

KLINICKÁ VODÍTKA NICE LÉČBY DEPRESIVNÍCH PORUCH U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Léčba antidepresiv by neměla být nabízena dětem a mladým osobám se středně těžkou až těžkou depresí bez souběžně prováděné psychoterapie. V souladu s vodítky léčby NICE, jestliže je u dětí nebo mladistvých se středně těžkou až těžkou depresí ordinováno antidepresivum, by měl být použit fluoxetin, který v klinických studiích prokázal převahu prospěchu nad riziky léčby. Pokud je léčba fluoxetinem neúspěšná nebo není tolerována, mělo by být zváženo použití jiného antidepresiva – sertralin nebo citalopram jsou doporučovány jako léky druhé volby.

Klíčová slova: deprese, děti, fluoxetin, sertralin, citalopram, vodítka léčby NICE.

NICE GUIDELINE OF TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Antidepressant medication should not be offered to a child or young person with moderate or severe depression except in combination with a concurrent psychological therapy. Accordance with NICE Guideline, when an antidepressant is prescribed to a child or young people with moderate to severe depression it should be fluoxetine as this is only antidepressant for which clinical trial evidence show that the benefits outweigh the risk. If treatment with fluoxetine is unsuccessful or is not tolerated, consideration should be given to the use of another antidepressant – sertraline or citalopram are the recommended as second-line treatments.

Key words: depression, children, fluoxetine, sertraline, citalopram, NICE guideline.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 4: 158–161

Úvod

Klinická vodítka léčby z 90. let doporučovala shodně SSRI jako léky první volby pro léčbu deprese u dětí a adolescentů a v dalších krocích se nevyhýbala ani antidepresivům novějších generací, se kterými dosud nebylo dostatek zkušeností v dětské populaci a jejich bezpečnost a efekt nebyly ověřeny v kontrolovaných studiích (7). Po publikaci výsledků metaanalýzy studií s antidepresivy SSRI/SNRI (FDA Publ Health 2004) (6), které uváděly rozdíly v účinnosti jednotlivých preparátů a rozdíly v poměru jejich potenciálního prospěchu a rizika, bylo nutné – po rozsáhlé diskuzi expertů – provést určitou selekci antidepresiv vhodných pro léčbu deprese u dětí a dospívajících a inovovat vodítka léčby.

V analýze (5, 6) 24 krátkodobých (4–16 týdnů) kontrolovaných studií s placebem a antidepresivy (SSRI, venlafaxin, mirtazapin, bupropion a nefazodon), u 4 400 dětí a adolescentů léčených pro depresi, OCD a další psychické poruchy, antidepresivní účinek ve srovnání s placebem prokázal ve všech třech studiích fluoxetin, ve dvou studiích sertralin a citalopram byl účinnější než placebo v jedné studii. Další antidepresiva neprokázala vyšší účinnost než placebo, fluoxetin, sertralin, fluvoxamin a clomipramin byly účinnými ve všech studiích u OCD (21).

V září 2005, rok po vydání závazného doporučení Britské a Americké agentury pro kontrolu léčiv

CSM a FDA připojit na příbalové letáky SSRI/SNRI upozornění, že při léčbě je nutné zvýšeně monitorovat stav pacienta pro možnost zhoršení deprese, provokaci suicidálních myšlenek, neklidu a riziko syndromu z vysazení, skupina expertů z National Institut for Health and Clinical Excellence (NICE) publikovala nová klinická vodítka léčby deprese u dětí a adolescentů (NICE Guideline – depression in children and young people) (12).

Autoři soudí, že přes některá rizika spojená s antidepresivní léčbou u dětí a adolescentů a jejímu poněkud nižšímu efektu ve srovnání s dospělými současná medicína zatím nenabízí účinnější metodu pro léčbu závažných forem deprese v této populaci. Psychoterapie (zejména KBT) může být účinnou formou léčby deprese lehčího stupně u dětí. U závažných forem depresivního onemocnění, která vedou k poruše kvality života a vývoje, samotná psychoterapie nebývá dostačující a obvykle je nutná také farmakologická léčba. Protože v České republice nebylo zatím oficiálně schváleno žádné antidepresivum v této indikaci, vodítka NICE (12) umožňují opřít se při výběru preparátů o oficiální doporučení expertů.

Postup léčby dětské a adolescentní deprese podle vodítek NICE

Léčba antidepresiv by měla být nabídnuta dětem nebo mladistvým pouze se současnou psychologickou intervencí. K farmakoterapii by mělo být

přistoupeno v případech, pokud deprese příznivě nereaguje na iniciační psychologickou léčbu (KBT, interpersonální nebo rodinnou terapii) po 4–6 sezeních nebo po období 12 týdnů. Důvodem je rovněž nedostupnost nebo odmítání psychoterapie nebo závažný klinický obraz deprese (případně s komorbiditou), který vyžaduje přednostní zavedení farmakologické léčby.

Pokud je zřejmé, že bude nutné přistoupit k farmakoterapii, měly by být 7 dní před jejím zahájením monitorovány a zaznamenávány symptomy, které by během léčby mohly být mylně interpretovány jako nežádoucí účinky. Vedle obecně známých nežádoucích účinků, které mohou provázet léčbu SSRI, by měl lékař sledovat další varovné symptomy: agitovanost, panické ataky, hostilitu, impulzivitu, akathizii, insomnii, iritabilitu a hypomani. Podle doporučení FDA (5, 13) by měla být kontrola pacientů prováděna v prvních 4 týdnech léčby 1x týdně a v dalších 8 týdnech každý druhý týden. V dokumentaci by měly být zaznamenávány změny klinického stavu (nejlépe pomocí kvantifikačních škál) a uvedeno, zda současně pokračuje (nebo byla ukončena) psychoterapie. Předepisující lékař by měl poskytnout rodičům kontakt pro případné urgentní situace.

Rodiče dítěte by měli být informováni o významu a důvodech farmakoterapie, její předpokládané délce, opožděném nástupu účinku, o nežádoucích účincích a nutnosti pečlivého sledování všech pro-

jevů dítěte. Je doporučováno před zahájením anti-depresivní léčby informovat rodiče o možném riziku vzniku behaviorální toxicity, neklidu a možném přesmyku do manie.

Pro volbu adekvátní léčby je důležitá správná diagnostika deprese s posouzením její závažnosti. Jsou uváděny tři stupně závažnosti deprese, kterým odpovídá adekvátní terapeutický postup:

- u lehké deprese (včetně dystymie) by měla být dlouhodobě prováděna non-direktivní supportivní terapie (skupinová kognitivně behaviorální terapie). Pokud léčba není úspěšná do 2–3 měsíců, měl by být použit postup platný pro léčbu středně těžké až těžké deprese.
- v případech středně těžké až těžké deprese je doporučována krátká psychologická terapie (4–6 sezení) a současně nebo následně je možné připojit léčbu fluoxetinem. U mladších dětí od 5 do 11 let je zatím málo zkušeností s léčbou antidepresivy, avšak nevylučuje se v případě potřeby použití výjimečně fluoxetin i v této věkové skupině.
- u těžké deprese, která nereaguje na terapii, nebo u rekurentní deprese nebo deprese s psychotickými příznaky je vhodná intenzivní psychoterapie kombinovaná s farmakologickou léčbou. Z preparátů je doporučován jako první volba fluoxetin, pokud je však jeho efekt nedostatečný, nebo jsou přítomny nežádoucí účinky, je možné volit sertralin nebo citalopram. Dalším krokem je augmentace antipsychotiky. Antipsychotika jsou indikována zejména u deprese s psychotickými příznaky.

Kratochvil (9) soudí, že zejména děti a adolescenti s prvním výskytem nonpsychotické unipolární deprese, kteří nebyli dosud léčeni antidepresivy, by měli být preferenčně léčeni fluoxetinem.

Vodítka léčby NICE se opírají o kritéria Servisu duševního zdraví dětí a adolescentů (CAMHS-Child and Adolescent Mental Health Services), která doporučují pro orientační hodnocení závažnosti deprese v dětství použít hladiny závažnosti od jedné do čtyř, přičemž hladina jedna označuje nejméně závažné formy, hladiny dvě až tři středně těžké až těžké případy a hladina čtyři nejzávažnější:

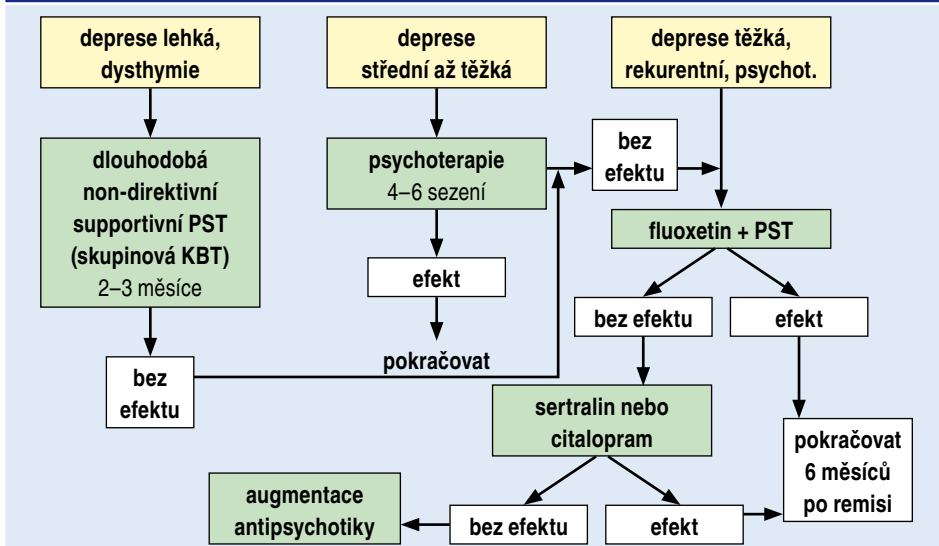
Hladina závažnosti 1

- předcházela expozice jedné nepříjemné traumatizující události, nejsou přítomny další rizikové faktory
- expozice nedávné traumatizující události a alespoň dva rizikové faktory pro depresi
- expozice nedávné traumatizující události, současně výskyt deprese u jednoho nebo dvou členů rodiny, za předpokladu, že nejsou přítomny

Tabulka 1. Dávkování fluoxetinu u dětí a adolescentů

Úvodní dávka může být zvýšena na	10 mg fluoxetinu na den, 20 mg/den po 1–2 týdnech
Maximální dávka	10–20 mg/den u mladších dětí 20 mg/den nebo >20 mg u adolescentů
Účinnost a bezpečnost dávek přesahujících 20 mg u adolescentů s vyšší hmotností nebyla ověřována.	
Nutná je pomalá titrace jako prevence akatizie a aktivace.	

Tabulka 2. Vodítka léčby pediatrické deprese NICE (NICE Guideline – depression in children and young people, 2005)



- u dítěte zřetelné známky deprese nebo sebepoškozování
- lehká deprese bez komorbidit.

Hladina závažnosti 2–3

- deprese se dvěma nebo více rizikovými faktory pro depresi
- deprese, kde má jeden nebo více členů rodiny (rodiče nebo děti) mnohočetné rizikové faktory pro depresi
- mírná deprese, která nereagovala na intervenci (pro skóre 1) během 2–3 měsíců
- střední až těžká deprese (včetně psychotické deprese)
- známky rekurence, u které předcházela deprese střední nebo těžké závažnosti
- nevysvětlitelné sebepoškození v průběhu posledního měsíce, které by mohlo ohrozit tělesné zdraví
- aktivní suicidální myšlenky nebo tendence
- aktivní žádost o léčbu ze strany mladistvého, rodičů nebo lékaře.

Hladina závažnosti 4

- vysoké riziko rekurence nebo akt sebepoškození nebo suicidálního pokusu
- významné známky sebepoškozování a zanedbávání (nedostatečná osobní hygiena, významná redukce potravy, která by mohla ohrozit fyzické zdraví...)

- vzhledem k intenzitě deprese nejsou dostačující postupy léčby a rozsah vyšetření uváděné pro hladinu závažnosti 2–3.

Fluoxetin v léčbě deprese u dětí a adolescentů

Kratochvil a Vitiello (6) uvádějí, že fluoxetin prokázal v analýze 15 studií s různými antidepresivy u dětí a adolescentů nejvíce konzistentní výsledky potvrzující jeho účinnost v této indikaci ve srovnání s placebem. Rovněž Whittingtonova metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií s SSRI (21) ukázala, že fluoxetin má ze všech SSRI/SNRI nejvíce příznivý profil při hodnocení poměru potencionálního rizika a prospěchu léčby. Konkrétně byl efekt fluoxetinu u deprese dětí a mladistvých potvrzen ve třech nezávislých klinických studiích (3, 4, 14). Fluoxetin se v dávce 20 mg/den ukázal signifikantně účinnější než placebo.

Fluoxetin je také jediné antidepresivum, jehož účinnost byla v této populaci přímo srovnávána s kognitivně-behaviorální terapií (14) a mimo to je v současnosti oficiálně schválen U. S. Food and Drug Administration (FDA) jako jediné antidepresivum pro léčbu deprese u dětí a adolescentů (v USA). I když vzhledem k dlouhému vylučovacímu poločasů může být problematické v případě nežádoucích účinků přerušit rychle léčbu fluoxetinem, při vynechání léčby nedochází k tak závažným rebound symptomům, jako je tomu u preparátů s kratším vylučovacím poločasem.

Dávkování

Podle vodítek NICE je u dětí od 8 let a dospívajících pro léčbu středně těžké a těžké deprese doporučena úvodní dávka 10 mg fluoxetinu na den, která může být zvyšována na 20 mg/den po 1–2 týdnech. Nutná je pomalá titrace jako prevence akatizie a aktivace u SSRI. Za maximální dávku lze považovat 10–20 mg/den u mladších dětí, účinnost a bezpečnost dávek přesahujících 20 mg, používaných někdy v praxi u adolescentů s vyšší hmotností, nebyla ověřována. Dávky fluoxetinu jsou doporučovány ve formě perorálního roztoku, v ČR jsou zatím registrovány jen 20 mg kapsle.

Průměrná plazmatická koncentrace fluoxetinu je u dětí přibližně dvojnásobně vyšší než u dospívajících a průměrná plazmatická koncentrace norfluoxetinu je přibližně 1,5x vyšší. Stejně jako u dospělých, fluoxetin a norfluoxetin se extenzivně kumulují po perorálním podání a rovnovážné koncentrace jsou dosaženy po 3–4 týdnech léčby.

Délka léčby

Jestliže se do 9 týdnů nedostaví antidepresivní efekt, léčba by měla být přehodnocena a zvážena ordinace preparátů druhé volby.

U dětí, které odpovídají příznivě na terapii, by mělo být pokračováno v léčbě nejméně 6 měsíců po dosažení remise, která je definovaná jako nepřítomnost symptomů deprese a plné fungování po dobu alespoň 8 týdnů. Potom by měl být zhodnocen efekt léčby a uváženo, zda je nutné její pokračování. V případě ukončení farmakoterapie by dávky měly být postupně snižovány (nejméně po dobu 1–2 týdnů), aby se snížilo riziko příznaků z vysazení.

Nežádoucí účinky

Vedle obecně známých nežádoucích účinků, které mohou provázet léčbu SSRI (GIT potíže, cefalgie, únava...), je u dětí nutné monitorovat suicidální myšlenky, hostilitu, sebepoškozování, agitovanost, panické ataky, impulzivitu, akathizii, insomni, iritabilitu a hypomani – zejména na začátku léčby. Ve studiích byl u dětí relativně často hlášen během léčby výskyt manie a hypomanie. Fluoxetin by měl být vysazen, pokud se vyskytnou manické příznaky. Zatím není dostatek údajů o dlouhodobé bezpečnosti u dětí týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí. V preklinických studiích bylo pozorováno u mláďat (samců i samic) potkanů poškození reprodukčních orgánů a opoždění sexuálního zrání. Studie na juvenilních myších ukázaly, že inhibice serotoninového transportéru zabraňuje přírůstkům při tvorbě kostí a má dlouhodobý vliv na chování myší. Klinická závažnost a význam těchto nálezů pro člověka není znám. Přesto by v průběhu léčby měl být monitorován růst a vývoj

sekundárních pohlavních znaků (výška, váha, škálování dle Tannera) a v případech zpomalení je vhodná konzultace s pediatrem. Ve studiích s fluoxetinem u dětí byla léčba spojena se snížením hladin alkalické fosfatázy.

Ve vzácných případech byl hlášen vývoj serotoninového syndromu nebo stav podobný neuroleptickému malignímu syndromu v souvislosti s léčbou fluoxetinem, zvláště byl-li podáván v kombinaci s dalšími serotonergními přípravky.

Preparáty druhé volby v léčbě deprese u dětí a adolescentů

Odhaduje se, že u 20–40 % depresivních mladistvých není efekt léčby fluoxetinem dostatečný a je nutné řešit otázku druhé volby. Data u dospělých pacientů a zkušenosti u adolescentů ukazují, že depresivní pacient, který nereaguje na léčbu jedním antidepresivem, má až 50 % šanci na zlepšení při léčbě dalším antidepresivem (18). Data z dosavadních studií u dětí ukazují, že dalšími vhodnými preparáty (použitými „off label“) by měl být citalopram a sertralin, které prokázaly rovněž antidepresivní efekt v kontrolovaných klinických studiích u dětí (18, 19, 20).

U preparátů druhé volby by měla být úvodní dávka poloviční, než je úvodní dávka pro dospělé. Dávka by měla být mezi 2. a 4. týdnem postupně zvyšována k doporučené dávce pro dospělé, avšak u dětí s nižší tělesnou hmotností je naděje, že budou dostačující nižší dávky. (Pro léčbu deprese u dospělých je doporučována dávka 20 mg citalopramu denně, která může být zvyšována maximálně do 60 mg/den.) U dětí by měla být iniciální dávka citalopramu 10 mg/den, která by měla být opatrně zvyšována podle individuální snášenlivosti. Protože citalopram není oficiálně schválen pro léčbu dětí a mladistvých, nejsou k dispozici přesné údaje o výši dávky vzhledem k věze a věku dítěte. Iniciální dávka sertralinu by měla být 50 mg/den a zvyšována maximálně do 200 mg/den. Protože sertralin byl oficiálně schválen pro léčbu obsedantně-kompulzivní poruchy u dětí od 6 do 17 let, jsou zkušenosti s jeho snášenlivostí a obdobným dávkováním v této indikaci.

Pokud dítě nebo adolescent příznivě reaguje na léčbu citalopramem nebo sertralinem, léčba by měla pokračovat nejméně 6 měsíců po dosažení remise (která je definovaná jako nepřítomnost symptomů a plné fungování v posledních 8 týdnech).

Pro děti a mladistvé s depresí s psychotickými příznaky je doporučována augmentace antidepresiv atypickými antipsychotiky, i když optimální dávky a délka léčby nejsou známy.

Podle některých názorů dosavadní výsledky studií nemusejí nutně znamenat, že fluoxetin je

podstatně účinnější než některá jiná antidepresiva v indikaci deprese u dětí, ale spíše reflektují skutečnost, že počet dat, která doporučují fluoxetin, je v současné době vyšší než u ostatních preparátů (12). V individuálních případech mohou být již při zahájení terapie preferována antidepresiva druhé volby. Například v některých rodinách, jejichž členové byli neúspěšně léčeni fluoxetinem v minulosti a naopak jim pomohla jiná antidepresiva, může očekávání neúspěchu negativně ovlivnit reakci dítěte na léčbu fluoxetinem. Klinická zkušenost nás učí, že úspěšné rozhodování znamená aplikovat vědecké důkazy v kontextu individuálního pacienta, jeho očekávání a preference. Nedávné rešerše ukazují, že typ reakce na určitou medikaci u rodinných příslušníků může predikovat reakci pacienta na tutéž medikaci. Dalším důvodem pro volbu těchto antidepresiv s kratším vylučovacím poločasem jsou případy, u kterých hrozí riziko přesmyku do manie, zejména u dětí s vulnerabilním terénem pro bipolární poruchu. V případě rozvoje manické symptomatologie je pak možno rychleji snížit plazmatickou hladinu preparátu. Rovněž u dětí s poruchou koagulace je volba antidepresiva s kratším vylučovacím poločasem bezpečnější. Fluoxetin je inhibitorem CYP2D6 isoenzymu, tudíž u pacientů s konkomitantní terapií, jako jsou například tricyklická antidepresiva, karbamazepin, tetracyklická antidepresiva nebo některé opiáty a neuroleptika, je vhodnější použít SSRI s nižším potenciálem lékových interakcí, například citalopram.

Antidepresiva, která se nedoporučují pro léčbu deprese u dětí

Děti a mladiství s depresivním onemocněním by neměli být léčeni paroxetinem, venlafaxinem nebo tricyklickými antidepresivy (1, 2, 8, 9). V metaanalýze kontrolovaných studií SSRI/SNRI nebyl u paroxetinu a venlafaxinu prokázán dostatečný antidepresivní efekt v této populaci a během léčby se vyskytl relativně nejvyšší počet suicidálních myšlenek. Od poloviny devadesátých let minulého století je také známý nedostatečný antidepresivní účinek tricyklických antidepresiv u dětí a adolescentů a léčbu komplikují kardiotoxické nežádoucí účinky. (Podle některých názorů však průměrný negativní výsledek v souboru pacientů nevylučuje existenci jedinců, kteří pozitivně reagují na terapii.)

I když existují údaje o účinnosti Jarsinu u dospělých pacientů s lehkou a středně těžkou formou deprese, u dětí a adolescentů nebyly prováděny studie, které by prokázaly tento efekt. Mimo to, vzhledem k profilu nežádoucích účinků a možným interakcím s dalšími preparáty (včetně snížení účinku kontraceptiv) není Jarsin doporučován u dětí a mladistvých v této indikaci (12).

Závěr

Na základě dlouhodobé praxe a stanovisek expertů dětské psychiatrie soudí, že rizika neléčené, závažné deprese výrazně převyšují potenciální riziko vzniku nežádoucích účinků při léčbě SSRI, včetně behaviorální toxicity (uváděné u 2–3 % pacientů), které lze minimalizovat dodržováním pravidel léčby. Dokud nebude v České republice oficiálně schváleno antidepresivum pro léčbu deprese u dětí a adolescentů, vodítka NICE usnadňují rozhodování o volbě vhodných preparátů v této indikaci a uvádějí postup léčby schválený odborníky.

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, Brno
e-mail: idrtilkova@fnbrno.cz

Literatura

1. Drtílková I. Současný pohled na suicidální riziko v průběhu antidepresivní léčby u dětí. Česká a Slov. Psychiatrie 2007; 1 (103): 22–27.
2. 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 2006; 45 (6): 709–719.
3. Emslie GJ, Rish AJ, Weiberg WA et al. A double-blind randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. Arch gen Psychiatry 1997; 54: 1031–1037.
4. Emslie GJ, Heilingenstein JH, Wagner KD et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo controlled, randomized clinical trial. J Am Acad Adolesc Psychiatry 2002; 41: 1205–1215.
5. FDA schedules review for antidepressant/suicidality issue. Child and Adolescent Psychopharmacology 2004; (6), 9: 6–8.
6. 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.
7. Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML 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, 1999; 38: 1442–1454.
8. 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: 762–772.
9. Kratochvil CH, Vitiello B, Brent D et al. Selecting an antidepressant for the treatment of pediatric depression. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2006; 45 (3): 371–373.
10. Milin R, Simeon J, Spent 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.
11. Marshall R, Poster K. Risk perception research and the black box warning for SSRIs in children. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2006; 45 (7) 765.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression in children and young people. Clinical guidelines 28, September 2005. Dostupné: www.nice.org.uk/pdf/CGO28NICE guideline.pdf.
13. SÚKL. Přehodnocení rizik antidepresiv ze skupiny SSRI a SNRI. Farmakoterap Inf 2005a; (1): 3.
14. TADS study update: Fluoxetine plus CBT offers most favorable risk/benefit trade off for adolescents with MDD. Child and adolescent psychopharmacology 2004; 6 (9): 1–4.
15. Taylor D, Paton C, Kerwin R. Prescribing guidelines 2003, 7th edition, MD Martn Dunitz: 169–172.
16. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. Am J Psychiatry 1990; 147: 207–210.
17. Treatment for Adolescents with Depression Study Team (TADS): Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy and their combination for adolescents with depression. Jama 2004; 292: 807–820.
18. Thase ME Feighner JP, Lydiard RB. Citalopram treatment of fluoxetine nonresponders. J Clin psychiatry 2001; 62: 683–687.
19. Wagner KD, 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 2003; 290: 1033–1041.
20. Wagner KD, Robb AS, Findling RL. et al. A randomized placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. Am J Psychiatry 2004b; 161: 107–1083.
21. Whittington C, Kendall T, Fongay P. SSRI in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. The Lancet 2004; 363 (4): 1341–1345.