PROZAC (FLUOXETIN) – NOVÁ, SCHVÁLENÁ INDIKACE PRO DĚTSKOU PSYCHIATRII V ČR

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.
Psychiatrická klinika FN Brno

Prozac (fluoxetin) byl oficiálně schválen pro léčbu deprese u dětí a adolescentů v České republice v červnu 2007.
Léčba antidepresivy 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.
Klíčová slova: deprese, děti, adolescenti, fluoxetin, Prozac.

Psychiat. pro Praxi, 2008; 9(2): 89–90

Prozac (fluoxetin) je první a dosud jediné z novějších antidepresiv, které bylo oficiálně schváleno v České republice (v červnu v r. 2007) pro léčbu dětské a adolescentní deprese. Prozac je indikován u dětí od 8 let a adolescentů pro léčbu středně těžkých až těžkých depresivních epizod, které nereagují po 4–6 sezeních na psychologickou terapii. Antidepresivní léčba fluoxetinem by se měla zavádět pouze v kombinaci se současnou psychologickou terapií a měla by být prováděna a monitorována pod dohledem specialisty. I když u generických fluoxetinů (Deprex, Apofluoxetin, Magrilan, Portal) není zatím tato indikace na webu SÚKLu v SPC uvedena, podle směrnice EU mají být změny SPC u SSRI automaticky aktualizovány směrem od originálních firem do generik, což znamená, že prostřednictvím schválené indikace u Prozacu platí tato nová indikace i pro ostatní fluoxetiny.

Přípravek Prozac by měl být použit u dětí a dospívajících ve věku 8 až 18 let pouze k léčbě středně těžkých až těžkých depresivních epizod a neměl by být použit v jiných indikacích.

Dávkování

Pro děti od 8 let a pro dospívající je 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 akathizie 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. Průměrná plazmatická koncentrace fluoxetinu je u dětí přibližně dvojnásobně vyšší než u dospívajících a průměrná plazmatická koncentrace norfluoxetinu je přibližně 1,5× vyšší.

Délka léčby

Jestliže se do 9 týdnů nedostaví antidepresivní efekt, léčba by měla být přehodnocena. U pediatrických pacientů odpovídajících na léčbu by měla být po 6 měsících zhodnocena potřeba další léčby.

Podle klinických vodítek léčby NICE (4, 6), 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.

Monitoring nežádoucích účinků u dětí a adolescentů

Suicidální riziko

Vedle obecně známých nežádoucích účinků, které mohou provázet léčbu SSRI (GIT potíže, cefalgie, únava…), je v souladu s pokyny FDA a SÚKLu (3, 7) u dětí nutné monitorovat suicidální myšlenky, hostilitu, sebepoškozování, agitovanost, panické ataky, impulzivitu, akathizii, insomnii, iritabilitu a hypomanii – zejména na začátku léčby. Metaanalýzy pediatrických klinických studií opakovaně potvrzují, že sebevražedné chování (suicidální pokusy a myšlenky) a hostilita byly častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem.

Výskyt mánie/hypománie

V pediatrických klinických hodnoceních byly u pacientů, kteří předtím neměli epizody mánie/hypománie, hlášeny případy manické reakce, včetně mánie a hypománie (2,6 % u pacientů léčených fluoxetinem oproti 0 % ve skupině placeba) vedoucí ve většině případů k ukončení léčby. Fluoxetin by měl být vysazen, pokud se vyskytnou manické příznaky.

Epilepsie

Antidepresiva mohou zvyšovat záchvatovou pohotovost**,** doporučuje se opatrnost u pacientů s epilepsií – i se záchvaty v anamnéze.

Hepatální dysfunkce

U pacientů se závažnou hepatální dysfunkcí se doporučují nižší dávky, např. obden.

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba SSRI ovlivnit kontrolu glykemie.

Akathizie/psychomotorický neklid

Užití fluoxetinu může být spojeno s vývojem akathizie, příznaky zhoršuje zvyšování dávky.

Příznaky z vysazení

Vysazovat postupně, v průběhu 1–2 týdnů. I když vzhledem k dlouhému vylučovacímu polo-

Obrázek 1. Prozac® 20 mg (fluoxetin). Nová, schválená indikace od června r. 2007 v ČR: Léčba deprese u dětí od 8 let a adolescentů.

Indikace: středně těžké až těžké depresivní epizody, jestliže deprese nereaguje po 4–6 sezeních na psychologickou terapii.
Antidepresivní léčbu zavádět pouze v kombinaci se současnou psychologickou terapií.
Léčba by měla být zahájena a monitorována pod dohledem specialisty.

Obrázek 2. Prozac® 20 mg (fluoxetin). Dávkování v léčbě deprese u dětí.

Zahajovací dávka je 10 mg/den.

Po 1–2 týdnech možné zvýšit na 20 mg/den.

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.

Děti s nižší tělesnou hmotností:

Vzhledem k vyšším plazmatickým hladinám u dětí může být efekt dosažen nižšími dávkami.
Nutná je pomalá titrace jako prevence akathizie a aktivace u SSRI.
Dávkování provádět individuálně tak, aby pacient užíval nejnižší účinnou dávku.

času 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.

Krvácivost

Opatrnost při léčbě přípravky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, a u pacientů s poruchou krvácivosti.

Alergie

Při objevení se vyrážky nebo jiných příznaků alergie, byť nejasné etiologie, by měla být léčba fluoxetinem ukončena.

Vliv na růst a vývoj při dlouhodobé léčbě

Bezpečnost podávání fluoxetinu nebyla systematicky hodnocena pro chronickou léčbu delší než 19 týdnů. Zatím není dostatek údajů o dlouhodobé bezpečnosti u dětí týkajících 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 dlouhotrvající vliv na chování myší. Klinická závažnost a význam těchto nálezů pro člověka nejsou známy. Z pediatrické klinické praxe byly hlášeny izolované případy nežádoucích účinků, které potenciálně indikovaly zpoždění sexuálního zrání nebo sexuální dysfunkce. V průběhu léčby by měl být monitorován růst a vývoj sekundárních pohlavních znaků (výška, váha, škálování dle Tannera) a v případě zpomalení je vhodná konzultace s pediatrem. Po 19 týdnech léčby dosáhli dětští pacienti v klinickém hodnocení léčení fluoxetinem v průměru o 1,1 cm menšího přírůstku výšky (p = 0,004) a 1,1 kg menšího přírůstku hmotnosti oproti pacientům léčeným placebem. Z klinické praxe byly také hlášeny izolované případy retardace růstu.

Ve studiích s fluoxetinem u dětí byla léčba spojena se snížením hladin alkalické fosfatázy.

Interakce

Podání fluoxetinu v ***kombinaci s neselektivním IMAO je kontraindikováno***. Léčba fluoxetinem může být zahájena nejdříve 2 týdny po ukončení léčby ireverzibilními IMAO nebo následující den po ukončení léčby reverzibilními IMAO-A. Kombinace fluoxetinu s reverzibilními IMAO (např. moklobemid) se nedoporučuje.

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.

Třezalka tečkovaná

Při současném užití selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou *(Hypericum perforatum)* může dojít ke zvýšení serotonergních účinků, jako je serotoninový syndrom.

Lithium a tryptofan

Při podávání SSRI současně s lithiem nebo tryptofanem byly hlášeny případy serotoninového syndromu, proto by měl být fluoxetin podáván současně s těmito přípravky se zvýšenou opatrností.

Izoenzym CYP2D6: Protože metabolizmus fluoxetinu zahrnuje systém hepatálního cytochromu izoenzymu CYP2D6, současná léčba přípravky také metabolizovanými tímto enzymatickým systémem může vést k lékovým interakcím.

Fluoxetin v pediatrických studiích

Kratochvil a Vitiello (5) uvádějí, že fluoxetin prokázal v analýze 15 studií s různými antidepresivy u dětí a adolescentů nejvíce konzistentní výsledky, potvrzující jeho účinnost v léčbě pediatrické deprese ve srovnání s placebem. Rovněž Whittingtonova metaanalýza randomizovaných, kontrolovaných studií s SSRI (9) ukázala, že fluoxetin má ze všech SSRI/SNRI nejvíce příznivý profil při hodnocení poměru potencionálního rizika a prospěchu léčby. Konkrétně byl efekt fluoxetinu u pediatrické deprese potvrzen ve třech nezávislých klinických studiích (1, 2, 8). Fluoxetin se v dávce 20 mg/den ukázal signifikantně účinnější než placebo.

Fluoxetin je také jediné antidepresivum, jehož účinnost byla v této indikaci přímo srovnávána s kognitivně-behaviorální terapií (8), a bylo oficiálně schváleno US. Food and Drug Administration pro léčbu deprese u dětí a adolescentů.

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.
Psychiatrická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: idrtilkova@fnbrno.cz

Literatura

1. 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.
2. Emslie GJ, Heilingeistein JH, Wagner KD et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo controlled, randomized clinical trial. J Am Acad Adolsc Psychiatry 2002; 41: 1205–1215.
3. FDA schedules review for antidepressant/suicidality issue. Child and Adolescent Psychopharmacology 2004; (6)9: 6–8.
4. Drtílková I. Klinická vodítka NICE léčby depresivních poruch u dětí a adolescentů. Psychiat. pro Praxi 2007; 4: 158–161.
5. Kratochvil CH, Vitiello B, Brent D et al. Selecting an antidepressants for the treatment of pediatric depression. J. Am. Acad. Child Adoles. Psychiatry 2006; 45(3): 371–373.
6. National Institute for Health and Clinical Excelence (NICE). Depression in children and young people. Clinical Guidelines 28, September 2005. Dostupné: www.nice.org.uk/pdf/CGO28NICE guideline.pdf.
7. SÚKL. Přehodnocení rizik antidepresiv ze skupiny SSRI a SNRI. Farmakoterap Inf 2005a; (1): 3.
8. TADS study update: Fluoxetin plus CBT offers most favorable risk/benefit trade off for adolescents with MDD. Child and Adolescent Psychopharmacology 2004; 6(9): 1–4.
9. Whittington C, Kendall T, Fongay P. SSRI in chilhood depression: systematic review of published versus unpublished data. The Lancet 2004; 363(4): 1341–1345.