
SOUBORNÉ REFERÁTY

Současný pohled na suicidální riziko v průběhu antidepresivní léčby u dětí

Drtílková I.

Psychiatrická klinika FN Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

SOUHRN

V průběhu antidepresivní léčby malá část dětí (2-3 %) vykazuje příznaky suicidality definované jako zvýšené suicidální myšlenky nebo chování. Mechanismy, kterými je možné vysvětlit zvýšené suicidální riziko v průběhu antidepresivní léčby, jsou: progresse depresivního onemocnění během neúčinné léčby, energizující fenomén, aktivační syndrom a přesmyk deprese do mánie nebo smíšená fáze. Budoucí studie klinických a biologických markerů by měly umožnit lepší predikci u pediatrických pacientů, vykazujících příznaky behaviorální senzitivity k účinkům antidepresiv.

Klíčová slova: antidepresiva, děti, suicidality, riziko.

SUMMARY

Drtílková I.: Current View on the Suicide Risk during Treatment of Antidepressants in Children

A small minority of children and adolescents (2-3%) seems prone to suicidality when defined as increased suicidal ideation or behavior during treatment with antidepressants. Mechanisms proposed to explain emergence of suicidality during antidepressant treatment are: progression of underlying depression reflecting ineffective treatment, energizing phenomenon, activation syndrome and stage shift from depression into mania or mixed state. Future studies of clinical or biological markers may allow a better prediction of which pediatric patients are most liable to show behavioral sensitivity to antidepressants.

Key words: antidepressants, children, suicidality, risk.

Čes. a slov. Psychiat., 103, 2007, No. 1, pp. 22–27.

První signál o možné souvislosti mezi antidepresivní léčbou a zvýšením suicidálního rizika u dospělých pacientů s depresí obsahoval již text *Clinical Psychiatry* (Mayer – Gross a spol. 1960) [22] „With beginning convalescence (following the initiation of treatment of tricyclic antidepressants), the risk of suicide once more becomes serious as retardation fades“. V roce 1990 Teicher a spol. [30] upozornili na vyšší výskyt suicidálních tendencí při léčbě fluoxetinem, na základě šesti kazuistických sdělení. V následujících letech proběhlo několik reanalýz studií se staršími i novějšími antidepresivy s nejednoznačnými výsledky. Podrobnější přehled studií u dospělých uvádí Maršálek [21]. Přestože analýza studií do roku 2003 nepotvrzovala u dospělých osob zvýšené riziko indukce suicidálních tendencí, několik novějších metaanalýz prokázalo po SSRI (zejména po paroxetinu) vyšší výskyt suicidality.

Během roku 2003 začala na stránkách odborného tisku diskuse ohledně účinnosti a bezpečnosti SSRI také u dětí a adolescentů. Podnětem bylo upozornění britské lékové regulační autority (MHRA), že paroxetin by neměl být předepisován pacientům pod 18 let věku. Na základě dosavadních výsledků tří kontrolovaných studií, paroxetin nebyl účinnější než placebo v léčbě deprese ve skupině do 18 let a navíc, v této skupině se objevovalo 3krát více suicidálních myšlenek a tendencí, než ve skupině s placebem. Další upozornění se týkalo venlafaxinu, který neprokázal účinnost v dosavadních klinických studiích u dětí ve věku od 6 do 17 let v léčbě deprese a generalizované úzkostné poruchy a dokonce častěji, než při léčbě placebem, se objevovaly suicidální myšlenky, hostilita a sebepoškozování [12, 24, 36.]

Pracovní skupina expertů z komise pro bezpečnost v medicíně (Committee on Safety of Medicine)

nes- CSM) pak provedla přehled bezpečnosti a účinnosti celé skupiny SSRI u pediatrické depresivní poruchy (Major Depressive Disorder dle DSM IV) s cílem zjistit, zda při léčbě antidepresivy převažuje prospěch (účinnost) nad riziky a nežádoucími účinky.

Byla reanalyzována data z 11 randomizovaných kontrolovaných studií, které srovnávaly efekt SSRI/SNRI s placebem u dětí ve věku 5-18 let s diagnózou deprese, z nichž bylo 5 publikováno v odborném tisku. Mimo to byla provedena obdobná analýza výsledků z 6 nepublikovaných studií, dostupných z materiálů Komise pro bezpečnost v medicíně (CSM). Podrobně analýzu a výsledky studií s jednotlivými preparáty SSRI rozebírá a diskutuje Whittington v časopise *Lancet* z r. 2004 [36] a později komentují i další [2, 3, 21, 23 24, 26].

Pokud byla vyhodnocena data pouze z publikovaných studií, převyšoval pozitivní efekt SSRI nad možnými riziky léčby. Avšak výsledky, které zahrnovaly také analýzu dat z nepublikovaných studií naznačily, že rizika léčby mohou převýšit potenciální prospěch. Tato zjištění se týkala v různé míře všech SSRI - s výjimkou fluoxetinu. Vedle fluoxetinu relativně příznivý profil prokázaly sertralin a citalopram. S výjimkou fluoxetinu byly po všech uvedených antidepresivech suicidální myšlenky a tendence častější ve srovnání s placebem, v žádné studii se však nevyskytlo dokonané suicidium. Byl zdůrazněn význam fluoxetinu, jako jediného, oficiálně schválené léčby depresivní poruchy u dětí (v USA).

Podle zprávy FDA Public Health 2004 [11], na základě analýzy 24 krátkodobých (4-16 týdnů) kontrolovaných studií s placebem a antidepresivy (SSRI, venlafaxin, mirtazapin, bupropion a nefazodon), u 4400 dětí a adolescentů léčených pro depresi, OCD a další psychické poruchy, antidepresivní účinek ve srovnání s placebem prokázal ve všech třech studiích fluoxetin [6, 7, 8] a ve dvou studiích sertralin [33]. Citalopram byl pouze v jedné studii účinnější než placebo [34], ve dvou studiích byl jeho efekt srovnatelný s placebem. Další antidepresiva neprokázala vyšší účinnost než placebo - paroxetin (ve třech studiích) [6, 18, 19] venlafaxin (ve dvou studiích) [9], nefazodon a mirtazapin v jedné studii [12]. Kontrolovaná studie s fluvoxaminem a bupropionem v této indikaci nebyla prováděna.

V kontrastu s nedostatečným efektem u pediatrické deprese, fluoxetin, sertralin, fluvoxamin a clomipramin byly účinnými ve všech studiích u OCD.

V září 2004 Britská i Americká agentura pro kontrolu léčiv CSM a FDA [1, 10] vydaly závazné doporučení připojit na příbalové letáky SSRI/SNRI upozornění, že při léčbě je nutné zvýšeně monitorovat stav pacienta pro možnost zhoršení deprese, iniciace suicidálních myšlenek,

neklidu a rizika syndromu z vysazení. FDA doporučuje monitorovat varovné symptomy: agitovanost, panické ataky, hostilitu, impulzivitu, akatízi, insomni, iritabilitu a hypománii. Je doporučováno před zahájením antidepresivní léčby u dětí informovat rodiče o možném riziku vzniku behaviorální toxicity, neklidu a možném přesmyku do mánie. V prvních 4 týdnech léčby by měla být kontrola pacientů prováděna 1krát týdně a v dalších 8 týdnech každý druhý týden.

Zatím se zdá, že ani výsledky nejnovějších studií nepřinášejí zásadně rozdílné výsledky. V roce 2006 byly publikovány výsledky dvojité slepé, multicentrické studie [6], která rovněž neprokázala účinnost paroxetinu ve srovnání s placebem v souboru 206 pacientů ve věku od 7 do 17 let. Skóre škály deprese (Childrens depression rating scale-revised-CDRS-R) pokleslo po paroxetinu o -22,58 bodů a po placebo o -23,38 bodů. Na placebo reagovalo 46 % pacientů – toto vysoké číslo by mimo jiné mohlo naznačovat, že deprese nebyla příliš hluboká. Podobná vysoká čísla pro reakci na placebo byla patrná i v předchozích studiích s paroxetinem a objevují se průběžně u většiny dalších kontrolovaných studií s antidepresivy u dětské a adolescentní deprese. Suicidální chování nebo myšlenky se objevily u 1,92 % dětí během léčby paroxetinem (u 2 ze 104) a u 0,92 % (u 1 ze 102) po placebo.

Wagner a spol. [32] publikovali v roce 2006 výsledky kontrolované studie, srovnávající efekt escitalopramu s placebem u 264 pacientů s MDD od 6 do 17 let. Efekt escitalopramu se významně nelišil od placeba, v podskupině adolescentů byl však escitalopram účinnější než u mladších dětí. Po 8 týdnech v celém souboru pokleslo skóre CDRS o 23,9 bodů po escitalopramu a o 21,8 bodů po placebo. V souboru bylo 45 % respondentů na escitalopram a 37,9 respondentů na placebo. Potenciální rizikové suicidální chování se objevilo u jednoho pacienta při léčbě escitalopramem a u dvou pacientů po placebo.

V roce 2006 Goodman a spol. [13] publikovali stanovisko skupiny expertů (Psychopharmacologic Drug and Pediatric Advisory Committees FDA), která od roku 2004 podrobně zkoumala výsledky dosavadních metaanalýz, včetně kontroly kritérií pro suicidální a behaviorální riziko a statistické zpracování. Experti předpokládají, že celkové, nepříznivé výsledky pediatrických studií s antidepresivy mohou mít více příčin, mezi nimiž mohou být faktory biologické, ale také metodologické a statistické artefakty.

1. Nízký, respektive statisticky nedostatečný významný efekt aktivní látky může do značné míry souviset s vysokou reakcí na placebo v této populaci.
2. Goodman a spol. [13] dále uvádějí, že v analyzovaných studiích byla použita rozdílná nebo vágní kritéria definující suicidální myšlenky

a chování, které by bylo v budoucnosti třeba sjednotit na standardní – „myšlenky- tendence- pokus“. Do suicidálního chování by například neměly být zařazovány některé typy sebeпоškozujícího chování (například povrchové exkoriace kůže u hraničních poruch osobnosti). V některých případech nebyla zcela jednotná zařazující a vylučující kritéria pro vstup do studie (například pacienti se závislostmi, suicidálními tendencemi, komorbiditou).

3. Dodržování léčby (skutečné užívání léku) bylo posuzováno většinou podle počtu užitých tablet, jen výjimečně kontrolováno podle plazmatické koncentrace antidepresiva. Nelze vyloučit, že nepravdivé užívání nebo vynechávání medikace mohlo navozovat příznaky z odnětí, které měly nežádoucí vliv na emoce a chování, včetně zvýšení suicidálních myšlenek a tendencí.
4. Další příčinou mohla být teoreticky progresse depresivního onemocnění při volbě neúčinného druhu antidepresiva. Proti tomuto předpokladu však mluví zvýšené riziko, které bylo pozorováno i ve studiích s pediatrickou OCD.
5. U senzitivních jedinců se mohou projevit symptomy behaviorální toxicity, jejichž součástí může být suicidální chování. Pokud suicidalitu budeme chápat jako možný nežádoucí účinek medikace, není překvapující, že se objeví častěji při léčbě aktivní látkou než placebem. Suicidalita může být chápána jako extrémní nebo pozdní manifestace nežádoucí behaviorální reakce na antidepresiva u některých dětí a adolescentů. Je nepravděpodobné, že by se projevovала izolovaně, bez doprovodných změn emocí a chování – z těchto důvodů FDA doporučuje v průběhu léčby monitorovat celkové změny chování, nikoliv pouze suicidální příznaky.
6. Podobně jako při léčbě některými tricyklickými antidepresivy (TCA) s aktivizujícím působením se může také u některých novějších antidepresiv uplatnit energizující efekt, který může u depresivních, psychomotoricky retradovaných pacientů způsobit aktivaci před nástupem plného antidepresivního účinku a dodat energii pro realizaci suicidia, případně verbalizovat dosud skryté suicidální myšlenky.
7. U některých dětí se může objevit aktivační syndrom, charakterizovaný agitovaností, anxiétou, insomnií, iritabilitou a dalšími poruchami chování, včetně impulzivity a suicidálních tendencí. Podobný fenomén paradoxního zhoršení psychopatologie (jitteriness) se někdy vyskytuje u dospělých s úzkostnými poruchami, zejména s panickou poruchou, a k jeho výskytu přispívá rychlé zvyšování dávek. Dětská psychiatrie proto doporučuje začínat léčbu deprese velmi nízkými dávkami antidepresiva

a opatrně titrovat podle individuální snášenlivosti, protože oficiálně doporučené antidepresivní dávky pro osoby mladší než 18 let, až na výjimky, chybějí. Na druhé straně, při protrahovaném poddávkování se pacienti také mohou cítit spíše hůře než lépe (jsou přítomny jen nežádoucí účinky a nedostavuje se antidepresivní efekt). Adolescenti mohou někdy pokládat nežádoucí účinky medikace za zhoršení depresivního onemocnění, a proto odmítat léky, které se jim zdají neúčinné, a reagovat na situaci zvýrazněním deprese.

8. Je známé, že antidepresiva mohou indukovat u disponovaných jedinců příznaky mánie a toto riziko je třeba mít na paměti při antidepresivní léčbě pacientů s údaji o výskytu bipolární poruchy v rodině nebo v jejich anamnéze. Nelze vyloučit, že tento typ biologické vulnerability byl přítomen u některých dětí se známkami suicidálního chování v průběhu klinických studií. Diagnóza bipolární poruchy v dětství není snadná a je možné, že v některých případech mohla být v pozadí klinických obrazů úzkostných a depresivních poruch. Typický pro tuto věkovou skupinu bývá smíšený obraz, ve kterém jsou současně přítomny některé manické a depresivní symptomy, jako je depresivně-dysforické ladění, kombinované se zvýšenou energií, sníženou potřebou spánku, desorganizovaným chováním, sníženou frustrační tolerancí a extrémní iritabilitou. Smíšené manické stavy jsou spojovány s vysokým rizikem suicidálního chování.
9. SSRI mohou příležitostně navodit nežádoucí extrapyramidové účinky, včetně akatázie, prostřednictvím serotoninergní inhibice dopaminergního systému. V literatuře byla opakovaně popsána souvislost mezi akatakázii a suicidalitou. Nelze vyloučit určitou klinickou paralelu mezi akatázii navozenou antipsychotiky a aktivačním syndromem nebo přímo akatázii vzniklou během léčby SSRI. Při vzniku akatázie v průběhu antipsychotické léčby (která reprezentuje iatrogenní extrapyramidový syndrom) je nutné snížit dávky antipsychotika, případně změnit antipsychotikum, event. připojit další medikaci (např. beta-blokátory). Jestliže u dítěte po nasazení SSRI vzniknou známky akathisie nebo aktivace, dětský psychiatr by měl dávky medikace snížit, zvolit pomalejší titraci, případně preparát vysadit.
10. Individuální senzitivita k nežádoucím účinkům SSRI/SNRI může mít u dětí také genetický podklad. Molekulárně-genetické studie u dospělých pacientů ukázaly, že polymorfismus genu serotoninového transportéru souvisí s vyšším rizikem nežádoucích účinků při léčbě SSRI. Také u pacientů s vrozenou odchylkou isoenzymu cytochromu P450 2D6

(u pomalých metabolizérů) mohou dosahovat hladiny některých antidepresiv (např. paroxetinu nebo fluoxetinu) vyšší koncentrace v plazmě i mozku. Farmakogenetických studií u dětí je však dosud velmi málo.

Biologické markery dětské deprese v souvislosti s reakcí na antidepresivní léčbu byly v posledních letech opakovaně diskutovány v odborném tisku. Rane [25] uvádí, že v průběhu ontogeneze existují také významné rozdíly ve vyžívání jednotlivých enzymatických systémů a věk je zřejmě druhým nejvýznamnějším faktorem variability metabolismu léků, včetně psychotropik, hned za genetickými faktory. Z dosavadních omezených poznatků o maturaci jednotlivých isoenzymů cytochromoxydázového systému P 450 vyplývá, že CYP2D6 se vyvíjí od pozdního období gestace plynule až do puberty a dospělosti, zatímco např. CYP1A2 není v raném období detekovatelný a dozrává skokem asi mezi 10–12 lety. CYP3A4 je pravděpodobně dosti aktivní i v prenatálním období a také později v dětském věku.

Neuroendokrinní testy u dětí s psychickými poruchami byly dosud prováděny pouze sporadicky a jejich výsledky se v mnohém liší od hodnot uváděných u dospělých. Tato omezená data z klinické oblasti doplňuje větší počet preklinických studií, které potvrzují odlišnou reakci neuroendokrinního systému také u mláďat.

Carrey a spol. [5] uvádějí, že existují experimentální důkazy o vývojově podmíněné modulaci serotonergních funkcí v průběhu věku. Ve vlastní, preklinické studii, demonstrovali vliv různých stupňů maturace neurotransmiterových systémů na efekt antidepresivních látek. U dospělých zvířat vyvolal fenfluraminový test výraznější sekreci prolaktinu a po předlčení sertralinem výraznější supresi této reakce než u pubertálních a prepubertálních zvířat.

Při testování noradrenergního systému u prepubertálních mláďat mimo to zjistili, že po předlčení běžnými dávkami desipraminu sice nedošlo k supresi růstového hormonu, avšak vysoké dávky desipraminu vyvolaly supresivní reakci. Hypoteticky by to mohlo znamenat, že v této věkové skupině je pravděpodobně potřeba větší blokády reuptaku před vznikem postsynaptické desenzitizace. U dospělých jedinců presynaptické alfa 2 receptory kontrolují uvolňování noradrenalinu prostřednictvím autoinhibice. Noradrenergní systém u mladších jedinců by mohl selhávat v desenzitizaci vzhledem k nedostatečné schopnosti inhibice

Minulá dekáda v pedopsychiatrii byla z velké části vyplněna diskusemi a hypotézami, jejichž cílem bylo vysvětlit selhání účinnosti tricyklických antidepresiv (TCA), které v roce 1995 popsali Hazel [15] v reanalýze kontrolovaných studií u dětí a adolescentů s MDD. Většina autorů uvádě-

la jako hlavní hypotetickou příčinu nezralost noradrenergního systému v dětství. Vysoká reakce na placebo byla dávana do souvislosti s vyšším počtem pacientů s lehčí formou depresivního onemocnění, byl diskutován atypický, klinický obraz dětské deprese s nestabilitou afektivních symptomů u mladších pacientů, nižší prevalence depresí s psychotickými příznaky a sporná validita některých používaných škál ve studiích (určených pro dospělé pacienty).

Shrnutí novějších poznatků a závěr pro praxi

V krátkodobých pediatrických kontrolovaných studiích s SSRI/SNRI a placebem bylo potvrzeno 4% suicidální riziko při léčbě aktivní látkou a 2% riziko při léčbě placebem. Riziková diference, která je dána rozdílem (riziko u aktivní látky – minus riziko u placeba) se pohybuje mezi 2–3 %. Znamená to, že ze 100 dětských pacientů léčených SSRI můžeme očekávat u 2–3 dětí výskyt suicidálních myšlenek nebo tendencí v průběhu léčby.

Zvýšené riziko suicidality se objevovalo nezávisle na diagnóze (bylo přítomné u dětí léčených pro depresi i anxiózní poruchy a rovněž nesouviselo s chemickou skupinou antidepresiva). I když data z reanalyzovaných studií uvádějí v průměru až 4% riziko suicidality při léčbě SSRI (jednalo se o suicidální myšlenky a pokusy, nikoliv o dokonané suicidium), v dlouhodobém průběhu neléčené juvenilní deprese je toto riziko ještě vyšší, mezi 7–15 %. Wagner [35] cituje, že podle výsledků Weissmanovy dlouhodobé studie 7,7 % adolescentů s depresivní poruchou realizuje suicidální pokus v časně dospělosti. Riziko suicidia u pacientů léčených pro afektivní poruchy je 8,6 %.

Hammad [14] uvádí, že mezi 20 studiemi u pediatrické deprese a OCD pouze tři antidepresiva prokázala protektivní efekt vzhledem k riziku suicidality (nižší počet suicidálního chování při léčbě aktivní látkou vzhledem k placebu): jednalo se o studie s fluoxetinem u deprese (MDD), studii s citalopramem u MDD a studii se sertralinem u OCD. Ve 13 studiích převažovalo riziko u aktivní látky ve srovnání s placebem. Některá empirická data naznačují pozitivní efekt u dlouhodobé, mnohaleté antidepresivní léčby u dětí a adolescentů, avšak pro absenci longitudinálních, kontrolovaných studií nelze tento dojem exaktně potvrdit.

Po zavedení SSRI se v 90. letech v USA počet suicidů u mladistvých snížil, nelze ovšem vyloučit, že tento příznivý trend mohl také souviset s důraznějším prováděním psychoterapie u deprese a se zvýšenou intervencí v oblasti drogových závislostí, což jsou rizikové faktory suicidálního chování. Marshall [20] uvádí, že od roku 2004, kdy FDA nařídila připojit varování o zvýšení suicidálního rizika (zejména u dětí a adolescentů), poklesla preskribce antidepresiv v této věkové skupině o 20 %.

Výzkumy ukázaly, že 2-6 % dětí a adolescentů trpí depresí a suicidium je nyní třetí příčinou smrti v populaci ve věku 10-19 let. Tyto údaje potvrzují potřebu najít účinné a přitom bezpečné anti-depresivum pro tuto věkovou skupinu.

Rozhodování o poměru prospěchu a rizika při léčbě dětské deprese není snadné, protože důkazy o účinnosti antidepresiv v této indikaci jsou relativně slabé (s výjimkou fluoxetinu, který FDA schválila pro léčbu deprese od 7 let). Fluoxetin prokázal v analýze 15 studií s antidepresivy u dětí nejvíce konzistentní výsledky potvrzující jeho účinnost v léčbě pediatrické deprese ve srovnání s placebem [14].

Přestože několik kontrolovaných studií prokázalo významný ústup depresivní psychopatologie při použití kognitivně-behaviorální terapie (KBT), u závažnějších forem deprese, pravděpodobně není samotná psychologická intervence dostačující.

Účinnost fluoxetinu u adolescentů (12–17 let) a KBT hodnotila rozsáhlá studie TADS (Treatment for Adolescents with Depression Study Team, 2004) [28, 31], srovnávající efekt SSRI (fluoxetin), KBT (kognitivně-behaviorální terapie), kombinaci fluoxetinu s KBT a léčbu placebem. Výsledky ukázaly, že léčba samotným fluoxetinem i léčba kombinací fluoxetinu s KBT byly účinnější než placebo, avšak samotná KBT nebyla účinnější než placebo. V konkrétních číslech byl pozitivní efekt v 71 % u kombinace (fluoxetin + KBT), 61 % u samotného fluoxetinu, 43 % u KBT a 35 % po placebu. Přestože psychoterapie (především KBT) je první volbou u dětské deprese, výsledky studie TADS napovídají, že kombinace medikamentózní léčby (fluoxetinu) a KBT je účinnější než samotná psychoterapie. Bohužel, podobné studie nejsou k dispozici u mladších dětí.

V naší republice, podobně jako v některých dalších státech, není oficiálně schváleno žádné anti-depresivum pro léčbu dětské deprese. Přesto preparáty SSRI patřily u nás v poslední dekádě k nejčastěji používaným lékům v dětské psychiatrii. Fluvoxamin a sertralin – oficiálně schválené pro léčbu dětské OCD, byly často „na vlastní zodpovědnost“ ordinovány i v jiných indikacích. V souladu se zahraničními vodítky léčby [17, 35] byl našimi předními odborníky v pedopsychiatrii

doporučován k léčbě dětské deprese především fluoxetin. Po uvedení varování do příbalových letáků ke všem SSRI, zdůrazňující sebevražedné riziko v dětské populaci a varování před užíváním mimo schválené indikace, se prostor pro farmakoterapii deprese opět více zúžil. Pokud naši lékaři používají k léčbě dětské deprese fluoxetin, rodiče mohou protestovat, že preparát není určen pro osoby do 18 let a léčbu odmítat.

Podle vědeckého výboru CHMP Evropské lékové agentury, přínosy léčby fluoxetinem v indikaci dětské a adolescentní deprese převyšují možná rizika. Podrobné informace o přípravku Prozac tak jak byly přijaty CHMP 1. 6. 2006 jsou dostupné na stránkách EMEA: <http://emea.eu.int>. Podle CHMP je pro léčbu středně těžké a těžké deprese, která nereaguje na psychoterapii, doporučena úvodní dávka 10 mg fluoxetinu ve formě perorálního roztoku, která může být zvýšena na 20 mg/den po 1–2 týdnech. V ČR jsou zatím registrovány jen 20mg kapsle. Oficiální schválení preparátu (fluoxetinu) v této indikaci, s připojenou standardní informací o přípravku pro specifickou populaci, by umožnilo, aby léčba dětské deprese probíhala v naší republice „lege artis“.

Opakované komplikace a nejasnosti kolem léčby dětské deprese (jejíž existence jako diagnózy byla zpochybňována ještě v 70. letech minulého století), jsou především výzvou pro další výzkum v teoretické oblasti. Pro praxi jsou signálem, který nabádá k určité opatrnosti při volbě antidepresiv v této populaci a současně připomíná dětským psychiatrům nutnost soustavného sledování novinek z odborné literatury.

Nové pediatrické studie by měly zkoumat klinické a biologické markery reakce na antidepresiva u dětí a přispět tak k predikci behaviorální sensitivity u disponovaných jedinců. Přesto, že suicidální riziko v průběhu antidepresivní léčby u dětí je poněkud vyšší než v populaci dospělých, na základě dlouhodobé praxe a stanovisek expertů dětské psychiatrii soudí [13, 35], že rizika závažné, neléčené deprese, převyšují potenciální riziko vzniku nežádoucích účinků (uváděné u 2-3 % pacientů), které lze minimalizovat dodržováním pravidel léčby podle pokynů CHMP a výběrem vhodného antidepresiva.

LITERATURA

1. AACAP Responds to New FDA warning on pediatric antidepressant. Dostupné: www.aacap.org/pres_release/2004/1104.htm.
2. **Drtilková, I.:** Je léčba antidepresivy u dětí a adolescentů bezpečná? Sborník 21. symposia Duševní zdraví mládeže, Brno, 4.-5. 11. 2004, s. 5-6.
3. **Drtilková, I.:** Antidepresiva v dětské psychiatrii. Čes. s slov. Psychiat., 999, Suppl.1, s. 4-35.
4. **Drtilková, I.:** Vývojové aspekty antidepresivní léčby. Psychiatrie, 7, 2003,7,3, s. 184-187.
5. **Carrey, N. J., Dursun, S., Clemets, R.:** Noradrenergic and serotonergic neuroendocrine responses in pubertal, prepubertal and postpubertal rats pretreated with desipramine and sertraline. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 41, 2002; 41, 5, pp. 999- 1005.
6. **Emslie, G., Wagner, K., Kutcher, S. et al.:** Paroxetine treatment in children and adolescents with MDD: a randomised multicenter double-blind, placebo-control trial. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry, 45, 2006, 6, pp. 709-719.

7. **Emslie, G. J., Rish, A. J., Weiberg, W. A. et al.:** A double-blind randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54, 1997, pp. 1031-1037.
8. **Emslie, G. J., Heilingeinstein, J. H., Wagner, K. D. et al.:** Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents : a placebo controlled, randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Adolesc. Psychiatry*, 41, 2002, pp. 1205-1215.
9. **Emslie, G. J., Findling, R. L., Yeung, P. P. et al.:** Efficacy and safety of venlafaxine ER in children and adolescents with major depressive disorder. Poster 157th Annual Meeting Am .Psychiatr. Assotiation, New York, May 1-6, 2004.
10. FDA schedules review for antidepressant/suicidality issue. *Child and Adolescent Psychopharmacology*, 6, 2004, 9, pp. 6-8.
11. FDA Public Health Advisory, 2004b. Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medication. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm>. Accessed Oct.15, 2004.
12. **Garland, E. J.:** Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. *CMAJ*, 170, 2004, pp. 489-491.
13. **Goodman, W., Murény, T., Lazoritz, M.:** Risk of suicidality during antidepressant treatment of children and adolescents. *Primary Psychiatry*, 13, 2006, 1, pp. 43-50.
14. **Hammad, A. T.:** Review and evaluation of clinical data, Center for Drug Evaluation and Research, FDA. Accessed January, 5, 2005.
15. **Hazell, P., O Connel, D., Heathcote, D. et al.:** Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a metaanalysis. *BMJ*, 310, 1995; pp. 897-901.
16. **Hrdlička, M.:** Farmakoterapie afektivních poruch v dětství a adolescenci. *Psychiatrie pro praxi*; 4, 2004, s. 197-203.
17. **Hughes, C. W., Emslie, G. J., Crismon, M. L. et al.:** The Texas children's medication algorithm project: Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of childhood major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 1999, pp. 1442-1454.
18. **Keller, M. B., Ryan, N. D., Strober, M. et al.:** Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 40, 2001, pp. 762-772.
19. **Milin, R., Simeon, J., Spenst, W.:** Double-blind study of paroxetine in adolescents with unipolar major depression. *Abstr. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry and Can. Acad. Child. Psychiatry Joint Annual Meeting, Chicago, 1999.*
20. **Marshall, R., Poster, K.:** Risk perception research and the black box warning for SSRIs in children. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 45, 2006, 7, p. 765.
21. **Maršálek, M.:** Sebevražedné tendence při léčbě antidepressivy. In : Raboch et al.: *Nemocná duše-nemocný mozek: klinická zkušenost a fakta*, Galén, 2006, s. 120-122.
22. **Mayer-Gross, W., Slater, W.:** *Clinical psychiatry*. London Bailliere-Tindali and Cassel, 1960, p. 231.
23. **Paclt, I.:** Vývojové aspekty v psychiatrii s ohledem na léčbu psychofarmaky. *Remedia*, 2002, 6., s. 441-446.
24. **Ramchandani, P.:** Treatment of major depressive disorder in children and adolescents. *BMJ*, 328, 2004, pp. 3-4.
25. **Rane, A.:** Phenotyping of drug metabolism in infants and children. *Pediatrics*, 104, 1999, 3, pp. 640-643.
26. **Sood, A. B., Weller, E. B. et al.:** SSRIs in children and adolescents: where do we stand? *Current Psychiatry*, 3, 2004, 3, pp. 83-89.
27. **SÚKL. Přehodnocení rizik antidepressiv ze skupiny SSRI a SNRI.** *Farmakoterap. Inf.*, 1, 2005a, s. :3.
28. TADS study update: Fluoxetin plus CBT offers most favorable risk/benefit tradeoff for adolescents with MDD. *Child and Adolescent Psychopharmacology*, 6, 2004. 9, pp. 1-4.
29. **Taylor, D., Paton, C., Kerwin, R.:** *Prescribing guidelines 2003*, 7th edition. MD Martn Dunitz, pp. 169-172.
30. **Teicher, M. H., Glod, C., Cole, J. O.:** Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am. J. Psychiatry*, 147, 1990, 147, pp. 207-210.
31. Treatment for Adolescents with Depression Study Team(TADS): Fluoxetine, cognitive –behavioral therapy and their combination for adolescents with depression. *Jama*, 292, 2004, pp. 807-820.
32. **Wagner, K., Jonas, J., Findling, R. et al.:** A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 45, 2006, 3, pp. 280-288.
33. **Wagner, K. D., Ambrosini, P., Rynn, M. et al.:** Sertraline pediatric depression study group. efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *Jama*, 290, 2003, pp. 1033-1041.
34. **Wagner, K. D., Robb, A. S., Findling, R. L. et al.:** A randomized placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am. J. Psychiatry*, 161, 2004b, pp. 107-1083.
35. **Wagner, K. D.:** Pharmacotherapy for major depression in children and adolescents. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 29, 2005, pp. 819-826.
36. **Whittington, C., Kendall, T., Fongay P.:** SSRI in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *The Lancet*, 363, 2004; 4, pp. 1341-1345.

Dodáno redakci: 4. 10. 2006

Po skončení recenzního řízení: 27. 10. 2006

*Prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: irdrtilkova@fnbrno.cz*