

Antidepresíva v pedopsychiatrii

MUDr. Dana Cesneková¹, MUDr. PhDr. Igor Hrtánek, PhD.¹, MUDr. Andrea Hamráková^{1,2}, MUDr. Lukáš Peregrim¹, prof. MUDr. Ingrid Tonhajzerová, PhD.², doc. MUDr. Igor Ondrejka, PhD.¹

¹Psychiatrická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Martine

²Ústav fyziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Martine

Antidepresíva sa využívajú v liečbe rôznych psychických porúch u detí a adolescentov vrátane depresívnej poruchy. Podľa SPC (Súhrn charakteristických vlastností lieku, ŠÚKL) je fluoxetín jediné antidepresívum indikované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej depresie v pediatrickej populácii, zároveň s potvrdenou účinnosťou v troch rozsiahlych randomizovaných kontrolovaných štúdiách. Avšak antidepresív s dôkazmi o účinnosti v liečbe psychických porúch v pediatrickej populácii („off-label“ liečba) je podstatne viac ako oficiálne schválených liečiv podľa platných SPC, čo má pre pedopsychiatrickú prax veľký význam. V súčasnosti narastá počet pacientov s depresívnou poruchou, alebo inými poruchami s indikáciou antidepresívnej liečby, ktorí nereagujú na schválený liek. Tento príspevok je zameraný na porovnanie a limitácie oficiálne schválených antidepresív podľa SPC s mierou dôkazov o účinnosti antidepresív (podľa EBM – Evidence based medicine) v liečbe psychických porúch v detskom a adolescentnom veku.

Kľúčové slová: antidepresíva, kontrolované štúdie, pediatrická populácia

Antidepressant medication in pedopsychiatry

Antidepressants are used for a variety of psychiatric disorders in children and adolescents and also the most effective in treating depression. Fluoxetine is the only antidepressant approved for treating moderate and severe depression in pediatric population, with three positive randomized control trials. However, considerably more evidence based antidepressant medications (as „off-label“ drugs) than officially approved antidepressants (according to State Institute for Drug Control) for psychiatric disorders in pediatric population are used. This fact is important for clinical practice in pedopsychiatry. Recently, the number of non-responders young patients to officially approved antidepressants for depression or other psychiatric disorders has been increased. The article reviewed limitations and using of officially approved antidepressants in comparison to evidence based antidepressant treatments for psychiatric disorders in children and adolescent age.

Key words: antidepressants, clinical trials, pediatric population

Psychiatr. prax, 2019,20(1):7-14

Úvod

Antidepresíva sú významnou skupinou psychofarmák, používanou v liečbe rôznych psychických porúch v pedopsychiatrii s najvýraznejším efektom v liečbe depresie. Nediagnostikovaná a neliečená depresia je často spojená s rizikom suicídia, chronifikácie, rekurencie ako aj s vážnym narušením osobnostného vývinu, narušením funkčnosti a vývinom komorbídnych psychických porúch (1).

Podľa štúdie Sarginson et al. (2017) (2) sa prevalencia preskripcie antidepresív u detí a adolescentov počas rokov 2005 až 2012 celosvetovo výrazne zvýšila, pričom incidencia prvýkrát predpísaných antidepresív v rokoch 2006 až 2015 sa takmer zdvojnásobila. Počet preskripcií spojených s depresiou stúpol v rokoch 2012 – 2015 a v liečbe depresie sa zvyšoval výraznejšie u žien vo veku 15 až 17 rokov. Zaznamenané je aj zníženie frekvencie off-label preskripcie z 58,0 % na 40,9 %, pričom SSRI (inhibítory spät-

ného vychytávania serotonínu) boli predpísované častejšie ako TcA (tricyklické antidepresíva), t.j. 37,7 % oproti 17,5 % (od roku 2011). Najčastejším typom off-label preskripcie bola indikácia mimo schváleného veku, kontraindikácia liečby a použitie mimo odporúčenej psychiatrickej indikácie (3).

Za posledných 20 rokov výrazne stúpol význam a využitie antidepresív v pedopsychiatrii. V súčasnosti sú TcA používané u detí a adolescentov zriedkavejšie a pri mnohých diagnózach už nie sú prvou líniou liečby. Dôkazy o ich účinnosti pri niektorých diagnózach neboli konzistentné a ich využitie je predovšetkým v prípadoch, keď sú iné postupy nedostatočné. V mechanizme účinku TcA sú zahrnuté aj vedľajšie anticholinergické, antidiuretické (pri enuréze) a α -adrenolytické účinky. V pediatrickej populácii, najmä u detí mladších ako 12 rokov sú zvýraznené známe nežiaduce účinky skupiny TcA. Pred liečbou v tejto

vekovej kategórii je potrebné vyhodnotiť u každého pacienta individuálne prínosy a riziká, postupne zvyšovať dávky na najnižšiu účinnú dennú dávku. Pred a počas liečby je potrebné monitorovať EKG, krvný tlak a frekvenciu srdca, prípadne aj ďalšie možné nežiaduce účinky (napr. gastrointestinálne ťažkosti, bolesť hlavy) (4). Metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných štúdií nepotvrdili významné rozdiely v účinnosti medzi TcA a placebom v liečbe depresie u detí a adolescentov (5,6). Analýzou 64 randomizovaných štúdií z Cochranovej databázy, v ktorých bolo liečených 4071 detí pre nočnú enurézu, sa potvrdili dôkazy o účinku TcA na nočnú enurézu počas liečby. Tento efekt nepretrvával po prerušení liečby, po ukončení liečby sa vyskytovali časté relapsy (7). Preukázala sa aj účinnosť TcA v liečbe obsedantno-kompulzívnej poruchy (8,9,10).

SSRI sú v súčasnosti akceptované v detskom a adolescentnom veku

ako prvá línia liečby veľkej depresívnej poruchy (Major depressive disorder - MDD)/depresívnej epizódy, obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD) a iných úzkostných porúch (11). Využívajú sa aj pri impulzívnom agresívnom správaní, poruchách príjmu potravy, enuréze a psychiatrických príznakoch pri somatických ochoreniach (4). SSRI sú bezpečnejšie pri predávkovaní, nevyznačujú sa kardiotoxicitou a nemajú výrazné anticholinergické účinky v porovnaní s TcA (12). Zároveň bola preukázaná bezpečnosť non-TcA z hľadiska kardiovaskulárnych parametrov počas liečby u detí a adolescentov vo veku 7-17 rokov (13). Liečebný efekt non-SSRI antidepresív ako sú venlafaxín, mirtazapín, bupropión alebo selegilín nebol preukázaný kontrolovanými štúdiami v liečbe veľkej depresívnej poruchy v detskom a adolescentnom veku (14,15,16,17).

V súčasnosti sú k dispozícii niektoré zásadné informácie o použití rôznych antidepresív v detskom a adolescentnom veku z výsledkov randomizovaných kontrolovaných štúdií, v ktorých bolo zaradených niekoľko tisíc detí a adolescentov (18).

Uvádzame prehľad jednotlivých antidepresív s dôkazmi o účinnosti v liečbe psychických porúch u detí a adolescentov v porovnaní s oficiálne schválenými indikáciami podľa SPC v SR (Slovenská republika), ŠÚKL (Štátny ústav pre kontrolu liečiv).

Tricyklické antidepresíva

Dosulepín je podľa SPC indikovaný u detí od 3 rokov na liečbu depresie a emočných porúch, proťahovaných depresívnych reakcií spojených so záťažovou situáciou, adaptačných reakcií spojených so strachom a úzkosťou, emočných porúch pri problémoch v rodine, ďalej na liečbu neorganickej enurézy ako aj psychosomatických porúch v detskom a adolescentnom veku. U detí od 3 do 6 rokov je iniciálna dávka 1,5 mg/kg a deň so zvyšovaním v niekoľkodňových odstupoch. Pri detských enurézach sa odporúča podať 25-50 mg jednorazovo na noc, v ďalších indikáciách sa začína u detí od 6 rokov dávkou 25-75 mg na noc, v niektorých prípadoch až 100 mg denne.

Tabuľka 1. Tricyklické antidepresíva v pediatrickej populácii – indikácie a dávkovanie (podľa SPC, 24)

	Indikácia (SPC)	Vek	Dávka cieľová	Dávka maximálna	KI
dosulepín	depresia, emočné poruchy, neorganická enuréza, psychosomatické poruchy	od 3r.	25-100	150	nie
imipramín	nočná neorganická enuréza	od 6r.	25-75	150	áno (do 6r.)
amitriptylín	nočná neorganická enuréza	od 6r.	25-75	150	nie
klomipramín	nočná neorganická enuréza, OCD	od 5r.	50-200	200 (3 mg/kg/deň)	nie

KI – kontraindikácia, OCD – Obsedantno-kompulzívna porucha

Imipramín je podľa SPC indikovaný na liečbu nočnej neorganickej enurézy vo veku od 6 rokov na prechodnú adjuvantnú liečbu. V liečbe nočného pomôčovania u detí sa tablety podávajú 1 hodinu pred spaním. Dávka závisí od veku a hmotnosti dieťaťa a nemá presiahnuť 75 mg. Liečba má prebiehať maximálne 3 mesiace. U detí do 6 rokov je liečba imipramínom podľa SPC kontraindikovaná. Preukázaná bola aj účinnosť imipramínu v liečbe školskej fóbie (20,21), zatiaľ čo účinnosť v liečbe separačnej úzkosti sa nepotvrdila (22).

Amitriptylín je podľa SPC indikovaný u detí od 6 rokov na liečbu nočnej neorganickej enurézy. U detí do 6 rokov je jeho použitie kontraindikované. V pedopsychiatrickej praxi sa deťom vo veku 6-10 rokov podáva v dávke 10-20 mg, od 11 rokov 25-50 mg amitriptylínu jedenkrát denne a ďalšie dávkovanie sa prispôsobuje klinickej odpovedi pacienta. Dávka má byť podávaná 1-1,5 hodiny pred spaním. Pred začatím liečby amitriptylínom sa má realizovať EKG vyšetrenie za účelom vylúčenia predĺženého QT intervalu. Maximálna dĺžka liečby nemá presiahnuť 3 mesiace. Pri ukončovaní liečby sa má amitriptylín vysadzovať postupne.

Klomipramín je podľa SPC indikovaný u detí starších ako 5 rokov a dospievajúcich s OCD a s neorganickou nočnou enurézou. V iných indikáciách sa použitie klomipramínu u detí a adolescentov neodporúča, zároveň nie sú dostupné skúsenosti s liečbou u detí mladších ako 5 rokov. Klomipramín nebol účinnejší ako placebo v liečbe školskej fóbie (23). V liečbe OCD sa odporúča začiatočná dávka klomipramínu 25 mg denne s postupným zvyšovaním (rozdeľená do dvoch dávok) počas prvých 2 týždňov podľa znášanlivosti až na denné maximum buď 3 mg/kg, alebo 100 mg (podľa nižšej dávky).

Potom možno dávkovanie postupne zvyšovať počas niekoľkých nasledujúcich týždňov až na denné maximum 3 mg/kg, alebo 200 mg (podľa nižšej dávky). Dávkovanie pri liečbe neorganickej nočnej enurézy je od 20 mg do 75 mg podľa veku dieťaťa. Deťom, ktoré sa pomáhajú na začiatku noci, sa odporúča podať časť dávky skôr (o 16. hodine). Po dosiahnutí želanej odpovede sa má v liečbe pokračovať 1-3 mesiace s postupným znižovaním dávky.

Inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)

Citalopram sa podľa SPC neodporúča používať v pediatrickej populácii, nie je však kontraindikovaný. V praxi sa používa v liečbe depresívnych a úzkostných porúch u detí a adolescentov, no nie ako prvá línia liečby (4). Wagner et al. (2004) (25) v 10-týždňovej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdiu u 174 pacientov vo veku 7-17 rokov dokázali signifikantné zlepšenie depresívnej symptomatiky u pacientov liečených citalopramom v porovnaní s placebo skupinou (zlepšenie 36 % vs. 24 %). Multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná 12-týždňová štúdia u 244 pacientov nepreukázala účinnosť citalopramu v liečbe MDD u detí a adolescentov vo veku 13-18 rokov (26). FDA (Food and Drug Administration/Úrad pre kontrolu potravín a liečiv, USA) neodporúča používanie citalopramu v pediatrickej populácii pre jeho nedostatočný efekt, zároveň sa neodporúča prekročenie dávky citalopramu nad 40 mg/deň u detí a adolescentov pre potenciálne predĺženie QT intervalu.

Escitalopram sa oficiálne podľa SPC neodporúča používať v pediatrickej populácii, nie je však kontraindikovaný.

Tabuľka 2. SSRI antidepresíva v pediatrickej populácii – indikácie, dávkovanie, prehľad RCTs (podľa SPC, 4)

	Indikácia (SPC)	RCTs	Vek	Dávka		KI	Poznámka
				cieľová	max.		
citalopram	nie	Pozitívne pre MDD (Wagner et al., 2004) Negatívne pre MDD (von Knorring et al., 2006)		20-40	40	nie	Používaný v liečbe depresívnych a úzkostných porúch u adolescentov.
escitalopram	nie	Pozitívne pre MDD (Wagner et al., 2006; Findling et al., 2013; Emslie et al., 2009)	od 7r. (FDA)	10-20	20	nie	Účinný v liečbe depresívnych, úzkostných a obsedantno-kompulzívnych porúch u adolescentov.
fluoxetín	MDD	Pozitívne pre MDD (Emslie et al., 1997; Emslie et al., 2002; March et al., 2004) Pozitívne pre úzkostné poruchy (Black et al., 1994; Birmaher et al., 2003; Da Costa et al., 2013)	od 8r.	20-40	60	nie	Účinný aj v liečbe obsedantno-kompulzívnej poruchy u detí a adolescentov a u detí s elektívnym mutizmom v komorbidite so sociálnou fóbiou.
fluvoxamín	OCD	Pozitívne pre OCD (Riddle et al., 2001)	od 8r.	50-200	200	nie	Účinný aj v liečbe úzkostných porúch.
paroxetín	nie	Pozitívne pre sociálnu úzkostnú poruchu (Wagner et al., 2004) Negatívne pre MDD (Keller et al., 2001)		10-40	40	nie	Účinnejší ako placebo v liečbe OCD, bez schválenej indikácie. Pre krátky biologický polčas u detí sa môžu vyskytovať výraznejšie symptómy z vysadenia. Vyššiu účinnosť skôr u starších adolescentov od 16 r.
sertralín	OCD	Pozitívne pre OCD (March et al., 1998) Negatívne pre MDD (Wagner et al., 2003)	od 6r.	50-200	200	nie	Bez potvrdennej účinnosti v liečbe MDD u detí a adolescentov.

KI – kontraindikácia, RCTs – randomizované kontrolované štúdie, MDD – Veľká depresívna porucha, OCD – Obsedantno-kompulzívna porucha

vaný. Používa sa v liečbe depresívnych, úzkostných a obsedantno-kompulzívnych porúch v detskom a adolescentnom veku, no nie ako prvá línia liečby (4). V roku 2009 schválila FDA indikáciu escitalopramu pre liečbu adolescentnej depresie (27). Podľa FDA je escitalopram indikovaný na liečbu MDD od 7. roku života. V pediatrickej populácii boli vykonané randomizované kontrolované štúdie s potvrdením účinnosti v liečbe MDD u adolescentov (28,29). Emslie et al. (2009) (30) v 8-týždňovej randomizovanej, placebo kontrolovanej štúdiu u 157 pacientov vo veku 12-17 rokov potvrdil efekt escitalopramu v dávke 10-20 mg/deň v liečbe MDD.

Fluoxetín má podľa SPC schválenú indikáciu na liečbu stredne ťažkej a ťažkej depresívnej epizódy u detí a adolescentov od 8 rokov, ak depresia nereaguje na psychoterapiu po 4-6 sedeniach, pričom psychoterapia má pokračovať aj počas liečby fluoxetínom. U pediatrických pacientov, ktorí dobre reagujú na liečbu sa má potreba pokračujúcej liečby prehodnotiť po 6 mesiacoch. Ak sa klinický prínos nedosiahne počas deviatich týždňov, liečbu treba prerušiť a zvážiť iné spôsoby liečby. Fluoxetín je jediné antidepresívum s jednoznačne potvrdenou účinnosťou v liečbe MDD u detí a adolescentov v troch rozsiahlych ran-

domizovaných kontrolovaných štúdiách (31,32,33), s výraznejším liečebným efektom u detí mladších ako 12 rokov (34). Fluoxetín bol skúmaný aj u detí a adolescentov s OCD, publikované sú tri randomizované kontrolované štúdie (35,36,37), pričom v najväčšej z nich bola zistená signifikantne vyššia odpoveď na liečbu fluoxetínom v porovnaní s placebo (49 % vs. 25 %) (35). Účinnosť fluoxetínu bola skúmaná tiež v liečbe úzkostných porúch u detí a adolescentov, jej efekt bol potvrdený v troch randomizovaných kontrolovaných štúdiách (38,39,40). Bol preukázaný výraznejší efekt oproti placebo u 6 až 11-ročných detí s elektívnym mutizmom v komorbidite so sociálnou fóbiou (38). V štúdiu porovnávajúcej fluoxetín, klomipramín a placebo u 7-17 ročných pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou, separačnou úzkosťou a sociálnou fóbiou vo všetkých troch skupinách došlo k signifikantnému zlepšeniu úzkosti po 12 týždňoch liečby. Fluoxetín bol účinnejší ako placebo, nie však v porovnaní s klomipramínom. Nezistili sa rozdiely medzi klomipramínom a placebo (40). Roztok fluoxetínu bol skúmaný v liečbe repetitívneho správania u detí a adolescentov s autizmom, pričom sa zistila výraznejšia redukcia repetitívneho správania v porovnaní s placebo (41). Fluoxetín je dobre tole-

rovaný u detí a adolescentov (nežiaduce účinky sú porovnateľné s inými SSRI) a bezpečný v dávkach 20-60 mg denne (42). Z nežiaducich účinkov liečby sa signifikantne častejšie vyskytli bolesti hlavy u pacientov liečených fluoxetínom v porovnaní s placebo (32).

Fluvoxamín je podľa SPC indikovaný na liečbu OCD vo veku od 8 rokov, v tejto indikácii je potvrdená jeho účinnosť (43). Úvodná dávka je 25 mg na deň (najlepšie večer). Dávka sa môže zvyšovať o 25 mg každých 4-7 dní podľa tolerance až do dosiahnutia účinnej dávky. Účinná dávka sa zvyčajne pohybuje medzi 50 mg a 200 mg za deň. Maximálna dávka u detí nemá presiahnuť 200 mg/deň. Celkovú dennú dávku nad 50 mg sa odporúča podávať v dvoch čiastkových dávkach. Ak rozdelenie do dvoch dávok nie je rovnaké, má sa vyššia dávka podávať večer. V liečbe pediatrickej depresie nebol systematický skúšaný a nemá ani schválenú indikáciu pre nedostatok klinických skúseností. Výraznejšie redukuje symptómy úzkosti ako placebo u detí a adolescentov so sociálnou fóbiou, separačnou úzkosťou a generalizovanou úzkostnou poruchou (44). U detí s ADHD a anxiétou sa po pridaní fluvoxamínu k stimuláciám preukázal určitý efekt na anxiétu, nie však na ADHD symptomatiku (45).

Paroxetín sa podľa SPC nesmie používať u detí a adolescentov vo veku 7-17 rokov, pretože nebola dostatočne potvrdená jeho účinnosť a bezpečnosť v pediatrickej populácii. Bol skúmaný u detí a adolescentov v liečbe veľkej depresívnej poruchy v randomizovaných kontrolovaných štúdiách, avšak výsledky boli menej presvedčivé alebo negatívne (46). Je pravdepodobné, že má vyššiu účinnosť u starších adolescentov od 16 rokov (47). U detí mladších ako 7 rokov nebolo použitie paroxetínu skúmané. Podľa štúdie autorov Geller et al. (2004) (48) je paroxetín účinnejší ako placebo v liečbe OCD, avšak 10 % pacientov prerušilo štúdiu pre nežiaduce účinky. Paroxetín nie je zatiaľ schválený v USA ani v SR na liečbu OCD v pediatrickej populácii. Paroxetín bol skúmaný v jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdiu u detí a adolescentov so sociálnou úzkostnou poruchou s pozitívnym výsledkom oproti placebo (49).

Sertralín je oficiálne indikovaný na liečbu OCD vo veku od 6 rokov na základe výsledkov štúdie realizovanej u detí a adolescentov vo veku 6-17 rokov (50). Podľa SPC sa v inej indikácii nesmie používať. Zároveň nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití sertralínu u detí mladších ako 6 rokov. Ako najúčinnejšia sa preukázala kombinácia liečby sertralínom s kognitívno-behaviorálnou terapiou (51). Sertralín nie je indikovaný na liečbu depresívnych epizód, randomizované kontrolované štúdie nepriniesli dostatočné výsledky (52). Dávkovanie dvakrát denne, na rozdiel od odporúčanej jednej dennej dávky, môže znížiť výskyt odvykacích symptómov (53,54). Začiatková dávka u adolescentov vo veku 13-17 rokov je 50 mg jedenkrát denne, u detí vo veku 6 - 12 rokov 25 mg jedenkrát denne. Po prvom týždni sa dávka môže zvýšiť na 50 mg/d. Ak sa nedostaví uspokojivá odpoveď na liečbu, následné dávky sa môžu podľa potreby ďalej postupne zvyšovať po 50 mg počas niekoľkých týždňov. Maximálna dávka je 200 mg denne.

Iné (novšie) antidepresíva

Bupropión, NDRI antidepresívum sa podľa SPC nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, nie je však kontraindikovaný. Bol

skúmaný v liečbe ADHD u detí, zistený efekt v porovnaní so stimulanciami bol menší (55) alebo v jednej menšej štúdiu porovnateľný (56). Dávky bupropiónu v uvedených štúdiách boli 3-6 mg/kg/deň, v rozpätí od 50 do 200 mg/deň, podávané vo viacerých dávkach (55, 56). Monoterapia bupropiónom môže mať význam u pacientov s ADHD a komorbídnou depresiou, ako aj v liečbe ADHD s komorbídnymi poruchami správania, depresívnou poruchou a závislosťou od psychoaktívnych látok (57). Vo viacerých štúdiách sa preukázal efekt bupropiónu na odvykanie od závislosti od tabaku u adolescentov (58, 59).

Duloxetín, SNRI antidepresívum sa podľa SPC neodporúča používať v pediatrickej populácii z dôvodu obáv o bezpečnosť a účinnosť. Bol skúmaný u detí a adolescentov s MDD v dvoch väčších randomizovaných kontrolovaných štúdiách, pričom aktívnym komparátorom bol fluoxetín. V jednej zo štúdií bola dávka duloxetínu stabilná (60) a v druhej štúdiu flexibilná (61). V oboch štúdiách trvala akútna fáza liečby 10 týždňov a pokračovacia fáza 26 týždňov. V týchto štúdiách sa nezistila vyššia účinnosť duloxetínu a fluoxetínu oproti placebo, čo možno najpravdepodobnejšie vysvetliť vyšším pomerom odpovedí na placebo. Bezpečnosť duloxetínu u detí a adolescentov bola porovnateľná s bezpečnosťou u dospelých. Publikované boli viaceré kazuistiky účinku duloxetínu u detí a adolescentov s depresiou a algickou symptomatikou (62,63). V randomizovanej kontrolovanej štúdiu bol preukázaný efekt duloxetínu v liečbe generalizovanej úzkostnej poruchy u detí a adolescentov v porovnaní s placebo (64).

Venlafaxín, SNRI antidepresívum nemá schválenú indikáciu pre pediatrickú populáciu, nie je však kontraindikovaný. Bol skúmaný u detí a adolescentov vo veku 7-17 rokov s MDD v troch dvojito zaslepených kontrolovaných štúdiách. Účinok venlafaxínu bol na úrovni placebo (65,66). Pri vyhodnotení výsledkov dvoch štúdií v podskupine adolescentov sa zistilo výraznejšie zlepšenie depresie pri liečbe venlafaxínom ako na placebo (65), z čoho vyplýva, že u adolescentov môže byť výraznejšia odpoveď na liečbu venlafaxínom. V súčasnosti je venlafaxín

treťou líniou liečby veľkej depresívnej poruchy v pediatrickej populácii, ak pacient nereaguje na dve SSRI antidepresíva (67). Súvisí to aj s nežiaducimi účinkami. Pri liečbe venlafaxínom je potrebné kontrolovať EKG pre možné abnormity, krvný tlak pre riziko jeho zvýšenia, výskyt suicídálnych myšlienok a agitovanosti počas liečby.

Vo veľkej štúdiu TORDIA (Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents) boli adolescenti s veľkou depresívnou poruchou nereagujúci na SSRI liečbu náhodne zaradení do liečby iným SSRI alebo venlafaxínom, s prídavnou KBT alebo bez KBT. Nezistili sa rozdiely medzi jednotlivými vetvami, avšak pridanie KBT zlepšilo výsledky liečby. Pri liečbe venlafaxínom sa vyskytlo viac nežiaducich účinkov ako pri liečbe SSRI. Adolescentov s MDD, ktorí nereagujú na jedno SSRI možno následne liečiť iným SSRI alebo venlafaxínom (68).

Uskutočnili sa dve väčšie randomizované kontrolované štúdie u detí a adolescentov vo veku 6-17 rokov s generalizovanou úzkostnou poruchou. Zlúčením výsledkov oboch štúdií sa zistila vyššia účinnosť venlafaxínu pri redukcii symptómov úzkosti oproti placebo. V jednej štúdiu boli zistené pozitívne výsledky, v druhej čiastočne pozitívne výsledky v prospech venlafaxínu (69). V inej randomizovanej kontrolovanej štúdiu autorov March et al. (2007) bola zistená účinnosť venlafaxínu v porovnaní s placebo v redukcii úzkostných symptómov pri sociálnej fóbii v pediatrickej populácii (70). Z výsledkov uvedených štúdií vyplýva, že venlafaxín sa javí byť účinnejší v liečbe pediatrických anxiózných porúch ako pri depresii. Dosiaľ bola realizovaná len jedna menšia farmakokinetická štúdia viacerých dávok venlafaxínu, približne 2 mg/kg u detí a adolescentov. Expozícia venlafaxínom a aktívnym metabolitom (desvenlafaxínom) bola nižšia u detí a adolescentov ako u dospelých pri porovnateľných dávkovacích režimoch (71). V inej menšej štúdiu venlafaxín preukázal efekt aj v liečbe ADHD u detí a adolescentov, avšak v tejto oblasti je potrebný rozsiahlejší výskum (72).

Desvenlafaxín, izolovaný hlavný aktívny metabolit venlafaxínu, nebol zatiaľ skúmaný v pedopsychiatrii z hľadiska

účinnosti. Realizovala sa jedna otvorená menšia štúdia bezpečnosti u detí a adolescentov s depresiou, ktorej výsledky naznačujú, že desvenlafaxín je bezpečný a dobre tolerovaný (73). Desvenlafaxín nie je registrovaný v SR. Desvenlafaxín v 8-týždňovej štúdii nepreukázal signifikantné zlepšenie oproti placebo u detí a adolescentov s MDD v porovnaní s fluoxetínom (74).

Trazodón, antidepresívum zo skupiny **SARI** sa podľa platného SPC neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov pre nedostatok údajov o bezpečnosti. Účinnosť a bezpečnosť trazodónu u detí a adolescentov pri depresii, úzkostných poruchách a poruchách spánku nebola systematicky skúmaná. Trazodón nie je oficiálne schválený na liečbu v pediatrickej populácii, nie je však explicitne kontraindikovaný. V pedopsychiatrickej praxi sa častejšie používa v nízkych dávkach v anxiolytickej a hypnotickej indikácii, menej často ako antidepresívum. Perspektívne možno uvažovať o využití trazodónu v liečbe úzkostných a agitovaných depresii (4). Pri insomnii u adolescentov s depresiou trazodón rýchlejšie zlepši poruchy spánku ako fluoxetín podľa výsledkov retrospektívnej štúdie (75). Pri liečbe veľkej depresívnej poruchy možno použiť trazodón ako prídavnú liečbu v nižších dávkach, najmä pre jeho účinok na anxiétu, nepokoj a poruchy spánku. Bol skúmaný v liečbe migrény v pediatrickej populácii v jednej dvojito zaslepenej štúdii. V iniciálnej fáze došlo k zlepšeniu migrény na aktívnej liečbe aj na placebo, avšak v druhej fáze štúdie sa zlepšila migréna len na trazodóne (76).

Vortioxetín je serotonínový modulátor a stimulátor, blokuje re-uptake sérotonínu a účinkuje na viacero serotonínových receptorov. Podľa platného SPC sa v pediatrickej populácii neodporúča, pretože bezpečnosť a účinnosť lieku v tejto vekovej skupine nebola stanovená, nie je však kontraindikovaný. Dlhodobejšia 6-mesačná pilotná štúdia s vortioxetínom u detí (7-11 rokov) a adolescentov (12-17 rokov) poukazuje na bezpečnú dávku 5-20 mg/den v liečbe úzkostnej a depresívnej poruchy. Štúdia popisuje zlepšenie úzkostnej a depresívnej symptomatiky, aj u pacientov s ADHD

vzhľadom na častú komorbiditu ochorení. Zároveň podporuje jeho ďalší výskum. Najčastejšími nežiaducimi účinkami liečby vortioxetínom boli bolesť hlavy, nauzea, dysmenorea a vracanie bez rozdielu vzhľadom na dávku a vek pacientov (77). Signifikantné rozdiely vo farmakokinetických parametroch medzi deťmi a adolescentnými pacientmi neboli zaznamenané (78). Vortioxetín v dávke 10 mg/den preukázal účinnosť a dobrú toleranciu aj ako augmentačná liečba u adolescentných pacientov s ADHD liečených metylfenidátom, pričom došlo k značnej redukcii úzkosti a zlepšeniu kognitívnej odpovede. Nežiaduce interakcie medzi vortioxetínom a metylfenidátom neboli pozorované (79).

Mirtazapín, antidepresívum zo skupiny **NaSSA**, bol skúmaný v liečbe MDD u detí a adolescentov vo veku 7-17 rokov v dvoch multicentrických placebo kontrolovaných štúdiách, pričom sa nezistili signifikantné rozdiely oproti placebo (15). Viaceré kazuistiky poukazujú na možný efekt mirtazapínu v liečbe chronického alebo cyklického zvracania u detí a adolescentov (80). Výskumná pozornosť je v súčasnosti zameraná aj na poruchy príjmu potravy. Mirtazapín podporuje chuť do jedla, zvyšuje telesnú hmotnosť, redukuje nevoľnosť a zvracanie a zlepšuje vyprázdňovanie žalúdka, avšak štúdie v detskom a adolescentnom veku nie sú zatiaľ dostupné (81). V klinickej praxi môže byť mirtazapín účinný v liečbe mentálnej anorexie (82), úzkostných a agitovaných depresii s nechutenstvom a s nespavosťou, ďalej v liečbe anxiózných a somatoformných porúch spojených s nechutenstvom a s insomniou, nie však ako prvá línia liečby. V týchto indikáciách doposiaľ nebol mirtazapín systematicky skúmaný a podľa SPC nemá schválenú indikáciu v pedopsychiatrii, nie je však explicitne kontraindikovaný pre použitie u detí a adolescentov.

Moklobemid, antidepresívum z podskupiny **RIMA**, ktoré je dobre tolerované a bezpečnejšie ako ireverzibilné neselektívne IMAO a pri tejto liečbe nie je potrebná tyramínová diéta. V platnom SPC je uvedená kontraindikácia pre použitie v pediatrickej praxi. Bol však skúmaný v liečbe adolescentnej depresie u adolescentov, ktorí boli farmakore-

zistentní na TcA. Výsledky monoterapie neboli presvedčivé (83). Moklobemid bol skúmaný aj u hyperkinetických detí, výsledky boli menej preukazné ako pri liečbe stimulanciami (84,85). Liečba moklobemidom („off-label“) by mohla znamenať prínos napr. u pacientov rezistentných na SSRI a SNRI pri rôznych úzkostno-depresívnych poruchách a pri ADHD, najmä ak je prítomná úzkostná symptomatika (4).

Selegilín, ireverzibilný a selektívny inhibitor MAO-B, v nízkych dávkach bol v transdermálnej liekovej forme v r. 2006 schválený FDA na liečbu MDD v dospelosti s porovnateľnou účinnosťou s inými antidepresívami, pričom neovplyvňuje hmotnosť a sexuálne funkcie (86). Vo väčšej multicentrickej štúdii u adolescentov s depresiou sa nezistil signifikantný účinok selegilínu, bol dobre tolerovaný (16). Podľa SPC je indikovaný u dospelých na liečbu Parkinsonovej choroby samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi a pri depresii.

Agomelatín, melatonínergické antidepresívum, špecifický serotonínový antagonist. Podľa SPC nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti v pediatrickej populácii. Môže byť použitý ako off-label liečba ADHD a pri poruchách autistického spektra. Údaje o liečbe úzkostnej a depresívnej symptomatiky v pediatrickej populácii zatiaľ nie sú dostupné (87). Agomelatín sa javí byť perspektívnou terapeutickou stratégiou v liečbe ADHD, obzvlášť s komorbidnými poruchami spánku (70 % pri ADHD), úzkosťou a poruchami opozičného vzťahu. V kazuistike 13-ročného pacienta s ADHD a nedostatočným efektom metylfenidátu je popisovaná účinnosť agomelatínu (25 mg/deň) na hyperkinetickú symptomatiku ako aj zmiernenie komorbídnej dysfórie a insomnie (87). V dvojito zaslepenej randomizovanej 6-týždňovej štúdii bol agomelatín účinný v liečbe ADHD u detí a adolescentov vo veku 6-15 rokov v dávke 15 mg/d (≥ 30 kg) a 25 mg/d (≥ 45 kg). V porovnaní s metylfenidátom bol zaznamenaný nižší výskyt insomnie (88).

Tianeptín, tricyklické antidepresívum so špecifickým postavením vzhľadom na mechanizmus účinku. Je zástupcom skupiny nazývanej RUE (reuptake

Tabuľka 3. Prehľad iných (novších) antidepresív a ich využitie v pedopsychiatrickej praxi (podľa SPC, 4), prehľad najvýznamnejších RCTs.

	Indikácia (SPC)	RCTs	Dávka (mg)	KI	Mechanizmus účinku	Poznámka
bupropión	nie	Pozitívne - v liečbe ADHD porovnateľný efekt s metylfenidátom (Jafarina et al., 2012)	50-200	nie	inhibícia reuptake dopamínu a noradrenalinu	Význam v liečbe ADHD s komorbídnou depresiou. Preukázaný efekt na odvykanie pri závislosti od tabaku.
venlafaxín	nie	Pozitívne pre MDD, GAD (Emslie et al., 2007; Rynn et al., 2007)	75-300	nie	inhibícia reuptake sérotonínu a noradrenalinu	3. línia liečby MDD v pediatrickej populácii, ak pacient nereaguje na dve SSRI antidepresíva.
duloxetín	nie	Pre MDD na úrovni placebo (Emslie et al., 2014; Atkinson et al., 2014) Pozitívne pre GAD (Strawn et al., 2015)	20-200	nie		Účinný u detí a adolescentov s depresiou a algickou symptomatikou.
trazodón	nie		50-150	nie	blokáda 5A/5C rec.+ inhibícia reuptake serotonínu	Používaný v nízkych dávkach v anxiolytickej a hypnotickej indikácii, ako prídavná liečba pri MDD, účinný aj v liečbe migrény.
vortioxetín	nie		10-20	nie	sérotoninový modulátor a stimulátor	Účinný v redukcii depresívnej a úzkostnej symptomatiky, aj u pacientov s komorbídnym ADHD.
mirtazapín	nie	Negatívne pre MDD (zdroj: Cheung et al., 2005)	15-45	nie	blokátor alfa 2 receptorov so zvyšujúcou sa tvorbou a uvoľňovaním sérotonínu	Účinný v liečbe mentálnej anorexie, pri úzkostných a agitovaných depresiách s nechutenstvom a s nespavosťou, pri anxiózných a somatoformných poruchách.
moklobemid	nie		150-300	áno	selektívny a reverzibilný IMAO-A	Účinný pri rôznych úzkostno-depresívnych poruchách a pri ADHD u pacientov rezistentných na SSRI a SNRI.
agomelatin	nie	Pozitívne pre ADHD (Salardini et al., 2016)	25-50	nie	melatonínergické AD	Perspektívny v liečbe ADHD s komorbídnymi poruchami spánku, úzkosťou a poruchami opozičného vzťahu.

RCTs – randomizované kontrolované štúdie, MDD – Veľká depresívna porucha, GAD – Generalizovaná úzkostná porucha

enhancers), ktorý zvyšuje spätné vychytávanie serotonínu a neuroplasticitu v hipokampe, nie sú dosiaľ preskúmané v pedopsychiatrii. Perspektívnymi indikáciami sú depresívne a úzkostné poruchy (89). Podľa SPC sa v pediatrickej populácii neodporúča používať z dôvodu chýbajúcich údajov o bezpečnosti a účinnosti. Je indikovaný dospelým pacientom na liečbu depresie.

Ketamín je intravenózne anestetikum využívané v anesteziológii, nekompetitívny inhibitor excitačného neurotransmiteru glutamátu na NMDA receptoroch, čím iniciuje antidepresívny účinok. Významný je jeho neuroplastický efekt. Predbežné výsledky poukazujú na účinnosť ketamínu v liečbe rezistentnej depresie u adolescentov. Enantiomér S(+)-ketamín je v klinickom skúšaní vo forme intranazálneho podania. Podľa štúdie Cullen et al. (2018) (90) bolo adolescentom vo veku 12-18 rokov s rezistentnou depresiou v priebehu 2 týždňov aplikovaných 6 dávok ketamínu formou injekčného roztoku (0,5 mg/kg), pričom

nastal signifikantný pokles depresívnej symptomatiky v CDRS-R škále. Liečba bola dobre tolerovaná. Avšak z hľadiska bezpečnosti a účinnosti ketamínu v pedopsychiatrii je potrebný ďalší výskum. Randomizované kontrolované štúdie v pediatrickej populácii nie sú k dispozícii. V SR ketamín nie je registrovaný na liečbu depresie.

Maprotilín a mianserín, prevažne noradrenergické antidepresíva, môžu byť účinné pri depresívnych, úzkostných, somatoformných a iných neurotických a psychosomatických poruchách a pri poruchách spánku u detí a adolescentov, nie sú však oficiálne indikované v pediatrickej praxi (4).

Ďalej sa skúma anxiolytický a antidepresívny efekt **omega-3 nenasýtených mastných kyselín** z rybieho oleja, ktoré môžu stimulovať tvorbu antagonistov prozápalových cytokínov a znižovať oxidačný stres (91,92,93), **S-adenozylmetionínu**, donoru metylových skupín s potenciálnym vplyvom na fluiditu membrán a receptorovú denzitu

(94,95) a ľubovníka bodkovaného (*hypericum perforatum*, St. John's wort) ako slabšieho inhibítora MAO-A a MAO-B. Obsahuje viac ako 15 aktívnych substancií, hyperforín je považovaný za antidepresívne pôsobiaci. Niekoľko menších štúdií potvrdilo efekt *hypericum perforatum* v redukcii depresívnej symptomatiky v pediatrickej populácii (96, 97, 98). Ide však skôr o doplnkovú liečbu. V súčasnosti chýbajú údaje z randomizovaných kontrolovaných štúdií.

Záver

Podľa platných SPC nie sú mnohé antidepresíva kontraindikované v detstvom a adolescentnom veku, avšak ich podávanie v detstve a adolescencii sa neodporúča pre nedostatok skúseností. Nevyhnutné je vyhodnotiť prínosy a riziká liečby a starostlivo monitorovať nežiaduce účinky (4). Z hľadiska medicínskej etiky má pedopsychiater povinnosť, ak diagnostikuje psychickú poruchu, poskytnúť liečbu aj detskému pacientovi, ktorý má právo na adekvátnu liečbu pod-

Ľa najnovších poznatkov vedy. Vo viac ako 50 % prípadov ide o „off-label“ liečbu (99,100).

Psychofarmakoterapia je štandardnou a často nenahraditeľnou liečbou psychických porúch v pediatrickej populácii, pričom skorá diagnostika a adekvátna liečba sú v detstve najdôležitejšie faktory priaznivejšej prognózy psychických porúch.

Literatúra

- Ondrejka I. Aktuálne témy adolescentnej psychiatrie. In: *Dorastové lekárstvo*. Martin : Osveta, 2014:434-454. ISBN 978-80-8063-419-3.
- Saringson J, et al. Temporal Trends in Antidepressant Prescribing to Children in UK Primary Care, 2000–2015. *Journal of affective disorders* [online]. 2017; 210:312–318.
- Schroder K, Carsten O, et al. Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* [online]. 2017; 26(11):1395-1402.
- Ondrejka I. Liečba psychofarmakami v detskom a adolescentnom veku. In: *Psychofarmakológia*. Vyd. Wolters Kluwer, 2016. S. 467-502. ISBN: 978-80-8168-543-9.
- Maneeton N, Srisurapanont M. Tricyclic antidepressants for depressive disorders in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Med Assoc Thai* 2000; 83 (11): 1367-1374.
- Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, et al. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (3): CD002317.
- Caldwell PH, Sureshkumar P, Wong WC. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 1: CD002117.
- DeVeaugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J et al. Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder-a multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992; 31 (1): 45-49.
- Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ et al. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42 (10): 977-983.
- Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL et al. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. A double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46 (12): 1088-1092.
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2007; 297 (15): 1683-1696.
- Hrubý R, Nosáľová G, Hrubá S. Dimenzie osobnosti a anti-depresívna liečba. Vyd. Veem. Alfaprint, 2010. ISBN 978-80-89243-03-7. s 96.
- Uchida M, Spencer AE, Kenworthy T, et al. A Pilot Study: Cardiac Parameters in Children Receiving New-Generation Antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(3):359-362.
- Emslie, Yeung, Kunz. Long-term, open-label venlafaxine extended-release treatment in children and adolescents with major depressive disorder. *CNS Spectrums*. 2007;12(3):223-233.
- Cheung AH, Amy H, Emslie GJ, Mayes TL. Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005; 46 (7): 735-754.
- DelBello MP, et al. A double-blind, placebo-controlled study of selegeline transdermal system (EMSAS) in depressed adolescents. Presented at Annual Meeting of American Academy of Child and Adolescent Psychiatrists Annual Meeting, Toronto, Canada, 18–23 Oct 2011.
- Daviss WB et al. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(3):307–14.
- Cheung AH, Amy H, Emslie GJ, Mayes TL. The use of antidepressants to treat depression in children and adolescents. *CMAJ*. 2006; 174 (2): 193-200.
- Bernstein GA, Garfinkel BD, Borchardt CM. Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29 (5): 773-781.
- Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR et al. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39 (3): 276-283.
- Gittelman-Klein R, Klein DF. School phobia: diagnostic considerations in the light of imipramine effects. *J Nerv Ment Dis*. 1973; 156 (3): 199-215.
- Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31 (1): 21-28.
- Berney T, Kolvin I, Bhate SR, et al. School phobia: a therapeutic trial with clomipramine and short-term outcome. *Br J Psychiatry*. 1981; 138: 110-118.
- Martin A, Volkmar FR. *Lewis's child and adolescent psychiatry. A comprehensive textbook*. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business 2007, p. 1062. ISBN-13: 978-0-7817-6214-4.
- Wagner KD, et al. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1079-83
- Von Knorring AL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(3):311-5.
- Carandang C, Jabbar R, Macbride A, et al. A review of escitalopram and citalopram in child and adolescent depression. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 20 (4): 315-324.
- Wagner KD, Jonas J, Findling RL, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45 (3): 280-288.
- Findling RL, Robb A, Bose A et al. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013; 23 (7): 468-480.
- Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A et al. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48 (7): 721-729.
- Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54 (11): 1031-1037.
- Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41 (10): 1205-1215.
- March J, Silva S, Petrycki S, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (7): 807-820.
- Mayes TL, Tao R, Rintelmann JW et al. Do children and adolescents have differential response rates in placebo-controlled trials of fluoxetine? *CNS Spectr* 2007; 12 (2): 147-154.
- Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH et al. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40 (7): 773-779.
- Liebowitz MR, Turner SM, Piacentini J et al. Fluoxetine in children and adolescents with OCD: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (12): 1431-1438.
- Riddle MA, Scahill L, King RA, Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992 Nov;31(6).
- Black B, Uhde TW. Treatment of elective mutism with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994; 33 (7): 1000-1006.
- Birmaher B, Axelson DA, Monk K et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003; 42 (4): 415-423.
- da Costa CZ, de Morais RM, Zanetta DM et al. Comparison among clomipramine, fluoxetine, and placebo for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013; 23 (10): 687-692.
- Hollander E, Phillips A, Chaplin W et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30 (3): 582-589.
- Heiligenstein JH, Hoog SL, Wagner KD, Findling RL, et al. Fluoxetine 40-60 mg versus fluoxetine 20 mg in the treatment of children and adolescents with a less-than-complete response to nine-week treatment with fluoxetine 10-20 mg: a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Feb-Apr;16(1-2):207-17.
- Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (2): 222-229.
- The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group: Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 2001; 344 (17): 1279-1285.
- Abikoff H, McGough J, Vitiello B et al. Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 44 (5): 418-427.
- Keller MB, Ryan ND, Strober M et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (7): 762-772.
- Berard R, Fong R, Carpenter DJ et al. An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology*. 2006; 16 (1-2): 59-75.
- Geller DA, Wagner KD, Emslie G et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43 (11): 1387-1396.
- Wagner KD, Berard R, Stein MB et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61 (11): 1153-1162.
- March JS, Biederman J, Wolkow R et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280 (20): 1752-1756.
- Storch EA, Bussing R, Small BJ et al. Randomized, placebo-controlled trial of cognitive-behavioral therapy alone or combined with sertraline in the treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 2013; 51 (12): 823-829.
- Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 290 (8): 1033-1041.
- Axelson DA, Perel JM, Birmaher B et al. Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41 (9): 1037-1044.
- Taurines R, Burger R, Wewetzer C et al. The relation between dosage, serum concentrations, and clinical outcome in children and adolescents treated with sertraline: a naturalistic study. *Ther Drug Monit* 2013; 35 (1): 84-91.
- Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35 (10): 1314-1321.

56. Jafarinia M, Mohammadi MR, Modabbernia A, et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized double-blind study. *Hum Psychopharmacol*. 2012; 27 (4): 411-418.
57. Ng QX. A Systematic Review of the Use of Bupropion for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Mar;27(2):112-116.
58. Muramoto ML, Leischow SJ, Sherrill D et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 2 dosages of sustained-release bupropion for adolescent smoking cessation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161 (11): 1068-1074.
59. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL et al. Bupropion SR and contingency management for adolescent smoking cessation. *J Subst Abuse Treat*. 2011; 40 (1): 77-86.
60. Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014; 24 (4): 170-179.
61. Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology*. 2014; 24 (4): 180-189.
62. Desarkar P, Das A, Sinha VK. Duloxetine for childhood depression with pain and dissociative symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15 (8): 496-499.
63. Meighen KG. Duloxetine treatment of pediatric chronic pain and co-morbid major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17 (1): 121-127.
64. Strawn JR, Prakash A, Zhang Q, et al. A randomized, placebo-controlled study of duloxetine for the treatment of children and adolescents with generalized anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Apr;54(4):283-93.
65. Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP et al. Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46 (4): 479-488.
66. Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, et al. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33 (1): 149-154.
67. Hrdlička M. Farmakoterapie afektivních poruch v dětství a adolescenci. *Psychiatrie pro praxi*. 2004; 4: 51-54.
68. Brent D, Emslie G, Clarke G, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trials. *JAMA*. 2008; 299 (8): 901-913.
69. Rynn MA, Riddle MA, Yeung PP, Kunz NR. Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2007 Feb;164(2):290-300.
70. March JS, Entusah AR, Rynn M, et al. A randomized controlled trial of venlafaxine ER versus placebo in pediatric social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62 (10): 1149-1154.
71. Findling RL, McNamara NK, Stansbrey RJ, et al. The relevance of pharmacokinetic studies in designing efficacy trials in juvenile major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006; 16 (1-2): 131-145
72. Ghanizadeh A, Freeman RD, Berk M. Efficacy and adverse effects of venlafaxine in children and adolescents with ADHD: a systematic review of non-controlled and controlled trials. *Rev Recent Clin Trials*. 2013 Mar;8(1):2-8.
73. Findling RL, Groark J, Chiles D, et al. Safety and tolerability of desvenlafaxine in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014; 24 (4): 201-209.
74. Weihs KL, Murphy W, Abbas R, et al. Desvenlafaxine Versus Placebo in a Fluoxetine-Referenced Study of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 Feb;28(1):36-46.
75. Kallepalli BR, Bhatara VS, Fogas BS, et al. Trazodone is only slightly faster than fluoxetine in relieving insomnia in adolescents with depressive disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997; 7 (2): 97-107.
76. Battistella PA, Ruffilli R, Cernetti R, et al. A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. *Headache* 1993; 33 (1): 36-39.
77. Findling RL, Robb AS, DelBello MP, et al. A 6-month open-label extension study of vortioxetine in pediatric patients with depressive or anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28:47-54.
78. Findling RL, Robb AS, DelBello M, et al. Pharmacokinetics and Safety of Vortioxetine in Pediatric Patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(6):526-534.
79. Naguy A, Alamiri B. Successful Add-on Vortioxetine for an Adolescent With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*: August 2018 - Volume 38 - Issue 4 - p 407-409.
80. Coskun M, Alyanak B. Psychiatric co-morbidity and efficacy of mirtazapine treatment in young subjects with chronic or cyclic vomiting syndromes: a case series. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17 (3): 305-311.
81. Gray E, Chen T, Menzel J, Schwartz T, Kaye WH. Mirtazapine and Weight Gain in Avoidant and Restrictive Food Intake Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Apr;57(4):288-289.
82. Hrdlička M, Beranova I, Zamecnikova R, et al. Mirtazapine in the treatment of adolescent anorexia nervosa. Case-control study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 17 (3): 187-189.
83. Ryan ND, Puig-Antich J, Rabinovich H, et al. MAOIs in adolescent major depression unresponsive to tricyclic antidepressants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27 (6): 755-758.
84. Trott GE, Friese HJ, Menzel M, et al. Use of moclobemide in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 1992; 106, Suppl.: 134-136.
85. Trott GE, Menzel M, Friese HJ, et al. Wirksamkeit und Verträglichkeit des selektiven MAO-A Inhibitors Moclobemid bei Kindern mit hyperkinetischen Syndrom. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie* 1991; 19 (4): 248-253.
86. Citrome L, Goldberg JF, Portland KB. Placing transdermal selegiline for major depressive disorder into clinical context: number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord*. 2013; 151 (2): 409-417.
87. Naguy A, Alamiri B., MD, et al. Agomelatine Use in Child and Adolescent Psychiatry. *American Journal of Therapeutics*: 2018 Jul 27.
88. Salardini E, Zeinodini A, Kohi A et al. Agomelatine as a Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Aug;26(6):513-9.
89. Vinař O. Tianeptin. *Remedia* 2003; 13(6): 379-386.
90. Cullen KR, Amatya P, Roback MG et al. Intravenous Ketamine for Adolescents with Treatment-Resistant Depression: An Open-Label Study. Published Online:13 Jul 2018.
91. Nemets H, Nemets B, Apter A, et al. Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (6): 1098-1100.
92. Trebatická J, Ďuračková Z. Můžu omega-3 mastné kyseliny ovlivnit duševné zdraví? *Čes a slov Psychiatr* 2015; 111 (5): 215-221.
93. Trebatická J, Vaváková M. Využití omega mastných kyselin v pedopsychiatrii. *Pediatr prax* 2015; 16 (3): 95-99.
94. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside - molecular basis of a pleiotropic molecule. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76(suppl): 1151S-1157.
95. Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(suppl): 1158S-1161.
96. Hübner WD, Kirste T. Experience with St John's Wort (*Hypericum perforatum*) in children under 12 years with symptoms of depression and psychovegetative disturbances. *Phytother Res*. 2001; 15 (4): 367-370.
97. Simeon J, Nixon MK, Milin R, Jovanovic R, Walker S. Open-label pilot study of St. John's wort in adolescent depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(2):293-301.
98. Findling RL, McNamara NK, O'Riordan MA, et al. An open-label pilot study of St. John's wort in juvenile depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(8):908-914.
99. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, et al. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA* 2003; 290 (7): 905-911.
100. Zito JM, Derivan AT, Kratochvil CJ, et al. Off-label psychopharmacologic prescribing for children: History supports close clinical monitoring. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008; 2 (1): 24.

Čestne vyhlasujeme, že neexistuje konflikt záujmov vo vzťahu k publikovaniu článku „Antidepressíva v pedopsychiatrii“.

MUDr. Dana Cesneková

Psychiatrická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Martine
Dana.Cesnekova@fjmed.uniba.sk