

PROSPĚCH A RIZIKA ANTIDEPRESIVNÍ LÉČBY U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN, Brno

Teoreticky mohou agitovanost a neklid, které se objevují u některých dětí léčených SSRI, zvyšovat riziko jejich suicidálního chování a poškozování sebe nebo druhých. Na druhé straně, neexistuje důkaz, že zvýšená agitovanost při léčbě SSRI je synonymem pro suicidální chování a u více než 4 000 dětí a adolescentů, kteří byli léčeni v klinických studiích s SSRI, se nevyskytla dokonaná suicidia.

Klíčová slova: SSRI, děti, riziko, suicidální chování.

BENEFIT AND RISKS OF ANTIDEPRESSANT TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

In theory, agitation and nervousness that occur in some children treated SSRIs might increase their risk of suicidal behavior, self-injury or of harming others. On the other hand, no evidence has shown that increased agitation with SSRIs is synonymous with suicidal behavior, and no suicides have occurred in more than 4 000 children and adolescents studied in SSRI clinical trials.

Key words: SSRI, children, risk, suicidal behavior.

V současné odborné literatuře je opakovane upozorňováno na stoupající preskripci antidepresiv v dětské a adolescentní populaci. 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 antidepresivum pro tuto věkovou skupinu.

Současné algoritmy léčby dětské a adolescentní deprese doporučují jako první volbu preparáty SSRI a v dalších krocích i antidepresiva novějších generací, se kterými je zatím v této populaci méně zkušeností (2, 6, 7, 13).

S tímto trendem kontrastuje skutečnost, že jen relativně malý počet antidepresiv je oficiálně doporučen pro dětský věk a jen malý počet dlouhodobých studií věnuje pozornost této věkové skupině.

Je známo, že v poslední dekádě metaanalýza kontrolovaných studií nepřinesla důkazy o dostatečné účinnosti tricyklických antidepresiv (TCA) v léčbě dětské a adolescentní deprese, proto odborná veřejnost přivítala v průběhu 90. let nástup generace SSRI, zejména, když mnohé pediatrické studie přinášely nadějně výsledky. Oficiální schválení fluvoxaminu a sertralinu pro léčbu dětské OCD posílilo důvěru ve skupinu SSRI i v dalších pedopsychiatrických indikacích natolik, že začala být široce používána „off-label“ k léčbě dětských úzkostných a depresivních poruch. Je však třeba zdůraznit, že s výjimkou fluoxetinu, který byl FDA schválen v USA pro léčbu dětské a adolescentní deprese, žádné z ostatních SSRI nebylo pro děti v této indikaci v minulosti oficiálně doporučeno (6, 8, 12).

Během roku 2003 začala na stránkách odborného tisku diskuze ohledně účinnosti a bezpečnosti SSRI při léčbě deprese 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 3× více suicidálních myšlenek a tendencí než ve skupině s placebem. Další upozornění se týkalo venlafaxinu, který zatím neprokázal účinnost v 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 (5, 8, 10, 14).

Pracovní skupina expertů z komise pro bezpečnost v medicíně (Committee on Safety of Medicines – 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 randomizovaných kontrolovaných studií, které srovnávaly efekt SSRI s placebem u dětí ve věku 5–18 let s diagnózou deprese. Mimo to byla provedena obdobná analýza výsledků z nepublikovaných studií, dostupných z materiálů Komise pro bezpečnost v medicíně (CSM). 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. Byl zdůrazněn význam fluoxetinu jako jediné schválené léčby deprese u dětí (v USA). Nebyla zpochybněna oficiální indikace fluvoxaminu a sertralinu u dětské OCD. Podrobně analýzu a výsledky studií s jednotlivými

preparáty SSRI rozebírá a diskutuje Whittington v časopise Lancet z r. 2004 (14).

V září 2004, na základě analýzy 24 krátkodobých (4–16 týdnů) kontrolovaných studií s placebem, zahrnujících přes 4 400 dětí a adolescentů léčených pro depresi, OCD a další psychické poruchy, FDA doporučila výrobci devíti antidepresiv připojit na příbalové letáky upozornění, že je při léčbě nutné zvýšeně monitorovat stav pacienta pro možnost zhoršení deprese, suicidálních myšlenek a neklidu. Toto doporučení bylo rozšířeno na fluoxetin, sertralin, paroxetin, fluvoxamin, citalopram, escitalopram, bupropion, venlafaxin, nefazodon a mirtazapin. I když kauzální spojitost nebyla jednoznačně prokázána, FDA doporučuje monitorovat varovné symptomy: agitovanost, panické ataky, hostilitu, impulzivitu, akathizii, insomni, iritabilitu a hypomani (4, 8).

Na diskuzi v odborných kruzích postupně reagovala média a mnohé země (USA, VB, Kanada) se nevyhnuly určité skandalizaci problému.

Antidepresiva jiných skupin, zejména starší preparáty, nebyla podrobena srovnatelné analýze dat, nebyla zkoumána z hlediska suicidálního rizika, a proto je obtížné vzájemné srovnávání. Již dávno, před uvedením SSRI do praxe, bylo psychiatrům známo, že léčba mnohými antidepresivy může v jisté fázi nemocného zaktivizovat a dodat mu „sílu“ k provedení suicidia. Možné zhoršení stavu spojené s úzkostí a neklidem na začátku léčby preparáty SSRI (jitteriness syndrom) i rizika spojená s náhlým vysazením preparátů jsou známá a příbalové letáky obsahují tato upozornění.

Je třeba si připomenout, že děti byly v minulosti přes 40 let léčeny tricyklickými antidepresivy, spojenými se závažnými nežádoucími účinky (včetně pěti náhlých úmrtí), než metaanalýza kontrolovaných studií ukázala na jejich efekt srovnatelný s placebem – což je

podstatně horší výsledek než inkonzistentní výsledky studií skupiny SSRI.

I když data z reanalyzovaných studií uvádějí v průměru až 4% riziko suicidality při léčbě SSRI ve srovnání s placebem, u kterého je toto riziko asi 2% (jednalo se o suicidální myšlenky a pokusy, nikoliv o dokonané suicidium), v dlouhodobém průběhu neléčené juvenilní deprese je toto riziko ještě vyšší – asi 15%. Proto, podle názoru odborníků z FDA advisory committee (4), unáhlené odmítání antidepresiv (zejména SSRI) v pediatrické populaci by mohlo zablokovat dostupné možnosti léčby, která byla v minulosti u velké části dětí a adolescentů úspěšná. Experti z American Academy of Child and Adolescent Psychiatry upozorňují, že pouze u 78 ze 4400 pacientů se objevily zmíněné suicidální myšlenky a pokusy. Doporučují v indikovaných případech pokračovat v antidepresivní léčbě a před jejím zahájením 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 1x týdně a v dalších 8 týdnech každý druhý týden (1).

Většina odborníků vidí hlavní příčinu vzniklé situace v možném otálení nebo zadržování negativních výsledků pro publikační účely a využívají k větší transparentnosti a dostupnosti dat z psychofarmakologických studií. Druhou, „medicínskou“ stranou problému hypoteticky může také být vývojově podmíněná specifická

reakce na některá antidepresiva u disponovaných jedinců v této populaci (3, 9).

Diskuze ohledně bezpečnosti a účinnosti antidepresivní léčby v pedopsychiatrii dosud probíhá a do budoucna je zdůrazňována potřeba získání objektivních výsledků z nezavislých, dlouhodobých studií u dětí léčených antidepresivy, které by přispěly k vypracování spolehlivých guidelineů pro léčbu dětské a adolescentní deprese.

Dokud tato vodítka nebudou k dispozici, pro současnou, běžnou praxi zatím z uvede-

ného problému nevyplynou radikální změny v terapeutickém postupu. Je však třeba poučit rodiče dětí o možných rizicích léčby a pacienty v tomto směru pečlivě monitorovat. Podle dostupných informací z odborného tisku je pro tuto věkovou skupinu pro léčbu deprese doporučován především fluoxetin, i když v Evropských zemích zatím v této indikaci není oficiálně schválen. Pacientům, kteří jsou léčeni různými preparáty SSRI/SNRI, není vhodné náhle přerušovat léčbu vzhledem k možnému vzniku syndromu z vysazení.

Literatura

1. AACAP Responds to New FDA warning on pediatric antidepressant. Dostupné: www.aacap.org/press_releases/2004/1101.htm
2. Drtílková I. Antidepresiva v dětské psychiatrii. ČS Psychiatrie 1999; suppl.1: 4–35.
3. Drtílková I. Vývojové aspekty antidepresivní léčby. Psychiatrie; 2003; 7(3): 184–187.
4. FDA schedules review for antidepressant/suicidality issue. Child and Adolescent Psychopharmacology 2004; (6),9: 6–8.
5. Garland EJ. Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. CMAJ 2004; 170: 489–491.
6. Hrdlička M. Farmakoterapie afektivních poruch v dětství a adolescenci. Psychiatrie pro praxi 2004; 4: 197–203.
7. Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, Wagner KD, Birmaher B, Geller B, Pliszka S, Ryan N, Stober M, Trivedi MH, Toprac MG, Sedillo A, Llana ME, Lopez M, Rush AJ and the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of childhood major depressive disorder. 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, 1999; 38: 1442–1454.
8. Medication for treating depression and anxiety. Dostupné: www.helpguide.org/mental/medications_depression.htm
9. Paclt I. Vývojové aspekty v psychiatrii s ohledem na léčbu psychofarmaky. Remedia 2002; 6: 441–446.
10. Ramchandani P, 2004. Treatment of major depressive disorder in children and adolescents. BMJ 328: 3–4.
11. Sood AB, Weller EB, et al. SSRIs in children and adolescents: where do we stand? Current Psychiatry 2004; 3(3): 83–89.
12. TADS study update: Fluoxetine plus CBT offers most favorable risk/benefit tradeoff for adolescents with MDD. Child and Adolescent Psychopharmacology 2004; 6 (9): 1–4.
13. Taylor D, Paton C, Kerwin R. Prescribing guidelines 2003, 7th edition, MD Martn Dunitz: 169–172.
14. Whittington C, Kendall T, Fongay P. SSRI in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. The Lancet 2004; 363 (4): 1341–1345.