsive Disorder in Childhood. <i>Child Psychiatry Hum. Dev.</i> 48(5): 699–704
EUCTR2015-002181-23-HU	EUCTR2015-002181-23-HU. (2015). Efficacy and safety of 2 doses of agomelatine (10mg, 25mg) given orally in children (from 7 to less than 12 years) and adolescents (from 12 to less than 18 years) with moderate to severe Major Depressive Disorder. Pozyskano z: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01798579/full , dostęp z 25.04.2024
Ghanizadeh 2014	Ghanizadeh A., Haghghi A. (2014). Aripiprazole versus risperidone for treating children and adolescents with tic disorder: a randomized double blind clinical trial. <i>Child Psychiatry Hum. Dev.</i> 45(5): 596-603
Ghanizadeh 2016	Ghanizadeh A. (2016). Twice-weekly aripiprazole for treating children and adolescents with tic disorder, a randomized controlled clinical trial. <i>Ann. Gen. Psychiatry.</i> 15(1): 21
Głowacki 2021	Głowacki P., Kowman M. (2021). Aripiprazol w leczeniu tików — analiza przeglądów systematycznych i metaanaliz. <i>Psychiatria.</i> 18(3): 241-251
Han 2022	Han R., Bian Q., Chen H. (2022). Effectiveness of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. <i>Brain Behav.</i> 12(2): e2498
Hollis 2016	Hollis C., Pennant M., Cuenca J. et al. (2016). Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette Syndrome: A systematic review and qualitative analysis. <i>Health Tech. Assess.</i> 20(4)
Liu 2016	Liu Y., Ni H., Wang C. et al. (2016). Effectiveness and Tolerability of Aripiprazole in Children and Adolescents with Tourette's Disorder: A Meta-Analysis. <i>J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.</i> 26(5): 436-441
Yu 2020	Yu L., Yan J., Wen F. et al. (2020) Revisiting the Efficacy and Tolerability of Topiramate for Tic Disorders: A Meta-Analysis. <i>J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.</i> 30(5): 316-325
Prucoli 2022	Prucoli J., Bergonzini L., La Tempa A. et al. (2022). Antipsychotics in the Treatment of Children and Adolescents with Anorexia Nervosa: A Systematic Review. <i>10(12): 3167</i>
Strawn 2015	Strawn J.R., Prakash A., Zhang Q. et al. (2015). A Randomized, Placebo-Controlled Study of Duloxetine for the Treatment of Children and Adolescents With Generalized Anxiety Disorder. <i>J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.</i> 54(4):283-9
Wang 2017	Wang S., Wei Y.Z., Yang J.H. et al. (2017). The efficacy and safety of aripiprazole for tic disorders in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. <i>Psychiatry Res.</i> 254: 24-32
Yang 2016	Yang Ch., et al: Interventions for tic disorders: An overview of systematic reviews and meta analyses. <i>Neuroscience and Biobehavioral Reviews</i> http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.013
Yang 2019	Yang C., Yi Q., Zhang L. (2019). Safety of aripiprazole for tics in children and adolescents – a systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 98(22): e15816
Yang 2020	Yang C., Cheng X., Zhang Q. et al. (2020). Interventions for tic disorders: An updated overview of systematic reviews and meta analyses. <i>Psychiatry Res.</i> 287: 112905
Yaylaci 2019	Yaylaci F., Erkuran H. O., Eyuboglu M. (2019). Early-term Aripiprazole Augmentation and Clinical Efficacy in Treatment of Pediatric OCD: A Case Series of Six Adolescents. <i>PBS.</i> 2019; 9(4): 179-187

Rekomendacje kliniczne

AACAP 2020	Walter H. J., Bukstein O. G., Abright A. R. et al. (2020). Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders. <i>J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.</i> 59(10): 1107-1124
AAP/AAFP 2021	Klein D. A., Sylvester J. E., Schvey N. A. (2021). Eating Disorders in Primary Care: Diagnosis and Management. <i>Am. Fam. Physician.</i> 103(1): 22-32
APA 2023	Crone C., Fochtmann L. J., Attia E. et al. (2023). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders. <i>Am. J. Psychiatry.</i> 180(2): 167-171
ASENT 2020	The American Society for Experimental Neurotherapeutics (2020). Current Management of Tics and Tourette Syndrome: Behavioral, Pharmacologic, and Surgical Treatments. <i>Neurotherapeutics.</i> 17(4): 1681–1693
CPG 2020	Couturier J., Isserlin L., Norris M. et al. (2020). Canadian practice guidelines for the treatment of children and adolescents with eating disorders. <i>J. Eat. Disord.</i> 8:4
CPS 2023	Bobbitt S., Kawamura A., Saunders N. et al. (2023). Anxiety in children and youth: Part 2-The management of anxiety disorders. <i>Paediatr. Child Health.</i> 28(1): 52-66
ESSTS 2021	Muller-Vahl K., Szejkó N., Verdellen C. et al. (2021). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement. <i>Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.</i> 31(3): 377-382
Janik 2018	Janik P., Wolańczyk T., Bryńska A. et al. (2018). Postępowanie w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a — rekomendacje grupy ekspertów. <i>Var. Med.</i> 2(6): 527-545
MZ 2019	Ministerstwo Zdrowia (2019). Rekomendacje dotyczące postępowania w zakresie zapobiegania, wykrywania i leczenia depresji u dzieci i młodzieży. Pozyskano z: https://wyleczdepresje.pl/wp-content/uploads/2019/04/2.-Rekomendacje-m%C5%82odzie%C5%BC.pdf , dostęp z 16.04.2024
NHS FT 2022	National Health Service Foundation Trust (2022). Formulary Chapter 33: Psychotropic medication for children and adolescents. Pozyskano z: https://www.oxfordhealthformulary.nhs.uk/docs/OH%20G%20line%20for%20the%20Tx%20of%20dep'n%20in%20under%2018%20year%20olds%20FINAL.pdf , dostęp z 15.04.2024
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence (2019). Depression in children and young people: identification and management. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/ng134/chapter/Context , dostęp z 16.04.2024
PTP 2021	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (2021). Stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na temat stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w leczeniu zaburzeń psychicznych. <i>Psychiatr. Pol.</i> 55(5): 941–966
RCP 2023	The Royal College of Psychiatrists (2023). Medical Emergencies in Eating Disorders: Guidance on Recognition and Management. Pozyskano z: https://www.rcpsych.ac.uk/improving-care/campaigning-for-better-mental-health-policy/college-reports/2022-college-reports/cr233 , dostęp z 17.04.2024
SIGN 2022	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2022). Eating disorders. Pozyskano z: https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/eating-disorders/ , dostęp z 17.04.2024

Pozostałe publikacje

BASIW 2024	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych (2024). Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień – dzieci i młodzież. Pozyskano z: https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznien/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznien-dzieci-i-mlodziez/ , dostęp z 12.04.2024
CDP 2024	Centrum dobrej terapii (2024). Depresja – objawy, diagnoza, leczenie, rokowania. Pozyskano z: https://www.centrumdobrejterapii.pl/materialy/depresja-diagnoza-leczenie-rokowania/ , dostęp z 10.04.2024
ChPL Abilify	Charakterystyka produktu leczniczego Abilify (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Apiprax	Charakterystyka produktu leczniczego Apiprax (dostęp 09.04.2024 r.)

ChPL ApoTiapina	Charakterystyka produktu leczniczego ApoTiapina (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Apra	Charakterystyka produktu leczniczego Apra (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Apra-swift	Charakterystyka produktu leczniczego Apra-swift (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Aribit	Charakterystyka produktu leczniczego Aribit (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Aribit ODT	Charakterystyka produktu leczniczego Aribit ODT (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Aricogan	Charakterystyka produktu leczniczego Aricogan (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Aripilek	Charakterystyka produktu leczniczego Aripilek (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Aripiprazole +pharma	Charakterystyka produktu leczniczego Aripiprazole +pharma (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Aripiprazole Aurovitas	Charakterystyka produktu leczniczego Aripiprazole Aurovitas (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Aripiprazole Orion	Charakterystyka produktu leczniczego Aripiprazole Orion (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Aripiprazole Sandoz	Charakterystyka produktu leczniczego Aripiprazole Sandoz (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Arpixon	Charakterystyka produktu leczniczego Arpixon (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Aryzalera	Charakterystyka produktu leczniczego Aryzalera (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Asduter	Charakterystyka produktu leczniczego Asduter (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Bonogren	Charakterystyka produktu leczniczego Bonogren (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Bonogren SR	Charakterystyka produktu leczniczego Bonogren SR (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Clonazepamum TZF	Charakterystyka produktu leczniczego Clonazepamum TZF (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Epitoram	Charakterystyka produktu leczniczego Epitoram (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Etiagen	Charakterystyka produktu leczniczego Etiagen (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Etopro	Charakterystyka produktu leczniczego Etopro (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Explemed	Charakterystyka produktu leczniczego Explemed (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Kefrenex	Charakterystyka produktu leczniczego Kefrenex (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Ketiapt	Charakterystyka produktu leczniczego Ketiapt (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Ketiapt Retard	Charakterystyka produktu leczniczego Ketiapt Retard (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Ketipinor	Charakterystyka produktu leczniczego Ketipinor (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Ketrel	Charakterystyka produktu leczniczego Ketrel (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Kvelux SR	Charakterystyka produktu leczniczego Kvelux SR (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Kventiax	Charakterystyka produktu leczniczego Kventiax (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Kventiax SR	Charakterystyka produktu leczniczego Kventiax SR (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Kwetaplex	Charakterystyka produktu leczniczego Kwetaplex (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Kwetaplex XR	Charakterystyka produktu leczniczego Kwetaplex XR (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Kwetina	Charakterystyka produktu leczniczego Kwetina (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Olanzin	Charakterystyka produktu leczniczego Olanzin (dostęp 09.04.2024 r.)

ChPL Oritop	Charakterystyka produktu leczniczego Oritop (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Orizon	Charakterystyka produktu leczniczego Orizon (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Pinexet	Charakterystyka produktu leczniczego Pinexet (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Risperidon Vipharm	Charakterystyka produktu leczniczego Risperidon Vipharm (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Risperon	Charakterystyka produktu leczniczego Risperon (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Rispolept	Charakterystyka produktu leczniczego Rispolept (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Ryspolit	Charakterystyka produktu leczniczego Ryspolit (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Setinin	Charakterystyka produktu leczniczego Setinin (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Sulpiryd Hasco	Charakterystyka produktu leczniczego Sulpiryd Hasco (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Sulpiryd Teva	Charakterystyka produktu leczniczego Sulpiryd Teva (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Symquel XR	Charakterystyka produktu leczniczego Symquel XR (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Topamax	Charakterystyka produktu leczniczego Topamax (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Toramat	Charakterystyka produktu leczniczego Toramat (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Torendo Q-Tab	Charakterystyka produktu leczniczego Torendo Q-Tab (dostęp 09.04.2024 r.)
ChPL Zypsil	Charakterystyka produktu leczniczego Zypsil (dostęp 09.04.2024 r.)
IHME 2019	Institute for Health Metrics and Evaluation (2019). GBD Compare. Pozyskano z: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ , dostęp z 09.04.2024
Krzykowiak 2019	Krzyszowski W., Kuleta-Krzyzkowiak M., Korzanowska E. (2019). Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD) i zaburzeń powiązanych (OCRD). Psychiatr. Pol. 53(4):825-843
MP 2023	Medycyna praktyczna (2023). Zaburzenia depresyjne. Pozyskano z: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.21.3. , dostęp z 09.04.2024
NFZ 2024	Narodowy Fundusz Zdrowia (2024). Raport refundacyjny. Pozyskano z: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8582.html , dostęp z dnia 23.04.2024
NINDS 2024	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2024). Tourette Syndrome. Pozyskano z: https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/Tourette-syndrome , dostęp z 11.04.2024
PSST	Polskie Stowarzyszenie Syndromu Tourette'a (2024). O zespole Tourette'a. Pozyskano z: https:// Tourette.pl/ Tourette/ , pozyskano z: 11.04.2024
Raport nr: OT.4320.13.2018	Risperidon, sulpiryd, aripiprazol, ziprazidon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramet, klonazepam we wskazaniu: „zespół Tourette'a”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
WHO 2023	World Health Organization (2023). Depressive disorder (depression), Pozyskano z: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression , dostęp z 09.04.2024

12. Załączniki

12.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 37 Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne refundowane w ramach katalogu A zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.⁸⁷

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTiN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
225.1, Leki przeciwdepresyjne - agomelatyna							
Agolek, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909991388768	50,65	53,69	62,94	30%	20,22
Agomelatine +pharma, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05901720140494	52,38	55,52	66,48		19,94
Agomelatine G.L. Pharma, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	09008732009293	48,60	51,52	62,11		18,63
Agomelatyna Egis, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05995327174952	49,63	52,61	62,94		19,14
Lamegom, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	03838989699352	49,39	52,35	62,94		18,88
Symago, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909991391423	49,39	52,35	62,94		18,88
178.7, Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol							
Abilify, tabl., 15 mg	56 szt.	05901878600895	136,04	144,20	162,19	ryczałt	5,97
Abilify, tabl., 15 mg	56 szt.	05901878600895	136,04	144,20	162,19		5,97
Abilify, tabl., 15 mg	56 szt.	05903792743535	136,08	144,24	162,23		5,97
Abilify, tabletki, 15 mg	56 szt.	05909990002337	172,80	183,17	201,16		5,97
Abilify, tabletki, 30 mg	56 szt.	05909990002382	345,72	366,47	389,49		11,95
Apiprax, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991279691	81,32	86,21	100,14		3,20
Apra, tabl., 10 mg	28 szt.	05906414001068	61,56	65,25	67,05		12,86
Apra, tabl., 10 mg	56 szt.	05906414001730	123,12	130,51	134,11		15,84
Apra, tabl., 10 mg	84 szt.	05906414001747	183,76	194,79	201,16		17,59
Apra, tabl., 15 mg	28 szt.	05906414001075	90,50	95,94	100,58		12,49
Apra, tabl., 15 mg	56 szt.	05906414001754	172,86	183,23	201,16		6,03
Apra, tabl., 15 mg	84 szt.	05906414001761	273,78	290,21	301,74		17,94
Apra, tabl., 30 mg	28 szt.	05906414001082	175,78	186,33	201,16		9,13
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05906414001020	61,56	65,25	67,05		ryczałt

⁸⁷ Ministerstwo Zdrowia (2024). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia>, dostęp z dnia 30.04.2024

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTiN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	05906414001648	123,12	130,51	134,11		15,84
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	05906414001655	183,76	194,79	201,16		17,59
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05906414001037	90,50	95,94	100,58		12,49
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	56 szt.	05906414001662	172,86	183,23	201,16		6,03
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	84 szt.	05906414001679	273,78	290,21	301,74		17,94
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 30 mg	28 szt.	05906414001044	175,78	186,33	201,16		9,13
Aribit, tabl., 10 mg	56 szt.	05907529463284	112,20	118,93	134,11		3,62
Aribit, tabl., 15 mg	28 szt.	05907529463314	82,12	87,05	100,58		3,06
Aribit, tabl., 15 mg	56 szt.	05907529463338	172,86	183,23	201,16		5,13
Aribit, tabl., 30 mg	56 szt.	05907529463383	357,62	379,08	402,10		10,16
Aribit ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909991251475	82,12	87,05	100,58		3,60
Aricogan, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991265526	78,30	83,00	96,93		3,20
Aripilek, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991232733	54,54	57,81	67,05		5,42
Aripilek, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991232832	86,94	92,16	100,58		8,71
Aripilek, tabl., 15 mg	30 szt.	05909991232849	93,31	98,91	107,76		8,61
Aripilek, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991232856	172,86	183,23	201,16		6,03
Aripilek, tabl., 15 mg	60 szt.	05909991232863	156,60	166,00	184,35		6,40
Aripilek, tabl., 15 mg	90 szt.	05909991232887	285,03	302,14	323,19		9,60
Aripilek, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991232931	172,86	183,23	201,16		6,03
Aripiprazole +pharma, tabl., 15 mg	30 szt.	05901720140241	96,12	101,89	107,76		11,59
Aripiprazole Aurovitas, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991339951	100,16	106,16	100,58		22,71
Aripiprazole Aurovitas, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt. (w blisterach perforowanych)	05909991270223	100,16	106,16	100,58		22,71
Aripiprazole Orion, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991263850	69,55	73,72	87,65		3,20
Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	28 szt.	05907626705690	69,12	73,27	67,05		20,88
Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	56 szt.	05907626705713	139,32	147,68	134,11		33,01
Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	28 szt.	05907626705836	105,57	111,91	100,58		28,46
Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	56 szt.	05907626705850	212,49	225,24	201,16		48,04
Arpixon, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991404659	52,81	55,98	67,05		3,59
Arpixon, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991404666	105,62	111,96	127,42		3,98
Arpixon, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991404673	79,23	83,98	97,91		3,20
Arpixon, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991404680	158,46	167,96	185,95	ryczałt	5,97

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTiN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	
Arpixon, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991404710	158,46	167,96	185,95		5,97	
Arpixon, tabl., 30 mg	56 szt.	05909991404727	316,92	335,93	358,95		11,95	
Arpixon, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991404635	26,41	27,99	33,53		5,59	
Arpixon, tabl., 5 mg	56 szt.	05909991404642	52,81	55,98	67,05		3,59	
Aryzalera, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991205225	68,36	72,47	67,05		20,08	
Aryzalera, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991205256	136,72	144,93	134,11		30,26	
Aryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991205324	102,54	108,69	100,58		25,24	
Aryzalera, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991205355	205,08	217,38	201,16		40,18	
Aryzalera, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991205423	192,24	203,77	201,16		26,57	
Asduter, tabletki, 10 mg	28 szt.	05909991229696	56,10	59,46	67,05		7,07	
Asduter, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991229733	82,12	87,05	100,58		3,60	
Explemed, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991236946	87,05	92,28	100,58		8,83	
Explemed, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991236953	172,86	183,23	201,16		6,03	
158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny								
Clonazepamum TZF, tabl., 0.5 mg	30 szt.	05909990135615	6,48	7,02	4,63	ryczałt	6,07	
Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990135516	12,96	13,74	18,53		2,72	
187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne (Duloksetyna)								
AuroDulox, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991432980	10,13	10,74	14,56	30%	4,91	
AuroDulox, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991432997	20,26	21,48	28,44		8,53	
Depratal, tabl. dojelitowe, 30 mg	28 szt.	05909991324551	15,89	16,84	14,56		11,01	
Depratal, tabl. dojelitowe, 30 mg	56 szt.	05906414003185	31,81	33,72	29,12		20,30	
Depratal, tabl. dojelitowe, 60 mg	28 szt.	05909991324537	31,81	33,72	29,12		20,30	
Depratal, tabl. dojelitowe, 60 mg	56 szt.	05906414003192	63,66	67,48	58,24		36,87	
Dulofor, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991419776	10,64	11,28	14,56		5,45	
Dulofor, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991419813	21,28	22,55	29,12		9,13	
Duloxetine +pharma, kaps. dojelitowe, twarde, 30 mg	30 szt.	05901720140296	10,85	11,50	15,60		5,15	
Duloxetine +pharma, kaps. dojelitowe, twarde, 60 mg	30 szt.	05901720140210	21,71	23,01	30,22		9,07	
Duloxetine Mylan, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05901797710644	10,96	11,62	14,56		5,79	
Duloxetine Mylan, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05901797710668	21,92	23,24	29,12		9,82	
Duloxetine Zentiva, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991231040	10,53	11,17	14,56		5,34	
Duloxetine Zentiva, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	56 szt.	05909991423636	20,52	21,75	28,71		30%	8,61

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTiN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Duloxetine Zentiva, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991231064	21,06	22,32	29,12		8,90
Duloxetine Zentiva, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	56 szt.	05909991231071	41,04	43,50	53,66		16,10
Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991222239	11,34	12,02	14,56		6,19
Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	56 szt.	05909991222253	22,68	24,04	29,12		10,62
Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	90 szt.	05909991222277	32,40	34,34	43,49		13,05
Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991480745	20,23	21,44	28,40		8,52
Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991222321	22,68	24,04	29,12		10,62
Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	56 szt.	05909991480752	40,39	42,81	52,97		15,89
Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	56 szt.	05909991222345	45,36	48,08	58,24		17,47
Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	90 szt.	05909991222369	64,80	68,69	81,77		24,53
Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 90 mg	28 szt.	05909991352172	34,02	36,06	43,68		14,24
Dulxetenon, kaps. dojelitowe twarde, 120 mg	28 szt.	05909991468699	40,52	42,95	53,11		15,93
Dulxetenon, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991396688	10,53	11,17	14,56		5,34
Dulxetenon, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991396664	21,06	22,32	29,12		8,90
Dulxetenon, kaps. dojelitowe twarde, 90 mg	28 szt.	05909991468651	30,39	32,22	40,98		12,29
Dutilox, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	28 szt.	05909991249540	11,39	12,07	14,56		6,24
Dutilox, kaps. dojelitowe twarde, 30 mg	56 szt.	05909991249618	22,98	24,36	29,12		10,94
Dutilox, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	28 szt.	05909991249885	22,79	24,16	29,12		10,74
Dutilox, kaps. dojelitowe twarde, 60 mg	56 szt.	05909991249946	45,96	48,72	58,24		18,11
178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne							
Olanzin, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909991369781	56,16	59,53	73,12	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909991369743	27,65	29,31	38,90		3,20
178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne							
ApoTiapina, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	05909990910762	39,96	42,36	44,41	ryczałt	10,51
ApoTiapina, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.	05909990910779	79,92	84,72	88,82		12,46
ApoTiapina, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	05909990897780	5,83	6,37	5,55		6,12
Bonogren, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990719853	32,94	34,92	44,28		3,20
Bonogren, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990720163	66,96	70,98	84,34		3,20
Bonogren, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990719389	5,51	6,05	5,55		5,80
Bonogren, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990720309	100,44	106,47	121,83	4,80	
Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991326319	68,04	72,12	85,48	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTiN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991326371	103,68	109,90	125,26		4,80
Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991326432	140,40	148,82	166,18		6,40
Etiagen, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990806362	36,50	38,70	44,41		6,85
Etiagen, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990806386	73,01	77,39	88,82		5,13
Etiagen, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990806355	5,72	6,26	5,55		6,01
Kefrenex, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990722365	35,37	37,50	44,41		5,65
Kefrenex, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990722426	70,74	74,98	88,34		3,20
Kefrenex, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990722327	106,11	112,48	127,84		4,80
Ketilept 100 mg, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990055562	38,49	40,80	44,41		8,95
Ketilept 200 mg, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990055593	75,91	80,47	88,82		8,21
Ketilept 25 mg, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990055531	5,83	6,37	5,55		6,12
Ketilept 300 mg, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990055630	113,55	120,37	133,22		7,31
Ketilept retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909991219420	56,21	59,58	66,61		7,53
Ketilept retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991219468	74,95	79,44	88,82		7,18
Ketilept retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991219505	112,43	119,18	133,22		6,12
Ketilept retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991219543	149,90	158,90	176,26		6,40
Ketilept retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	05909991219383	18,74	19,86	22,20		7,22
Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	100 szt.	05909990058785	63,83	67,66	74,01		8,88
Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909990058778	19,01	20,15	22,20		7,51
Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990081233	39,64	42,01	44,41		10,16
Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	100 szt.	05909990058761	127,44	135,09	148,03		8,42
Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	05909990058754	37,48	39,72	44,41		7,87
Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990081196	77,22	81,85	88,82		9,59
Ketipinor, tabl. powł., 25 mg	100 szt.	05909990058808	19,98	21,18	18,50		11,40
Ketipinor, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990779062	112,27	119,01	133,22		5,95
Ketrel, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990430857	42,55	45,10	44,41		13,25
Ketrel, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990430888	84,24	89,29	88,82		17,03
Ketrel, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990430840	5,94	6,48	5,55		6,23
Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991219901	74,74	79,22	88,82		6,96
Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991219963	112,10	118,83	133,22		5,77
Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991220020	149,47	158,44	175,80	ryczałt	6,40

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTiN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	05909991219758	9,34	9,90	11,10		5,85
Kventiax 100 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990074143	37,48	39,72	44,41		7,87
Kventiax 200 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990074235	74,96	79,46	88,82		7,20
Kventiax 25 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990074068	5,18	5,72	5,55		5,47
Kventiax 300 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990074280	112,44	119,19	133,22		6,13
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909991205591	55,89	59,25	66,61		7,20
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991205676	74,52	78,99	88,82		6,73
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991205737	111,78	118,49	133,22		5,43
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991380922	142,56	151,11	168,47		6,40
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	05909991255367	18,68	19,81	22,20		7,17
Kwetaplex, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990688234	41,04	43,50	44,41		11,65
Kwetaplex, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909990688272	61,56	65,25	66,61		13,20
Kwetaplex, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990688296	82,08	87,00	88,82		14,74
Kwetaplex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990688241	5,92	6,46	5,55		6,21
Kwetaplex, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990688265	123,12	130,51	133,22		17,45
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05906414000894	56,60	59,99	66,61		7,94
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909990965373	75,60	80,14	88,82		7,88
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909990965403	113,40	120,20	133,22		7,14
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909990965441	151,20	160,27	177,63		6,40
Kwetaplex XR, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990965335	9,34	9,90	11,10		5,85
Kwetina, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909991498870	36,72	38,92	44,41		7,07
Kwetina, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909991498887	73,44	77,85	88,82		5,59
Kwetina, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909991498856	4,68	5,22	5,55		4,97
Pinexet 100 mg, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990788590	39,95	42,35	44,41		9,45
Pinexet 200 mg, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990788651	78,83	83,56	88,82		10,17
Pinexet 25 mg, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990788583	5,61	6,15	5,55		5,31
Pinexet 300 mg, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990788675	117,82	124,89	133,22		10,65
Setinin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990736393	37,08	39,30	44,41		7,45
Setinin, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990736461	74,16	78,61	88,82		6,35
Setinin, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990736492	111,24	117,91	133,22		4,85
Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991087180	71,28	75,56	88,82	ryczałt	3,30

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTiN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991087258	106,92	113,34	128,70		4,80
Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	05909991087005	17,82	18,89	22,20		6,25
178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego							
Orizon, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990831258	6,43	6,97	7,42	ryczałt	5,10
Orizon, tabl. powł., 1 mg	60 szt.	05909990831265	16,20	17,17	22,27		3,74
Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. 100 ml	05909990690138	31,32	33,20	37,11		6,93
Orizon, tabl. powł., 2 mg	60 szt.	05909990831272	32,40	34,34	42,84		3,20
Orizon, tabl. powł., 3 mg	60 szt.	05909990831289	48,60	51,52	62,02		3,84
Orizon, tabl. powł., 4 mg	60 szt.	05909990831296	62,10	65,83	78,05		5,12
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990044481	6,53	7,07	7,42		5,20
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990044344	13,28	14,08	14,85		6,64
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990044252	20,63	21,87	22,27		8,44
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990044146	28,30	29,99	29,69		10,29
Risperon, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990336524	7,02	7,56	7,42		5,69
Risperon, tabl. powł., 1 mg	60 szt.	05909990336548	21,06	22,32	22,27		8,89
Risperon, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990336487	13,82	14,66	14,85		7,22
Risperon, tabl. powł., 2 mg	60 szt.	05909990336500	41,47	43,96	44,54		11,12
Risperon, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990336555	19,39	20,55	22,27		7,12
Risperon, tabl. powł., 3 mg	60 szt.	05909990336579	58,16	61,65	66,80		9,19
Risperon, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990336586	27,65	29,31	29,69		9,61
Risperon, tabl. powł., 4 mg	60 szt.	05909990336609	82,94	87,92	89,07		16,19
Rispolept, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990670413	7,13	7,67	7,42		5,80
Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml	05909990423828	34,56	36,63	37,11		10,36
Rispolept, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990670512	14,26	15,11	14,85		7,67
Rispolept, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990670611	18,36	19,46	22,27		6,03
Rispolept, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990670710	21,60	22,90	29,69		3,20
Ryspolit, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990567683	7,17	7,71	7,42		5,84
Ryspolit, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990567737	15,03	15,94	14,85		8,50
Ryspolit, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990567935	22,25	23,59	22,27		10,16
Ryspolit, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990568031	30,24	32,05	29,69		12,35
Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	20 szt.	05909990034932	5,94	6,48	7,42		ryczałt

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTiN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	50 szt.	05909990680849	13,38	14,18	18,56		3,75
Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	20 szt.	05909990034994	11,88	12,59	14,85		5,15
Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	50 szt.	05909990680863	26,77	28,38	36,02		3,20
178.1, Leki przeciwpsychotyczne - klozapina i sulpiryd do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne							
Sulpiryd Hasco, tabl., 100 mg	24 szt.	05909991380410	4,37	4,91	3,79	bezpłatny do limitu	2,42
Sulpiryd Hasco, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991380465	6,22	6,76	9,48		0,00
Sulpiryd Hasco, tabl., 50 mg	24 szt.	05909991380373	3,35	3,89	1,90		2,81
Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 100 mg	24 szt.	05909990159314	5,63	6,17	3,79		3,68
Sulpiryd Teva, tabl., 200 mg	30 szt.	05909990159437	10,42	11,05	9,48		4,29
Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 50 mg	24 szt.	05909990159512	4,20	4,74	1,90		3,66
164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramet							
Epitoram, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990649594	27,95	29,62	34,47	ryczałt	6,04
Epitoram, tabl. powl., 200 mg	28 szt.	05909990649617	55,90	59,26	68,94		4,65
Epitoram, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	05909990649556	6,98	7,52	8,62		4,98
Epitoram, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990649570	13,98	14,82	17,24		5,74
Etopro, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990061495	29,75	31,54	34,47		7,96
Etopro, tabl. powl., 200 mg	28 szt.	05909990061464	58,75	62,27	68,94		7,66
Etopro, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	05909990061488	7,34	7,88	8,62		5,34
Etopro, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990061471	14,69	15,57	17,24		6,49
Oritop, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990715169	56,16	59,53	71,07		3,20
Oritop, tabl. powl., 25 mg	60 szt.	05909990715084	16,20	17,17	18,47		7,12
Oritop, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	05909990715145	30,24	32,05	36,93		6,32
Topamax, tabl. powl., 100 mg	1 but.po 28 szt.	05909990759019	28,94	30,68	34,47		7,10
Topamax, tabl. powl., 200 mg	1 but.po 28 szt.	05909990759118	54,54	57,81	68,94		3,20
Topamax, tabl. powl., 25 mg	1 but.po 28 szt.	05909990758814	11,19	11,86	8,62		9,32
Topamax, tabl. powl., 50 mg	1 but.po 28 szt.	05909990758913	14,47	15,34	17,24		6,26
Toramat, tabl. powl., 100 mg	30 szt. (blister)	05909990671496	28,73	30,46	36,93		4,73
Toramat, tabl. powl., 200 mg	30 szt.	05909990671502	57,46	60,90	72,44		3,20
Toramat, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (blister)	05909990671472	7,18	7,72	9,23		4,75
Toramat, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990671489	14,36	15,23	18,47		5,18

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTiN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
178.9, Leki przeciwpsychotyczne - zyprasydon							
Zypsil, kaps. twarde, 80 mg	56 szt.	05909990681228	184,68	195,76	214,09	ryczałt	5,97

12.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed badań pierwotnych i wtórnych dot. agomelatyny, aripiprazolu, kwetiapiny oraz risperidonu w leczeniu depresji lub zaburzeń depresyjnych wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search: children[MeSH Terms]	2 198 807
#2	Search: children*[Title/Abstract]	1 305 364
#3	Search: Kids[Title/Abstract]	8 628
#4	Search: adolescent[MeSH Terms]	2 240 606
#5	Search: adolescen*[Title/Abstract]	390 599
#6	Search: Teenager*[Title/Abstract]	17 831
#7	Search: Teen*[Title/Abstract]	37 070
#8	Search: Youth*[Title/Abstract]	110 901
#9	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3 835 301
#10	Search: Depressive Disorders[MeSH Terms]	124 456
#11	Search: Depressive Disorder*[Title/Abstract]	50 807
#12	Search: Endogenous Depression[Title/Abstract]	1 555
#13	Search: Depressive Syndrom*[Title/Abstract]	1 968
#14	Search: Depress*[Title/Abstract]	592 637
#15	Search: Emotional Depression*[Title/Abstract]	65
#16	Search: #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	612 307
#17	Search: Agomelatin*[Title/Abstract]	950
#18	Search: Aripiprazole[MeSH Terms]	2 987
#19	Search: Aripiprazol*[Title/Abstract]	5 109
#20	Search: Quetiapine[MeSH Terms]	3 234
#21	Search: Quetiapin*[Title/Abstract]	5 675
#22	Search: Risperidon*[Title/Abstract]	10 293
#23	Search: risperidone[MeSH Terms]	6 871
#24	Search: #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	19 620
#25	Search: #9 AND #16 AND #24	490
#26	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))))))))	263 187
#27	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	292 312
#28	Search: #26 OR #27	425 223
#29	Search: #25 AND #28	36
#30	Search: #25 AND #28 Filters: in the last 10 years	18
#31	Search: (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])))) OR ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))	4 399 338
#32	Search: #25 AND #31	243

#33	Search: #25 AND #31 Filters: in the last 10 years	83
-----	---	----

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid badań pierwotnych i wtórnych dot. agomelatyny, aripiprazolu, kwetiapiny oraz risperidonu w leczeniu depresji lub zaburzeń depresyjnych wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	exp child/	3 019 767
#2	"children*".ab,kw,ti.	1 618 858
#3	Kids.ab,kw,ti.	12 755
#4	exp adolescent/	1 777 599
#5	"adolescen*".ab,kw,ti.	483 764
#6	"Teenager*".ab,kw,ti.	24 706
#7	"Teen*".ab,kw,ti.	50 479
#8	"Youth*".ab,kw,ti.	128 075
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	4 260 229
#10	exp depression/	639 009
#11	"Depressive Disorder*".ab,kw,ti.	68 656
#12	Endogenous Depression.ab,kw,ti.	1 428
#13	"Depressive Syndrom*".ab,kw,ti.	2 469
#14	"Depress*".ab,kw,ti.	764 652
#15	"Emotional Depression*".ab,kw,ti.	84
#16	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	968 347
#17	exp agomelatine/	3 015
#18	"Agomelatin*".ab,kw,ti.	1 737
#19	exp aripiprazole/	20 880
#20	"Aripiprazol*".ab,kw,ti.	8 889
#21	exp quetiapine/	29 662
#22	"Quetiapin*".ab,kw,ti.	10 253
#23	exp risperidone/	43 756
#24	"Risperidon*".ab,kw,ti.	16 922
#25	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	67 959
#26	9 and 16 and 25	3 118
#27	limit 26 to ((consensus development or meta analysis or "systematic review") and yr="2014 - Current")	155
#28	limit 26 to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2014 -Current")	124

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. agomelatyny, aripiprazolu, kwetiapiny oraz risperidonu w leczeniu depresji lub zaburzeń depresyjnych wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	81 699

#2	(children*):ti,ab,kw	132 486
#3	(Kids):ti,ab,kw	1 473
#4	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	136 681
#5	adolescen*):ti,ab,kw	17 037
#6	(Teenager*):ti,ab,kw	1 293
#7	(Teen*):ti,ab,kw	3 589
#8	(Youth*):ti,ab,kw	10 562
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	283 236
#10	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	16 528
#11	(Depressive Disorder*):ti,ab,kw	27 723
#12	(Endogenous Depression):ti,ab,kw	1 907
#13	(Depressive Syndrom*):ti,ab,kw	2 516
#14	(Depress*):ti,ab,kw	115 926
#15	(Emotional Depression*):ti,ab,kw	8 173
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	116 003
#17	(Agomelatin*):ti,ab,kw	364
#18	MeSH descriptor: [Aripiprazole] explode all trees	758
#19	(Aripiprazol*):ti,ab,kw	1 823
#20	MeSH descriptor: [Quetiapine Fumarate] explode all trees	870
#21	(Quetiapin*):ti,ab,kw	2 092
#22	MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees	1 671
#23	(risperidone):ti,ab,kw	3 821
#24	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	6 786
#25	#9 AND #16 AND #24	258
#26	#9 AND #16 AND #24 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to Apr 2024, in Cochrane Reviews	3
#27	#9 AND #16 AND #24 with Publication Year from 2014 to 2024, in Trials	100

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed badań pierwotnych i wtórnych dot. aripiprazolu w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search: children[MeSH Terms]	2 198 807
#2	Search: children*[Title/Abstract]	1 305 364
#3	Search: Kids[Title/Abstract]	8 628
#4	Search: adolescent[MeSH Terms]	2 240 606
#5	Search: adolescen*[Title/Abstract]	390 599
#6	Search: Teenager*[Title/Abstract]	17 831
#7	Search: Teen*[Title/Abstract]	37 070
#8	Search: Youth*[Title/Abstract]	110 901
#9	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3 835 301
#10	Search: Obsessive-Compulsive Disorder[MeSH Terms]	17 952

#11	Search: Obsessive-Compulsive Disorder*[Title/Abstract]	16 990
#12	Search: Anankastic Personality[Title/Abstract]	26
#13	Search: Obsessive-Compulsive Neurosis[Title/Abstract]	152
#14	Search: #10 OR #11 OR #12 OR #13	24 023
#15	Search: Aripiprazole[MeSH Terms]	2 987
#16	Search: Aripiprazol*[Title/Abstract]	5 109
#17	Search: #15 OR #16	5 393
#18	Search: #9 AND #14 AND #17	51
#19	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))))))))	263 187
#20	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	292 312
#21	Search: #19 OR #20	425 223
#22	Search: #18 AND #21	3
#23	Search: #18 AND #21 Filters: in the last 10 years	3
#24	Search: ((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))))	4 399 338
#25	Search: #18 AND #24	7
#26	Search: #18 AND #24 Filters: in the last 10 years	5

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid badań pierwotnych i wtórnych dot. aripiprazolu w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	exp child/	2 786 041
#2	"children*".ab,kw,ti.	1 535 684
#3	Kids.ab,kw,ti.	12 543
#4	exp adolescent/	1 678 023
#5	"adolescen*".ab,kw,ti.	470 216
#6	"Teenager*".ab,kw,ti.	23 700
#7	"Teen*".ab,kw,ti.	48 506
#8	"Youth*".ab,kw,ti.	126 241
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	3 955 877
#10	exp obsessive compulsive disorder/	48 266
#11	"Obsessive-Compulsive Disorder*".ab,kw,ti.	23 560
#12	Anankastic Personality.ab,kw,ti.	32
#13	Obsessive-Compulsive Neurosis.ab,kw,ti.	52
#14	10 or 11 or 12 or 13	50 525
#15	exp aripiprazole/	20 880
#16	"Aripiprazol*".ab,kw,ti.	8 889
#17	15 or 16	21 386
#18	9 and 14 and 17	494

#19	limit 18 to ((consensus development or meta analysis or "systematic review") and yr="2014 - Current")	18
#20	limit 18 to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2014 -Current")	14

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. aripiprazolu w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	81 699
#2	(children*):ti,ab,kw	132 489
#3	(Kids):ti,ab,kw	1473
#4	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	136681
#5	(adolescen*):ti,ab,kw	173 037
#6	(Teenager*):ti,ab,kw	1 293
#7	(Teen*):ti,ab,kw	3 589
#8	(Youth*):ti,ab,kw	10 562
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	283 236
#10	MeSH descriptor: [Obsessive-Compulsive Disorder] explode all trees	1527
#11	(Obsessive-Compulsive Disorder*):ti,ab,kw	3592
#12	(Anankastic Personality):ti,ab,kw	3
#13	(Obsessive-Compulsive Neurosis):ti,ab,kw	50
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	3710
#15	MeSH descriptor: [Aripiprazole] explode all trees	758
#16	(Aripiprazol*):ti,ab,kw	1823
#17	#15 OR #16	1823
#18	#9 AND #14 AND #17	9
#19	#9 AND #14 AND #17 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to Apr 2024, in Cochrane Reviews	0
#20	#9 AND #14 AND #17 with Publication Year from 2014 to 2024, in Trials	2

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed badań pierwotnych i wtórnych dot. duloksetyny w leczeniu zaburzeń lękowych i adaptacyjnych wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search: children[MeSH Terms]	2 198 807
#2	Search: children*[Title/Abstract]	1 305 364
#3	Search: Kids[Title/Abstract]	8 628
#4	Search: adolescent[MeSH Terms]	2 240 606
#5	Search: adolescen*[Title/Abstract]	390 599
#6	Search: Teenager*[Title/Abstract]	17 831
#7	Search: Teen*[Title/Abstract]	37 070
#8	Search: Youth*[Title/Abstract]	110 901
#9	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3 835 301

#10	Search: Anxiety Disorders[MeSH Terms]	93 818
#11	Search: Anxiety Disorder*[Title/Abstract]	42 717
#12	Search: Anxiety Neuros*[Title/Abstract]	490
#13	Search: Neurotic Anxiety Stat*[Title/Abstract]	1
#14	Search: adjustment disorders[MeSH Terms]	4 336
#15	Search: adjustment disorder*[Title/Abstract]	2 165
#16	Search: Reactive Disorder*[Title/Abstract]	116
#17	Search: Reactive Depression*[Title/Abstract]	360
#18	Search: Anniversary Reaction*[Title/Abstract]	77
#19	Search: Transient Situational Disturbanc*[Title/Abstract]	19
#20	Search: #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	120 927
#21	Search: Duloxetine[MeSH Terms]	1 920
#22	Search: Duloxetin*[Title/Abstract]	3 198
#23	Search: #22 OR #21	3 405
#24	Search: #9 AND #20 AND #23	25
#25	Search: (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))	263 298
#26	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	292 422
#27	Search: #25 OR #26	425 379
#28	Search: #24 AND #27	1
#29	Search: ((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))))	4 400 192
#30	Search: #24 AND #29	11
#31	Search: #24 AND #29 Filters: in the last 10 years	5

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid badań pierwotnych i wtórnych dot. duloksetyny w leczeniu zaburzeń lękowych i adaptacyjnych wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	exp child/	2 786 041
#2	"children*".ab,kw,ti.	1 535 684
#3	Kids.ab,kw,ti.	12 543
#4	exp adolescent/	1 678 023
#5	"adolescen*".ab,kw,ti.	470 216
#6	"Teenager*".ab,kw,ti.	23 700
#7	"Teen*".ab,kw,ti.	48 506
#8	"Youth*".ab,kw,ti.	126 241
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	3 955 877
#10	exp anxiety disorder/	326 619
#11	"Anxiety Disorder*".ab,kw,ti.	58 826
#12	"Anxiety Neuros*".ab,kw,ti.	277

#13	"Neurotic Anxiety Stat*".ab,kw,ti.	1
#14	exp adjustment disorder/	4 414
#15	"adjustment disorder*".ab,kw,ti.	3 254
#16	"Reactive Disorder*".ab,kw,ti.	125
#17	"Reactive Depression*".ab,kw,ti.	274
#18	"Anniversary Reaction*".ab,kw,ti.	56
#19	"Transient Situational Disturbanc*".ab,kw,ti.	0
#20	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	340 771
#21	exp duloxetine/	14 958
#22	"Duloxetine*".ab,kw,ti.	5 504
#23	21 or 22	15 323
#24	9 and 20 and 23	234
#25	limit 24 to ((consensus development or meta analysis or "systematic review") and yr="2014 - Current")	30
#26	limit 24 to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2014 -Current")	12

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. duloksetyny w leczeniu zaburzeń lękowych i adaptacyjnych wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	81 699
#2	(children*):ti,ab,kw	132 489
#3	(Kids):ti,ab,kw	1 473
#4	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	136 681
#5	(adolescen*):ti,ab,kw	173 037
#6	(Teenager*):ti,ab,kw	1 293
#7	(Teen*):ti,ab,kw	3 589
#8	(Youth*):ti,ab,kw	10 562
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	283 236
#10	MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees	10189
#11	(Anxiety Disorder*):ti,ab,kw	33 035
#12	(Anxiety Neuros*):ti,ab,kw	1 202
#13	(Neurotic Anxiety Stat*):ti,ab,kw	145
#14	MeSH descriptor: [adjustment disorders] explode all trees	288
#15	(adjustment disorder*):ti,ab,kw	3 955
#16	(Reactive Disorder*):ti,ab,kw	2 473
#17	(Reactive Depression*):ti,ab,kw	1 225
#18	(Anniversary Reaction*):ti,ab,kw	7
#19	(Transient Situational Disturbanc*):ti,ab,kw	0
#20	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	41 371
#21	MeSH descriptor: [Duloxetine] explode all trees	759

#22	(Duloxetine*):ti,ab,kw	1 747
#23	#22 OR #21	1 747
#24	#9 AND #20 AND #23	33
#25	#9 AND #20 AND #23 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to Apr 2024, in Cochrane Reviews	0
#26	#9 AND #20 AND #23 with Publication Year from 2014 to 2024, in Trials	19

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed badań pierwotnych i wtórnych dot. aripiprazolu, klonazepamu, risperidonu, sulpiridu, topiramatu oraz ziprazidonu w leczeniu tików wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search: children[MeSH Terms]	2 198 807
#2	Search: children*[Title/Abstract]	1 305 364
#3	Search: Kids[Title/Abstract]	8 628
#4	Search: adolescent[MeSH Terms]	2 240 606
#5	Search: adolescen*[Title/Abstract]	390 599
#6	Search: Teenager*[Title/Abstract]	17 831
#7	Search: Teen*[Title/Abstract]	37 070
#8	Search: Youth*[Title/Abstract]	110 901
#9	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3 835 301
#10	Search: tics[MeSH Terms]	1 265
#11	Search: Tics[Title/Abstract]	5 517
#12	Search: Habituation Spasm*[Title/Abstract]	252
#13	Search: Habit Chorea*[Title/Abstract]	2
#14	Search: Habit Spasm*[Title/Abstract]	6
#15	Search: Vocal Tics[Title/Abstract]	618
#16	Search: Transient Tics[Title/Abstract]	22
#17	Search: Gestural Tics[Title/Abstract]	13
#18	Search: Motor Tics[Title/Abstract]	454
#19	Search: #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	6 154
#20	Search: Aripiprazole[MeSH Terms]	2 987
#21	Search: Aripiprazol*[Title/Abstract]	5 111
#22	Search: risperidone[MeSH Terms]	6 871
#23	Search: Risperidon*[Title/Abstract]	10 293
#24	Search: clonazepam[MeSH Terms]	2 698
#25	Search: Clonazepam*[Title/Abstract]	4 143
#26	Search: Sulpiride[MeSH Terms]	4 058
#27	Search: Sulpirid*[Title/Abstract]	5 030
#28	Search: Topiramate[MeSH Terms]	3 121
#29	Search: Topiramat*[Title/Abstract]	5 536
#30	Search: Ziprasidon*[Title/Abstract]	2 024

#31	Search: #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	32 535
#32	Search: #9 AND #19 AND #31	121
#33	Search: (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))))))))	263 264
#34	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	292 386
#35	Search: #33 OR #34	425 330
#36	Search: #32 AND #35	10
#37	Search: #32 AND #35 Filters: in the last 10 years	7
#38	Search: ((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))))	4 399 849
#39	Search: #32 AND #38	36
#40	Search: #32 AND #38 Filters: in the last 10 years	15

Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid badań pierwotnych i wtórnych dot. aripiprazolu, klonazepamu, risperidonu, sulpiridu, topiramatu oraz ziprazidonu w leczeniu tików wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	exp child/	2 786 041
#2	"children*".ab,kw,ti.	1 535 684
#3	Kids.ab,kw,ti.	12 543
#4	exp adolescent/	1 678 023
#5	"adolescen*".ab,kw,ti.	470 216
#6	"Teenager*".ab,kw,ti.	23 700
#7	"Teen*".ab,kw,ti.	48 506
#8	"Youth*".ab,kw,ti.	126 241
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	3 955 877
#10	exp tic/	15 181
#11	Tics.ab,kw,ti.	8 029
#12	"Habituation Spasm*".ab,kw,ti.	0
#13	"Habit Chorea*".ab,kw,ti.	0
#14	"Habit Spasm*".ab,kw,ti.	0
#15	"Vocal Tic*".ab,kw,ti.	1 015
#16	"Transient Tic*".ab,kw,ti.	92
#17	"Gestural Tic*".ab,kw,ti.	0
#18	"Motor Tic*".ab,kw,ti.	875
#19	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	17 915
#20	exp aripiprazole/	20 880
#21	"Aripiprazol*".ab,kw,ti.	8 889
#22	exp risperidone/	43 756
#23	"Risperidon*".ab,kw,ti.	16 922

#24	exp clonazepam/	27 795
#25	"Clonazepam*".ab,kw,ti.	5 709
#26	exp sulpiride/	9 249
#27	"Sulpirid*".ab,kw,ti.	4 107
#28	exp topiramate/	27 353
#29	"Topiramate*".ab,kw,ti.	9 351
#30	exp ziprasidone/	10 310
#31	"Ziprasidon*".ab,kw,ti.	3 124
#32	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	10 9318
#33	9 and 19 and 32	1 039
#34	limit 33 to ((consensus development or meta analysis or "systematic review") and yr="2014 - Current")	55
#35	limit 33 to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2014 -Current")	31

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. aripiprazolu, klonazepamu, risperidonu, sulpiridu, topiramatu oraz ziprazidonu w leczeniu tików wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	81 699
#2	(children*):ti,ab,kw	132 489
#3	(Kids):ti,ab,kw	1 473
#4	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	136 681
#5	(adolescen*):ti,ab,kw	1 293
#6	(Teenager*):ti,ab,kw	173 037
#7	(Teen*):ti,ab,kw	3 589
#8	(Youth*):ti,ab,kw	10 562
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	283 236
#10	MeSH descriptor: [Tics] explode all trees	136
#11	(Tic*):ti,ab,kw	646
#12	(Habituation Spasm*):ti,ab,kw	1
#13	(Habit Chorea*):ti,ab,kw	0
#14	(Habit Spasm*):ti,ab,kw	9
#15	(Vocal Tic*):ti,ab,kw	99
#16	(Transient Tic*):ti,ab,kw	365
#17	(Gestural Tic *):ti,ab,kw	0
#18	(Motoral Tic *):ti,ab,kw	265
#19	#10 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	719
#20	MeSH descriptor: [aripiprazole] explode all trees	758
#21	(Aripiprazol *):ti,ab,kw	1 823
#22	MeSH descriptor: [risperidone] explode all trees	1 671

#23	(Risperidon *):ti,ab,kw	3 838
#24	MeSH descriptor: [clonazepam] explode all trees	222
#25	(Clonazepam *):ti,ab,kw	576
#26	MeSH descriptor: [sulpiride] explode all trees	428
#27	(Sulpirid *):ti,ab,kw	647
#28	MeSH descriptor: [topiramate] explode all trees	685
#29	(Topiramamat *):ti,ab,kw	1 662
#30	(Ziprazidon *):ti,ab,kw	784
#31	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	8 261
#32	#9 and #19 and #31	27
#33	#9 and #19 and #31 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to Apr 2024, in Cochrane Reviews	0
#34	#9 and #19 and #31 with Publication Year from 2014 to 2024, in Trials	7

Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed badań pierwotnych i wtórnych dot. klonazepamu, w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search: children[MeSH Terms]	2 198 807
#2	Search: children*[Title/Abstract]	1 305 364
#3	Search: Kids[Title/Abstract]	8 628
#4	Search: adolescent[MeSH Terms]	2 240 606
#5	Search: adolescen*[Title/Abstract]	390 599
#6	Search: Teenager*[Title/Abstract]	17 831
#7	Search: Teen*[Title/Abstract]	37 070
#8	Search: Youth*[Title/Abstract]	110 901
#9	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3 835 301
#10	Search: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity[MeSH Terms]	35 828
#11	Search: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity[Title/Abstract]	565
#12	Search: ADHD*[Title/Abstract]	34 186
#13	Search: Attention Deficit Hyperactivity Disorder[Title/Abstract]	32 839
#14	Search: Hyperkinetic Syndrome[Title/Abstract]	306
#15	Search: Attention Deficit-Hyperactivity Disorder*[Title/Abstract]	33 149
#16	Search: Attention Deficit Disorder[Title/Abstract]	2 293
#17	Search: Minimal Brain Dysfunction*[Title/Abstract]	541
#18	Search: #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #16 OR #17	50 931
#19	Search: clonazepam[MeSH Terms]	2 698
#20	Search: Clonazepam*[Title/Abstract]	4 143
#21	Search: #19 OR #20	5 021
#22	Search: #9 AND #18 AND #21	14

#23	Search: (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))	263 264
#24	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	292 386
#25	Search: #23 OR #24	425 330
#26	Search: #22 AND #25 Filters: in the last 10 years	1
#27	Search: ((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))))	4 399 849
#28	Search: #22 AND #27 Filters: in the last 10 years	1

Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid badań pierwotnych i wtórnych dot. klonazepamu, w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	exp child/	2 786 041
#2	"children*".ab,kw,ti.	1 535 684
#3	Kids.ab,kw,ti.	12 543
#4	exp adolescent/	1 678 023
#5	"adolescen*".ab,kw,ti.	470 216
#6	"Teenager*".ab,kw,ti.	23 700
#7	"Teen*".ab,kw,ti.	48 506
#8	"Youth*".ab,kw,ti.	126 241
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	3 955 877
#10	exp attention deficit hyperactivity disorder/	13 265
#11	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity.ab,kw,ti.	747
#12	"ADHD*".ab,kw,ti.	48 683
#13	Attention Deficit Hyperactivity Disorder.ab,kw,ti.	41 389
#14	Hyperkinetic Syndrome.ab,kw,ti.	252
#15	"Attention Deficit-Hyperactivity Disorder*".ab,kw,ti.	42 069
#16	Attention Deficit Disorder.ab,kw,ti.	2 437
#17	"Minimal Brain Dysfunction*".ab,kw,ti.	149
#18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	65 058
#19	exp clonazepam/	27 795
#20	"Clonazepam*".ab,kw,ti.	5 709
#21	19 or 20	28 234
#22	9 and 18 and 21	167
#23	limit 22 to ((consensus development or meta analysis or "systematic review") and yr="2014 - Current")	7
#24	limit 22 to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2014 -Current")	0

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. klonazepamu, w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	81 699
#2	(children*):ti,ab,kw	132 489
#3	(Kids):ti,ab,kw	1 437
#4	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	136 681
#5	(adolescen*):ti,ab,kw	173 037
#6	(Teenager*):ti,ab,kw	1 293
#7	(Teen*):ti,ab,kw	3 589
#8	(Youth*):ti,ab,kw	10 562
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	283 236
#10	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	3 817
#11	(Attention Deficit Disorder with Hyperactivity):ti,ab,kw	6 463
#12	(ADHD*):ti,ab,kw	5 974
#13	(Attention Deficit Hyperactivity Disorder):ti,ab,kw	6 731
#14	(Hyperkinetic Syndrome):ti,ab,kw	71
#15	(Attention Deficit-Hyperactivity Disorder*):ti,ab,kw	5 580
#16	(Attention Deficit Disorder):ti,ab,kw	7 203
#17	(Minimal Brain Dysfunction*):ti,ab,kw	206
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #16 OR #17	8 132
#19	MeSH descriptor: [Clonazepam] explode all trees	222
#20	(Clonazepam*):ti,ab,kw	576
#21	#19 OR #20	576
#22	#9 AND #18 AND #21	1
#23	#9 AND #18 AND #21 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to Apr 2024, in Cochrane Reviews	0
#24	#9 AND #18 AND #21 with Publication Year from 2014 to 2024, in Trials	1

Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed badań pierwotnych i wtórnych dot. klonazepamu, w leczeniu zespołu Tourette'a wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search: children[MeSH Terms]	2 198 807
#2	Search: children*[Title/Abstract]	1 305 364
#3	Search: Kids[Title/Abstract]	8 628
#4	Search: adolescent[MeSH Terms]	2 240 606
#5	Search: adolescen*[Title/Abstract]	390 599
#6	Search: Teenager*[Title/Abstract]	17 831
#7	Search: Teen*[Title/Abstract]	37 070
#8	Search: Youth*[Title/Abstract]	110 901
#9	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3 835 301

#10	Search: Tourette Syndrome[MeSH Terms]	4 878
#11	Search: Tourette Syndrome[Title/Abstract]	3 888
#12	Search: Combined Vocal[Title/Abstract] AND Multiple Motor Tic Disorder[Title/Abstract]	1
#13	Search: Tourette Disease[Title/Abstract]	24
#14	Search: Tourette Disorder[Title/Abstract]	141
#15	Search: Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract]	372
#16	Search: #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	6 135
#17	Search: clonazepam[MeSH Terms]	2 698
#18	Search: Clonazepam*[Title/Abstract]	4 143
#19	Search: #17 OR #18	5 021
#20	Search: #9 AND #16 AND #19	15
#21	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))))))))	263 298
#22	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	292 422
#23	Search: #21 OR #22	425 379
#24	Search: #20 AND #23 Filters: in the last 10 years	0
#25	Search: ((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))))	4 400 192
#26	Search: #20 AND #25	2
#27	Search: #20 AND #25 Filters: in the last 10 years	1

Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid badań pierwotnych i wtórnych dot. klonazepamu, w leczeniu zespołu Tourette'a wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	exp child/	2 786 041
#2	"children*".ab,kw,ti.	1 535 684
#3	Kids.ab,kw,ti.	12 543
#4	exp adolescent/	1 678 023
#5	"adolescen*".ab,kw,ti.	470 216
#6	"Teenager*".ab,kw,ti.	23 700
#7	"Teen*".ab,kw,ti.	48 506
#8	"Youth*".ab,kw,ti.	126 241
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	3 955 877
#10	exp Gilles de la Tourette syndrome/	8 831
#11	Tourette Syndrome.ab,kw,ti.	4 826
#12	(Combined Vocal and Multiple Motor Tic Disorder).ab,kw,ti.	0
#13	Tourette Disease.ab,kw,ti.	13
#14	Tourette Disorder.ab,kw,ti.	163
#15	Gilles De La Tourette's Syndrome.ab,kw,ti.	241
#16	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	9 321

#17	exp clonazepam/	27 795
#18	"Clonazepam*".ab,kw,ti.	5 709
#19	17 or 18	28 234
#20	9 and 16 and 19	131
#21	limit 20 to ((consensus development or meta analysis or "systematic review") and yr="2014 - Current")	3
#22	limit 20 to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2014 -Current")	1

Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. klonazepamu, w leczeniu zespołu Tourette'a wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	81 699
#2	(children*):ti,ab,kw	132 489
#3	(Kids):ti,ab,kw	1 473
#4	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	136 681
#5	(adolescen*):ti,ab,kw	173 037
#6	(Teenager*):ti,ab,kw	1 293
#7	(Teen*):ti,ab,kw	3 589
#8	(Youth*):ti,ab,kw	10 562
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	283 236
#10	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	343
#11	(Tourette Syndrome):ti,ab,kw	605
#12	(Combined Vocal and Multiple Motor Tic Disorder):ti,ab,kw	6
#13	(Tourette Disease):ti,ab,kw	161
#14	(Tourette Disorder):ti,ab,kw	349
#15	(Gilles De La Tourette's Syndrome):ti,ab,kw	270
#16	#10 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	621
#17	MeSH descriptor: [clonazepam] explode all trees	222
#18	(Clonazepam*):ti,ab,kw	576
#19	#17 OR #18	576
#20	#9 AND #16 AND #19	1
#21	#9 AND #16 AND #19 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to Apr 2024, in Cochrane Reviews	0
#22	#9 AND #16 AND #19 with Publication Year from 2014 to 2024, in Trials	0

Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed badań pierwotnych i wtórnych dot. olanzapiny w leczeniu jadłowstrętu psychicznego wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search: children[MeSH Terms]	2 198 807
#2	Search: children*[Title/Abstract]	1 305 364
#3	Search: Kids[Title/Abstract]	8 628

#4	Search: adolescent[MeSH Terms]	2 240 606
#5	Search: adolescen*[Title/Abstract]	390 599
#6	Search: Teenager*[Title/Abstract]	17 831
#7	Search: Teen*[Title/Abstract]	37 070
#8	Search: Youth*[Title/Abstract]	110 901
#9	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3 835 301
#10	Search: Anorexia nervosa[MeSH Terms]	14 864
#11	Search: Anorexia nervosa[Title/Abstract]	16 441
#12	Search: Anorexia*[Title/Abstract]	36 038
#13	Search: #10 OR #11 OR #12	38 579
#14	Search: Olanzapine[MeSH Terms]	6 361
#15	Search: Olanzapin*[Title/Abstract]	9 903
#16	Search: #14 OR #15	10 803
#17	Search: #9 AND #13 AND #16	61
#18	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))))))))	263 298
#19	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	292 422
#20	Search: #18 OR #19	425 379
#21	Search: #17 AND #20	5
#22	Search: #17 AND #20 Filters: in the last 10 years	5
#23	Search: ((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))))	4 400 192
#24	Search: #17 AND #23	24
#25	Search: #17 AND #23 Filters: in the last 10 years	11

Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid badań pierwotnych i wtórnych dot. olanzapiny w leczeniu jadłowstrętu psychicznego wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	exp child/	2 786 041
#2	"children*".ab,kw,ti.	1 535 684
#3	Kids.ab,kw,ti.	12 543
#4	exp adolescent/	1 678 023
#5	"adolescen*".ab,kw,ti.	470 216
#6	"Teenager*".ab,kw,ti.	23 700
#7	"Teen*".ab,kw,ti.	48 506
#8	"Youth*".ab,kw,ti.	126 241
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	3 955 877
#10	exp anorexia nervosa/	21 334
#11	Anorexia nervosa.ab,kw,ti.	18 121
#12	"Anorexia*".ab,kw,ti.	47 244

#13	10 or 11 or 12	51 954
#14	exp olanzapine/	41 595
#15	"Olanzapin*".ab,kw,ti.	16 112
#16	14 or 15	42 444
#17	9 and 13 and 16	212
#18	limit 17 to ((consensus development or meta analysis or "systematic review") and yr="2014 - Current")	13
#19	limit 17 to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2014 -Current")	4

Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. olanzapiny w leczeniu jądłowstrętu psychicznego wśród osób do ukończenia 18 r.ż. (data wyszukiwania: 19.04.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	81 699
#2	(children*):ti,ab,kw	132 489
#3	(Kids):ti,ab,kw	1 473
#4	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	136 681
#5	(adolescen*):ti,ab,kw	173 037
#6	(Teenager*):ti,ab,kw	1 293
#7	(Teen*):ti,ab,kw	3 589
#8	(Youth*):ti,ab,kw	10 562
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	283 236
#10	MeSH descriptor: [Anorexia nervosa] explode all trees	761
#11	(Anorexia nervosa):ti,ab,kw	1 419
#12	(Anorexia*):ti,ab,kw	6 432
#13	#10 OR #11 OR #12	6 432
#14	MeSH descriptor: [Olanzapine] explode all trees	1 612
#15	(Olanzapin*):ti,ab,kw	3 901
#16	#14 OR #15	3 901
#17	#9 AND #13 AND #16	15
#18	#9 AND #13 AND #16 with Publication Year from 2014 to 2024, in Trials	5
#19	#9 AND #13 AND #16 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to Apr 2024, in Cochrane Reviews	0