

**Miejsce selektywnych inhibitorów zwrotnego  
wychwytu serotoniny (SSRI) w leczeniu  
zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży.  
Rekomendacje Zarządu Głównego  
Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.  
Cz. I. Skuteczność kliniczna i obszary zastosowania**

**The place of selective serotonin reuptake inhibitors  
(SSRIs) in the treatment of depressive disorders  
in children and adolescents.  
Recommendations of the Main Board  
of the Polish Psychiatric Association.  
Part I. Clinical efficacy and areas of application**

Małgorzata Janas-Kozik<sup>1,2</sup>, Agnieszka Słopień<sup>3</sup>,  
Barbara Remberk<sup>4</sup>, Marcin Siwek<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,  
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieków Rozwojowego

<sup>2</sup> Centrum Zdrowia Dziecka i Rodziny im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp. z o.o.

<sup>3</sup> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,  
Katedra Psychiatrii, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

<sup>4</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Klinika Psychiatrii Młodzieży

<sup>5</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski,  
Katedra Psychiatrii, Zakład Zaburzeń Afektywnych

**Summary**

In the adult population of patients with major depression, both psychotherapeutic and pharmacological interventions are effective, but antidepressants remain the mainstay of treatment. In the case of child and adolescent psychiatry, there is still controversy over whether to use pharmacological interventions and which drug to prefer. Although psychotherapeutic treatment is still considered a first-line treatment, antidepressants are widely used to treat depression in children and adolescents, and the number of medications prescribed for this

indication has increased over time. In Poland, about 57,000 patients under 18 years of age currently use reimbursed antidepressants. Antidepressants are generally effective and well tolerated by children, but between 31% and 48% will not respond to them and up to 25% will experience side effects.

The aim of the study was to present the effectiveness and tolerance of antidepressants used in depression in the pediatric population. Among all SSRIs, the largest amount of data from short-term RCTs and their meta-analyses indicate the effectiveness of fluoxetine in patients diagnosed with depression <18 years of age, which still makes it the drug of first choice in this indication. However, the results of meta-analyses do not allow to draw clear conclusions as to the effectiveness of individual SSRIs in the treatment of depression in children and adolescents. Single placebo-controlled studies show the efficacy of sertraline, escitalopram and citalopram in the treatment of depression in patients <18 years of age, making them important treatment options worth considering. There is no reliable evidence on the effectiveness of fluvoxamine.

**Słowa kluczowe:** psychiatria dzieci i młodzieży, depresja, SSRI – skuteczność kliniczna i obszary zastosowania

**Key words:** child and adolescent psychiatry, depression, SSRIs – clinical effectiveness and areas of application

## Wprowadzenie

Zgodnie z definicją ICD-11 zaburzenia depresyjne charakteryzują się obniżonym nastrojem (smutnym, drażliwym, uczuciem pustki) lub utratą przyjemności, którym towarzyszą inne objawy poznawcze, behawioralne lub neurowegetatywne znacząco wpływające na zdolności danej osoby do funkcjonowania. Zaburzenie depresyjne może przebiegać z pojedynczym epizodem i mieć charakter łagodny, umiarkowany bez objawów lub z objawami psychotycznymi, ciężki bez objawów lub z objawami psychotycznymi lub mogą to być zaburzenia depresyjne nawracające o tożsamym obrazie, z epizodem pojedynczym [1].

## Rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych

Zgodnie z danymi WHO (2001) depresja jest czwartą najczęstszą przyczyną obciążenia chorobami na świecie i przewiduje się, że w ciągu najbliższych 20 lat będzie wykazywać tendencję wzrostową. Podobnie duże zaburzenie depresyjne jest jednym z najczęstszych zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży. Częstość jego występowania oceniana punktowo wynosi 2,8% u dzieci w wieku szkolnym (6–12 lat) i 5,6% u nastolatków (13–18 lat). W porównaniu jednak z dorosłymi dzieci i młodzież z dużymi zaburzeniami depresyjnymi są niedodiagnozowane, a w związku z tym również nieleczone, prawdopodobnie dlatego, że objawy zaburzenia depresyjnego w tej populacji są niecharakterystyczne i bardzo zróżnicowane [2]. W ogólnopolskim badaniu epidemiologicznym dotyczącym reprezentatywnej próby dzieci i młodzieży EZOP II [3] rozpowszechnienie depresji oceniono na 1,9% u dzieci w wieku 12–13 lat, 4% w grupie 14–15 lat i 7% u młodzieży w wieku 16–17 lat. Z kolei łączna liczba pacjentów w wieku 0–17 lat znajdująca się w 2021 roku pod opieką psychiatryczną (z wyłączeniem leczenia uzależnień) wyniosła 211,88 tys. W 2021 roku ze świad-

ceń opieki zdrowotnej skorzystało ponad 25 tys. osób do 18. r.ż. z zaburzeniami o charakterze depresyjnym oraz 11 tys. pacjentów w wieku 0–17 lat z zaburzeniem typu „epizod depresyjny” lub „zaburzenie depresyjne nawracające”. Zdecydowana większość pacjentów należała do grupy wiekowej 12–17 lat [4].

### **Rozpowszechnienie stosowania leków przeciwdepresyjnych u dzieci i młodzieży oraz wskazania do ich stosowania**

Choć w populacji dorosłych pacjentów w leczeniu dużej depresji skuteczne są zarówno interwencje psychoterapeutyczne, jak i farmakologiczne, wciąż podstawą leczenia pozostają leki przeciwdepresyjne [5]. W wypadku psychiatrii dzieci i młodzieży zaś nadal istnieją kontrowersje co do tego, czy powinno się stosować interwencje farmakologiczne i jaki lek preferować. Pomimo iż leczenie psychoterapeutyczne w dalszym ciągu jest uważane za terapię pierwszego rzutu, to leki przeciwdepresyjne są szeroko używane w leczeniu depresji u dzieci i młodzieży, a liczba przepisywanych w tym wskazaniu leków z czasem wzrosła [2, 6]. W ciągu ostatnich 20 lat spożycie leków przeciwdepresyjnych (głównie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny – SSRI) dramatycznie wzrosło w wielu krajach [2]. W latach 2005–2012 rozpowszechnienie używania leków przeciwdepresyjnych wzrosło z 1,3% do 1,6% w USA; z 0,7% do 1,1% w Wielkiej Brytanii; z 0,6% do 1,0% w Danii; z 0,5% do 0,6% w Holandii oraz z 0,3% do 0,5% w Niemczech [6]. W Polsce z refundowanych leków przeciwdepresyjnych korzysta obecnie około 57 tys. pacjentów do 18. r.ż. W 2021 roku zaobserwowano skokowy wzrost liczby pacjentów korzystających z leków przeciwdepresyjnych. W zestawieniu tym uwzględniono osoby realizujące recepty na wybrane leki przeciwdepresyjne niezależnie od wskazania. Najczęściej stosowanym lekiem jest sertralina – w 2018 roku receptę na ten lek zrealizowało około 21 tys. osób poniżej 18. r.ż. Obserwuje się ciągły wzrost liczby pacjentów korzystających z poszczególnych leków przeciwdepresyjnych [4].

W tabeli 1 zaprezentowano zakres rejestracji leków z grupy SSRI w Polsce i na świecie w odniesieniu do różnych grup wiekowych. W tabeli 2 przedstawiono sposób, w jaki leki z grupy SSRI wymienione są w rekomendacjach dotyczących dzieci i młodzieży. Natomiast w tabeli 3 zawarto inne zastosowania leków z grupy SSRI dyskutowane w literaturze przedmiotu.

Tabela 1. Zakres rejestracji leków z grupy SSRI [7–9]

Lek	Polska	UE	FDA
Citalopram	Dorośli	Dorośli	Dorośli
Escitalopram	Dorośli	Dorośli	Depresja od 12. r.ż.
Fluoksetyna	Depresja umiarkowana lub ciężka w połączeniu z psychoterapią od 8. r.ż.	Depresja umiarkowana lub ciężka w połączeniu z psychoterapią od 8. r.ż.	Od 7. r.ż. w OCD Od 8. r.ż. duża depresja Od 10. r.ż. w połączeniu z olanzapiną epizod depresyjny w przebiegu ChAD typu I
Fluwoksamina	OCD od 8. r.ż. Inne wskazania OCD od 8. r.ż. Inne wskazania od 18. r.ż.	OCD od 8. r.ż. Inne wskazania – dorośli	Od 8. r.ż. w OCD
Paroksetyna	Dorośli	Dorośli	Dorośli
Sertralina	OCD od 6. r.ż. Inne wskazania – dorośli	OCD od 6. r.ż. Inne wskazania – dorośli	Od 6. r.ż. w OCD

Tabela 2. Sposób, w jaki leki z grupy SSRI są wymieniane w rekomendacjach dotyczących dzieci i młodzieży [10–20]

Źródło	Zaburzenia lękowe u dzieci i młodzieży	Depresja u dzieci i młodzieży	OCD u dzieci i młodzieży	Zaburzenie afektywne dwubiegunowe u dzieci i młodzieży	Inne
AACAP practice parameter	GAD, lęk społeczny, lęk separacyjny i PD – u dzieci w wieku 6–17 lat: SSRI. Dla wszystkich leków z tej grupy jest to w tym wskazaniu zastosowanie poza rejestracją (Walter i wsp. 2020) [10]	Duży epizod depresyjny: SSRI z wyjątkiem paroksetyny Dla niektórych leków z tej grupy jest to zastosowanie poza rejestracją (Walter i wsp. 2023) [11]	W połączeniu z CBT leki z grupy SSRI <sup>1</sup> (Geller i wsp. 2012) [12]		

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

<sup>1</sup> Standardy AACAP opublikowane wcześniej niż przed 5 laty należy traktować jako wymagające uaktualnienia.

American Academy of Pediatrics (Cheung i wsp. 2018) [13]		Zaburzenia depresyjne: SSRI (leczenie paroksetyną nie powinno być rozpoczynane w warunkach POZ). Dla niektórych leków z tej grupy jest to zastosowanie poza rejestracją			
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) oraz International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines (Yatham i wsp. 2018) [14]				W epizodzie depresji w przebiegu ChAD – jako postępowanie trzeciego rzutu olanzapina + fluoksetyna	
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorders (MacQueen i wsp. 2016) [15]		Epizod depresji: postępowanie pierwszego rzutu: psychoterapia, drugiego rzutu: fluoksetyna (siła dowodów 1), escitalopram, citalopram, sertralina (siła dowodów 2)  W razie braku odpowiedzi na leczenie: SSRI (ogólnie) + psychoterapia, zmiana na inny SSRI (ogólnie)			

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

<p>Canadian practice guidelines for the treatment of children and adolescents with eating disorders (Couturier i wsp. 2020) [16]</p>				<p>Anorexia nervosa: opisy przypadków dotyczyły pozytywnego wpływu fluoksetyny i sertraliny</p> <p>Bulimia nervosa: niewielka ilość danych dotyczy fluoksetyny</p> <p>ARFID – opisy poprawy po zastosowaniu fluoksetyny, sertraliny, escitalopramu i paroksetyny</p>
<p>NICE CG31 [17], NG134 [18]</p>		<p>Fluoksetyna – możliwe zastosowanie w depresji umiarkowanej lub ciężkiej w połączeniu z psychoterapią od 5. r.ż.</p> <p>Fluoksetyna, citalopram, sertralina: możliwe zastosowanie w depresji ciężkiej niereagującej na leczenie, depresji nawracającej, depresji psychotycznej</p>	<p>Fluwoksamina – w razie nieskuteczności oddziaływań psychospołecznych (pamiętając, że zastosowanie poniżej 8. r.ż. jest zastosowaniem poza rejestracją)</p> <p>Sertralina – w razie nieskuteczności oddziaływań psychoterapeutycznych (pamiętając, że zastosowanie poniżej 6. r.ż. jest zastosowaniem poza rejestracją)</p> <p>Fluoksetyna – jeżeli z OCD współwystępuje depresja o istotnym klinicznie nasileniu</p>	<p>Dysmorfofobia – fluoksetyna</p>

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

<p>WFSBP guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders (Bandelow i wsp. 2023) [19]</p>	<p>GAD, lęk separacyjny, mieszane zaburzenia lękowe:          fluwoksamina (siła rekomendacji 1), sertralina i fluoksetyna (siła rekomendacji 2)          Fobia społeczna: paroksetyna (siła rekomendacji 2), fluoksetyna (siła rekomendacji 3)          Mutyzm wybiórczy: pojedyncze badania dotyczące citalopramu, escitalopramu, fluoksetyny i sertraliny (siła rekomendacji 3)</p>				
<p>WFSBP guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD (Bandelow i wsp. 2023) [20]</p>			<p>Fluwoksamina, fluoksetyna, sertralina (siła rekomendacji 1)          Paroksetyna, citalopram – dane niejednoznaczne (siła rekomendacji 4)</p>		<p>PTSD: oceniano sertralinę, dane niejednoznaczne (siła rekomendacji 4)</p>

AACAP – American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; CBT – Cognitive-Behavioral Therapy; GAD – Generalized Anxiety Disorder; NICE – National Institute of Health and Care Excellence; OCD – Obsessive-compulsive Disorder; PTSD – Post-traumatic Stress Disorder; WFSBP – World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Tabela 3. Inne zastosowania leków z grupy SSRI dyskutowane w literaturze przedmiotu [21–25]

Źródło	Wskazanie
<p>The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the treatment of adolescent sexual offenders with paraphilic disorders (Thibaut i wsp. 2016) [21]</p>	<p>SSRI (zwłaszcza fluoksetyna i sertralina) mogą znaleźć zastosowanie w terapii zaburzeń parafilicznych u młodocianych sprawców przestępstw seksualnych</p>

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

<p>Autyzm</p> <p>Przegląd literatury dotyczącej farmakoterapii objawów osiowych (Maniram i wsp. 2022) [22]</p> <p>2. Metaanaliza dotycząca wpływu leków przeciwdepresyjnych na poszczególne typy objawów (Liang i wsp. 2022) [23]</p> <p>3. Metaanaliza dotycząca skuteczności farmakoterapii wobec powtarzalnych stereotypowych zachowań (Yu i wsp. 2020) [24]</p>	<p>Fluoksetyna – jedno badanie kliniczne potwierdziło poprawę w zakresie powtarzalnych stereotypowych zachowań</p> <p>Leki przeciwdepresyjne (ogólnie) przyniosły poprawę w zakresie powtarzalnych stereotypowych zachowań</p> <p>SSRI nie pomagają</p>
<p>Samookaleczenia (Eggart i wsp. 2022) [25]</p>	<p>Nie potwierdzono skuteczności SSRI</p>

### **Zasadność stosowania leków przeciwdepresyjnych w populacji dzieci i młodzieży**

Pomimo wzrostu wskaźnika recept i pomimo ich licencjonowanego wskazania w wielu zaburzeniach stosowanie leków przeciwdepresyjnych w dużej depresji u młodych ludzi zostało zakwestionowane w świetle wysokiego wskaźnika odpowiedzi na placebo, wynoszącego od 22% do 62%, oraz „ostrzeżenia czarnej skrzynki” wydanego przez FDA w 2004 roku, informującego o zwiększonym ryzyku zachowań samobójczych wśród dzieci leczonych SSRI [2, 6]. Ostrzeżenie FDA było oparte na analizie opublikowanej ponad dekadę temu na temat sponsorowanych przez przemysł badań z randomizacją (RTC). Od tego czasu jednak coraz więcej badań kwestionuje rygor metodologiczny analizy FDA [6]. Należy również zaznaczyć, że leki przeciwdepresyjne są na ogół skuteczne i dobrze tolerowane przez dzieci, ale od 31% do 48% nie zareaguje na nie, a do 25% doświadczy działań niepożądanych. Dowody z populacji dorosłych sugerują, że informacje farmakogenetyczne mogą pomóc w identyfikacji osób najbardziej narażonych na słabą odpowiedź lub działania niepożądane leku, lecz baza takich dowodów w populacji pediatrycznej jest mniejsza i aspekt ten wymaga dalszych, szczegółowych badań [26].

### **Skuteczność i tolerancja leków przeciwdepresyjnych stosowanych w depresji w populacji pediatrycznej**

W swojej metaanalizie Cipriani i wsp. (2016) [2] porównali skuteczność i tolerancję leków przeciwdepresyjnych stosowanych w ostrej fazie depresji u dzieci i młodzieży (średni czas trwania obserwacji – 8 tygodni). Autorzy uwzględnili 31 artykułów opublikowanych w latach 1986–2014, opisujących 34 badania RCT obejmujące 5260 pacjentów (średni wiek 13,6 lat; SD = 2,87), w których porównywano działanie 14 leków przeciwdepresyjnych oraz placebo (3106 uczestników badań zażywało leki, a 2154 placebo). Do analizy włączono leki stosowane wyłącznie w dawkach terapeutycznych.

tycznych, w tym: amitryptylinę, citalopram, klomipraminę, dezypraminę, duloksetynę, escitalopram, fluoksetynę, imipraminę, mirtazapinę, nefazodon, nortryptylinę, paroksetynę, sertralinę i wenlafaksynę. Z analizy wykluczono badania RCT uwzględniające uczestników z depresją lekooporną leczoną mniej niż 4 tygodnie oraz z grupą badaną liczącą mniej niż 10 pacjentów. W metaanalizie autorzy brali pod uwagę zmianę nasilenia objawów depresyjnych, częstość przerwania leczenia ze względu na pojawienie się efektów niepożądanych, a także pojawienie się myśli i zachowań samobójczych. Do oceny zmian w zakresie objawów depresyjnych w uwzględnionych przez autorów badaniach wykorzystywano: *Children's Depression Rating Scale – Revised* (CDRS-R), *Beck Depression Inventory* (BDI) oraz *Children's Depression Inventory* (CDI). Za wskaźnik poprawy uznano liczbę pacjentów, u których wyniki objawów depresyjnych zmniejszyły się o co najmniej 50% lub u których znacznie poprawiły się wyniki w skali *Clinical Global Impression* (CGI).

W przeprowadzonych analizach stwierdzono, że tylko fluoksetyna była skuteczniejsza od placebo (SMD = -0,51; 95% CrI: -0,99 – -0,03). Nortryptylina była znacząco mniej skuteczna niż 7 leków przeciwdepresyjnych i placebo (SMD = -1,65 – -1,14). Poza tym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy wszystkimi objętymi metaanalizą lekami – w tym nie dowiedziono przewagi fluoksetyny nad pozostałymi LPD. Fluoksetyna była znacząco lepiej tolerowana niż duloksetyna (OR = 0,31; 95% CrI: 0,13–0,95) i imipramina (OR = 0,23; 95% CrI: 0,04–0,78). Citalopram i paroksetyna były znacząco lepiej tolerowane niż imipramina (odpowiednio: OR = 0,27; 95% CrI: 0,04–0,96 oraz OR = 0,22; 95% CrI: 0,08–0,87). Imipramina była znacząco gorzej tolerowana w porównaniu z placebo (OR = 5,49; 95% CrI: 1,96–20,86), wenlafaksyną (OR = 3,19; 95% CrI: 1,01–18,70) i duloksetyną (OR = 2,80; 95% CrI: 1,20–9,42). Wenlafaksyna w porównaniu z placebo (OR = 0,13 (95% CrI: 0,00–0,55) i 10 innymi interwencjami terapeutycznymi (citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluoksetyna + terapia CBT, duloksetyna, imipramina, terapia rodzinna, deswenlafaksyna, CBT i placebo + CBT) była związana z istotnym ryzykiem nasilenia myśli i/lub zachowań samobójczych.

W kolejnej publikacji Feeny i wsp. (2022) [27] włączyli do swojej metaanalizy 34 badania randomizowane z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, które objęły 6161 pacjentów. Wśród leków stosowanych w ostrej fazie depresji dzieci i młodzieży były m.in.: fluoksetyna, duloksetyna, citalopram, escitalopram, paroksetyna, sertralina i wortioksetyna. Standaryzowana różnica średnich (SMD) we wszystkich badaniach była bardzo mała i wynosiła 0,12 (CI: 0,08–0,17;  $p < 0,001$ ), a więc istotnie mniej niż obserwowana w badaniach u dorosłych. Kiedy metaanaliza została ograniczona do badań z niską średnią odpowiedzią na placebo, SMD wzrosła do 0,19, a następnie do 0,22, gdy uwzględniono badania z co najmniej 50% szansą na otrzymanie placebo. Autorzy zwracają uwagę, że większość badań prowadzona była wśród starszych dzieci i młodszej młodzieży. Nie daje to odpowiedzi na pytanie o efektywność leków wśród starszej młodzieży.

Teng i wsp. (2022) [28] do systematycznego przeglądu i metaanalizy z 7284 publikacji zakwalifikowali 17 badań RCT obejmujących 2537 uczestników (wiek pacjentów: od 6 do 18 lat; średni wiek – 13,7 roku). Wykazali oni, że leki przeciw-

depresyjne poprawiają funkcjonowanie pacjenta (SMD = 0,17; 95% CI: 0,09–0,25;  $p < 0,0001$ ), jednak nie wpływają na jakość życia (SMD = 0,11; 95% CI: –0,02–0,24;  $p = 0,093$ ). Szczególny wpływ na poprawę funkcjonowania u dzieci i młodzieży leczonych z powodu depresji miały leki przeciwdepresyjne drugiej generacji (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, escitalopram, nefazodon), a zwłaszcza fluoksetyna, escitalopram i nefazodon. Takiego efektu nie obserwowano, stosując leki pierwszej generacji (nortryptylina, imipramina, dezypramina).

Z kolei Zhou i wsp. (2020) [29] włączyli do analiz 71 badań RCT obejmujących 9510 pacjentów w wieku od 3 do 20 lat (średni wiek – 14 lat). Stwierdzono, że tylko fluoksetyna w połączeniu z terapią behawioralno-poznawczą (*Cognitive-behavioral Therapy* – CBT) (SMD = –0,73; 95% CI: –1,39 – –0,07) oraz sama fluoksetyna (SMD = –0,51; 95% CI: –0,84 – –0,18) były bardziej skuteczne w porównaniu z placebo w leczeniu depresji u dzieci i młodzieży. Fluoksetyna + CBT była bardziej skuteczna niż CBT w monoterapii (SMD = –0,78; 95% CrI: –1,55 – –0,01) i terapia psychodynamiczna (SMD = –1,14; 95% CrI: –2,20 – –0,08). Nortryptylina (SMD = 1,04–2,22) wykazywała najgorszy efekt w porównaniu ze wszystkimi innymi aktywnymi oddziaływaniami. Nefazodon i fluoksetyna były związane z rzadszym przerwaniem badania w porównaniu z sertralina, imipraminą i dezypraminą. Z kolei stosowanie imipraminy łączyło się z częstszym przedwczesnym zakończeniem badania w porównaniu z placebo, deswenlafaksyną, fluoksetyną i wilazodone. Wenlafaksyna znacznie częściej wpływała na zwiększone ryzyko myśli i zachowań samobójczych w porównaniu z placebo oraz 10 innymi interwencjami (citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluoksetyna z CBT, duloksetyna, imipramina, terapia rodzinna, deswenlafaksyna, CBT oraz placebo z CBT).

W metaanalizie biblioteki Cochrane, do której włączono 26 RCT badających skuteczność różnych LPD u pacjentów w wieku 6–18 lat, Hetrick i wsp. (2021) [30] wykazali, że większość leków przeciwdepresyjnych może wiązać się z „małym i nieistotnym” zmniejszeniem objawów depresji w skali CDRS-R w porównaniu z placebo, a różnice w tym aspekcie pomiędzy poszczególnymi LPD były również „małe i nieistotne”. Autorzy na podstawie analizy skuteczności leków oraz bilansu korzyści i ryzyka konkludują, że w razie konieczności zastosowania farmakoterapii depresji u pacjenta w wieku  $\leq 18$  lat jako leki pierwszego wyboru powinno się rozważyć: fluoksetynę, sertralinę, escitalopram lub duloksetynę.

Powyższe wyniki metaanaliz, w większości sugerujące najkorzystniejsze efekty kliniczne związane z zastosowaniem fluoksetyny, wymagają jednak dodatkowego komentarza. Po pierwsze, fluoksetyna jak do tej pory była najczęściej badanym lekiem przeciwdepresyjnym w omawianej grupie wiekowej – zarówno pod kątem jej porównań z placebo, jak i w roli aktywnego komparatora, co powoduje, że objęta metaanalizami grupa chorych otrzymujących fluoksetynę była zdecydowanie najliczniejsza. Można zatem założyć, że wyniki dotyczące innych LPD (w tym innych SSRI) nie są aż tak dobrze reprezentowane jak te dotyczące fluoksetyny, a ich skuteczność w depresji dzieci i młodzieży pozostaje kwestią otwartą i wymagającą dalszych badań. Po drugie, warto podkreślić, że na pozytywne efekty leczenia fluoksetyną wskazują głównie najstarsze badania, w tym badania rejestracyjne, sponsorowane

przez producenta. W wypadku badań nowszych – w których fluoksetyna pełniła funkcję aktywnego komparatora – najczęściej odznaczała się ona porównywalną skutecznością (lub porównywalną nieskutecznością) jak inny lek, który stosowany był w danym badaniu klinicznym. Trzeba w końcu zwrócić uwagę na pojedyncze RCT sugerujące skuteczność sertraliny, citalopramu i escitalopramu u dzieci i młodzieży oraz wyłącznie negatywne badania dotyczące paroksetyny (tab. 4) [31–47] oraz pamiętać, że obejmowane metaanalizami badania są obserwacjami krótkoterminowymi i nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków co do przydatności poszczególnych LPD (w tym poszczególnych SSRI) w długoterminowym leczeniu depresji u pacjentów poniżej 18. r.ż.

**Tabela 4. Zestawienie RCT u dzieci i młodzieży, których przedmiotem była skuteczność leków z grupy SSRI i/lub jej porównanie ze skutecznością LPD o innym mechanizmie działania [31–47]**

Lek	Autor	Opis badania	Wyniki dotyczące skuteczności
Fluoksetyna	Findling i wsp. 2022 [31]	Wiek: 12–17 lat Obserwacja: 8 tyg. RCT N = 784 Grupy: Flu – 20 mg/dz. Vor – 10 mg/dz. Vor – 20 mg/dz. PBO	Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Vor = PBO Flu > PBO
	Findling i wsp. 2020 [32]	Wiek: 7–17 lat Obserwacja: 8 tyg. RCT + 26 tyg. OL N = 473 Grupy: Flu – 20 mg/dz. Vil – 15–30 mg/dz. PBO	Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Flu = Vil = PBO
	Findling i wsp. 2009 [33]	Wiek: 12–17 lat Obserwacja: 8 tyg. RCT N = 34 (MDD + SUD) Grupy: Flu 10-20 mg PBO	Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Flu = PBO

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Fluoksetyna	Atkinson i wsp. 2014 [34]	Wiek: 12–17 lat Obserwacja: 10 tyg. N = 337 Grupy: Flu – 20–40 mg/dz. Dul – 60–120 mg/dz. PBO	Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Flu = Dul = PBO
	Emslie i wsp. 2002 [35]	Dzieci: n = 122 Adolescenci: n = 97 Obserwacja: 8 tyg. Grupy: Flu – 20 mg/dz. PBO	Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Flu > PBO Wskaźniki remisji: Flu > PBO Wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej: Flu = PBO
	Emslie i wsp. 1997 [36]	Wiek: 7–17 lat Obserwacja: 8 tyg. N = 96 Grupy: Flu – 20 mg/dz. PBO	Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Flu > PBO Wskaźniki remisji: Flu = PBO
	Emslie i wsp. 2014 [37]	Wiek: 7–17 lat Obserwacja: 10 tyg. N = 463 Grupy: Flu – 20 mg/dz. Dul – 60 mg/dz. Dul – 30 mg/dz. PBO	Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Flu = Dul = PBO
	Weihl i wsp. 2018 [38]	Wiek: 7–17 lat Obserwacja: 8 tyg. N = 339 Grupy: Flu – 20 mg/dz. Desw – 25–50 mg/dz. PBO	Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Flu = Desw = PBO Wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej: Flu > PBO Desw = PBO

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Fluoksetyna	Arango i wsp. 2022 [39]	<p>Wiek: 7–17 lat            Obserwacja: 12 tyg.            N = 466</p> <p>Grupy: konsultacje psychospołeczne +            Flu – 10–20 mg/dz.            Ago – 10 mg/dz.            Ago – 25 mg/dz.            PBO</p>	Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Flu = Ago (25 mg) > PBO (wyłącznie u adolescentów)
Escitalopram	Emslie i wsp. 2009 [40]	<p>Wiek: 7–17 lat            Obserwacja: 8 tyg.            N = 312</p> <p>Grupy:            Escit – 10–20 mg/dz.            PBO – PBO</p>	<p>Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Escit &gt; PBO</p> <p>Wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej (CGI):            Escit &gt; PBO</p> <p>Wskaźniki remisji: Escit (CDRS-R) = PBO</p>
	Wagner i wsp. 2006 [41]	<p>Wiek: 6–17 lat            Obserwacja: 8 tyg.            N = 264</p> <p>Escit – 10–20 mg/dz.            PBO</p>	<p>Redukcja nasilenia depresji w całej grupie (CDRS-R):            Escit = PBO</p> <p>Redukcja nasilenia depresji u adolescentów (12–17 lat): Escit &gt; PBO</p>
Citalopram	Wagner i wsp. 2004 [42]	<p>Wiek: 7–17 lat            Obserwacja: 8 tyg.            N = 174</p> <p>Grupy:            Cit – 20–40 mg/dz.            PBO</p>	<p>Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Cit &gt; PBO</p> <p>Wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej: Cit &gt; PBO</p>
	von Knorring i wsp. 2006 [43]	<p>Wiek: 13–18 lat            Obserwacja: 12 tyg.            N = 244</p> <p>Grupy:            Cit – 10–40 mg/dz.            PBO</p>	<p>Wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej (MADRS):            Pacjenci otrzymujący równocześnie psychoterapię: CIP = PBO            Pacjenci bez psychoterapii: CIT &gt; PBO</p> <p>Wskaźniki remisji (MADRS):            Pacjenci otrzymujący równocześnie psychoterapię: CIP = PBO            Pacjenci bez psychoterapii: CIT &gt; PBO</p>

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Paroksetyna	Emslie i wsp. 2006 [44]	Wiek: 7–17 lat Obserwacja: 8 tyg. N = 206 Grupy: Par – 10–50 mg/dz. PBO	Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): Par = PBO Wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej: Par = PBO Wskaźniki remisji: Par = PBO
	Berard i wsp. 2006 [45]	Wiek: 13–18 lat Obserwacja: 12 tyg. N = 286 Grupy: Par – 20–40 mg/dz. PBO	Redukcja nasilenia depresji (K-SADS-L): Par = PBO Wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej (MADRS): Cała grupa: Par = PBO Osoby w wieku >16 lat: Par > PBO
	Le Noury i wsp. 2015 [46]	Wiek: 12–18 lat Obserwacja: 8 tyg N = 275 Grupy: Par – 20–40 mg/dz. Imi – 200–300 mg/dz. PBO	Redukcja nasilenia depresji (HAM-D): Par = Imi = PBO Redukcja nasilenia depresji (K-SADS-L): Par = Imi = PBO Wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej: Par = Imi = PBO
Sertralina	Wagner i wsp. 2003 [47]	Wiek: 6–17 lat Obserwacja: 10 tyg. Łącznie 2 RCT, wyniki łącznie dla obydwu RCT N = 376 Grupy: Ser – 50–200 mg/dz. PBO	Redukcja nasilenia depresji (CDRS-R): SER > PBO Wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej: SER > PBO

PBO – placebo; Flu – fluoksetyna; Cit – citalopram; Escit – escitalopram; Ser – sertralina; Par – paroksetyna; Ago – agomelatyna; Desw – deswenlafaksyna; Dul – duloksetyna; Vor – vortiooksetyna; Vil – Wilazodon; Imi – imipramina; CGI – Clinical Global Impression; CDRS-R – Children's Depression Rating Scale – Revised; MADRS – Montgomery Asberg Depression Rating Scale; K-SADS-L – Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children; HAM-D – Hamilton Depression Scale

### Podsumowanie

1. Spośród wszystkich SSRI największa ilość danych pochodzących z krótkoterminowych RCT oraz ich metaanaliz wskazuje na skuteczność fluoksetyny u pacjentów

- <18. r.ż. z diagnozą depresji, co nadal czyni ją lekiem pierwszego wyboru w tym wskazaniu.
2. Wyniki metaanaliz nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków co do skuteczności poszczególnych SSRI w leczeniu depresji u dzieci i młodzieży.
  3. Pojedyncze badania kontrolowane placebo wskazują na skuteczność sertraliny, escitalopramu oraz citalopramu w leczeniu depresji pacjentów w wieku <18. r.ż., dlatego warto je rozważyć jako opcje terapeutyczne.
  4. Brak rzetelnych dowodów dotyczących efektywności fluwoksaminy.

### Piśmiennictwo

1. ICD-11. (dostęp: 4.04.2023).
2. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C i wsp. *Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: A network meta-analysis*. Lancet 2016; 388(10047): 881–890. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30385-3.
3. Ostaszewski K, Kucharski M, Stokwiszewski J. *Zaburzenia zdrowia psychicznego u dzieci w wieku 7–17 lat*. W: Moskalewicz J, Wciórka J red. *Kondycja psychiczna mieszkańców Polski. Raport z badań „Kompleksowe badanie stanu zdrowia psychicznego społeczeństwa i jego uwarunkowań – EZOP II”*. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2021. S. 533–642.
4. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/informacje-o-depresji-u-dzieci> (dostęp: 4.04.2023)
5. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R i wsp. *Sertraline versus other antidepressive agents for depression*. Cochrane Database Syst. Rev. 2010; (4): CD006117. doi: 10.1002/14651858.CD006117.pub4.
6. Boaden K, Tomlinson A, Cortese S, Cipriani A. *Antidepressants in children and adolescents: Meta-review of efficacy, tolerability and suicidality in acute treatment*. Front. Psychiatry 2020; 11: 717. doi: 10.3389/fpsy.2020.00717. eCollection 2020.
7. Charakterystyki produktów leczniczych. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 10.04.2023).
8. Dokumentacja produktów leczniczych Agencji Żywności i Leków (FDA). <https://www.access-data.fda.gov/scripts/cder/daf/> (dostęp: 5.04.2023).
9. Dokumentacja leków zarejestrowanych w Unii Europejskiej. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register> (dostęp: 4.04.2023).
10. Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR, Keable H, Ramtekkar U, Ripperger-Suhler J i wsp. *Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2020; 59(10): 1107–1124. doi: 10.1016/j.jaac.2020.05.005. Epub 2020 May 18. PMID: 32439401.
11. Walter HJ, Abright AR, Bukstein OG, Diamond J, Keable H, Ripperger-Suhler J i wsp. *Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with major and persistent depressive disorders*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2023; 62(5): 479–502. doi: 10.1016/j.jaac.2022.10.001. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36273673.
12. Geller D, March J; The AACAP Committee on Quality Issues. *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder*. J.

- Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2012; 51(1): 98–113. doi: 10.1016/j.jaac.2011.09.019. PMID: 22176943.
13. Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, Laraque D, Stein REK; GLAD-PC STEERING GROUP. *Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part II. Treatment and ongoing management*. Pediatrics 2018; 141(3): e20174082. doi: 10.1542/peds.2017-4082. PMID: 29483201.
  14. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN i wsp. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2018; 20(2): 97–170. doi: 10.1111/bdi.12609.
  15. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ i wsp.; CANMAT Depression Work Group. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly*. Can. J. Psychiatry 2016; 61(9): 588–603. doi: 10.1177/0706743716659276. Epub 2016 Aug 2. Erratum in: Can. J. Psychiatry 2017; 62(5): 356.
  16. Couturier J, Isserlin L, Norris M, Spettigue W, Brouwers M, Kimber M i wsp. *Canadian practice guidelines for the treatment of children and adolescents with eating disorders*. J. Eat. Disord. 2020; 8: 4. doi: 10.1186/s40337-020-0277-8.
  17. NICE guideline CG31 (dostęp: 30.03.2023).
  18. NICE guideline NG134 (dostęp: 30.03.2023).
  19. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa DLDC, Denys D, Dilbaz N i wsp. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders*. World J. Biol. Psychiatry 2023; 24(2): 79–117. doi: 10.1080/15622975.2022.2086295.
  20. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa DLDC, Denys D, Dilbaz N i wsp. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD*. World J. Biol. Psychiatry 2023; 24(2): 118–134. doi: 10.1080/15622975.2022.2086296.
  21. Thibaut F, Bradford JM, Briken P, De La Barra F, Häbler F, Cosyns P; WFSBP Task Force on Sexual Disorders. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the treatment of adolescent sexual offenders with paraphilic disorders*. World J. Biol. Psychiatry 2016; 17(1): 2–38. doi: 10.3109/15622975.2015.1085598.
  22. Maniram J, Karrim SBS, Oosthuizen F, Wiafe E. *Pharmacological management of core symptoms and comorbidities of autism spectrum disorder in children and adolescents: A systematic review*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2022; 18: 1629–1644.
  23. Liang SC, Sun CK, Fan HY, Chung W, Tzang RF, Hung KC i wsp. *Therapeutic effects of antidepressants for global improvement and subdomain symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis*. J. Psychiatry Neurosci. 2022; 47(4): E299–E310. doi: 10.1503/jpn.210191.
  24. Yu Y, Chaulagain A, Pedersen SA, Lydersen S, Leventhal BL, Szatmari P i wsp. *Pharmacotherapy of restricted/repetitive behavior in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis*. BMC Psychiatry 2020; 20(1): 121. doi: 10.1186/s12888-020-2477-9.
  25. Eggart V, Cordier S, Hasan A, Wagner E. *Psychotropic drugs for the treatment of non-suicidal self-injury in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2022; 272(8): 1559–1568. doi: 10.1007/s00406-022-01385-w.

26. Maruf AA, Greenslade A, Arnold PD, Bousman C. *Antidepressant pharmacogenetics in children and young adults: A systematic review*. J. Affect. Disord. 2019; 254: 98–108. doi: 10.1016/j.jad.2019.05.025.
27. Feeney A, Hock RS, Fava M, Ortiz JMH, Iovieno N, Papakostas GI. *Antidepressants in children and adolescents with major depressive disorder and the influence of placebo response: A meta-analysis*. J. Affect. Disord. 2022; 305: 55–64.
28. Teng T, Zhang Z, Yin B, Guo T, Wang X, Hu J i wsp. *Effect of antidepressants on functioning and quality of life outcomes in children and adolescents with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis*. Transl. Psychiatry 2022; 12(1): 183.
29. Zhou X, Teng T, Zhang Y, Del Giovane C, Furukawa TA, Weisz JR i wsp. *Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet Psychiatry 2020; 7(7): 581–601.
30. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB i wsp. *New generation antidepressants for depression in children and adolescents: A network meta-analysis*. Cochrane Database Syst. Rev. 2021; 5(5): CD013674. doi: 10.1002/14651858.CD013674.pub2. PMID: 34029378; PMCID: PMC8143444.
31. Findling R, DelBello M P, Zuddas A, Emslie G J, Ettrup A, Petersen M L i wsp. *Vortioxetine for major depressive disorder in adolescents: 12-week randomized, placebo-controlled, fluoxetine-referenced, fixed-dose study*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2022; 61(9): 1106–1118. e2. doi: 10.1016/j.jaac.2022.01.004.
32. Findling RL, McCusker E, Strawn JR. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vilazodone in children and adolescents with major depressive disorder with twenty-six-week open-label follow-up*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2020; 30(6): 355–365.
33. Findling RL, Pagano ME, McNamara NK, Stansbrey RJ, Faber JE, Lingler J i wsp. *The short-term safety and efficacy of fluoxetine in depressed adolescents with alcohol and cannabis use disorders: A pilot randomized placebo-controlled trial*. Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health 2009; 3(1): 11. <https://doi.org/10.1186/1753-2000-3-11>.
34. Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, Emslie GJ i wsp. *A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2014; 24(4): 180–189. doi: 10.1089/cap.2013.0146.
35. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E i wsp. *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.
36. Emslie GJ, John Rush A, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T i wsp. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54(11): 1031–1037.
37. Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, March JS. *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.
38. Weihs KL, Murphy W, Abbas R, Chiles D, England RD, Ramaker S i wsp. *Desvenlafaxine versus placebo in a fluoxetine-referenced study of children and adolescents with major depressive disorder*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2018; 28(1): 36–46.
39. Arango C, Buitelaar JK, Fegert JM, Olivier V, Pénélaud PF, Marx U i wsp.; on behalf of the study investigators. *Safety and efficacy of agomelatine in children and adolescents with major depressive disorder receiving psychosocial counselling: A double-blind, randomised, con-*

- trolled, phase 3 trial in nine countries.* Lancet Psychiatry 2022; 9(2): 113–124. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00390-4.
40. Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A, Tourkodimitris S. *Escitalopram in the treatment of adolescent depression: A randomized placebo-controlled multisite trial.* J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2009; 48(7): 721–729. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181a2b304>.
  41. Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. *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. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000192250.38400.9e>.
  42. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. *A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents.* Am. J. Psychiatry 2004; 161(6): 1079–1083.
  43. von Knorring AL, Olsson GI, Thomsen PH, Lemming OM, Hultén A. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder.* J. Clin. Psychopharmacol. 2006; 26(3): 311–315. doi: 10.1097/01.jcp.0000219051.40632.d5.
  44. Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S, Krulewicz S, Fong R, Carpenter DJ i wsp. *Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial.* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2006; 45(6): 709–719. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000214189.73240.63>.
  45. Berard R, Fong R, Carpenter DJ, Thomason C, Wilkinson C. *An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder.* J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2006; 16(1–2): 59–75. doi: 10.1089/cap.2006.16.59.
  46. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C i wsp. *Restoring Study 329: Efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence.* BMJ 2015; 351: h4320. doi: 10.1136/bmj.h4320.
  47. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS i wsp. *Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: Two randomized controlled trials.* J. Am. Med. Assoc. 2003; 290(8): 1033–1041.

Adres: Małgorzata Janas-Kozik  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieków Rozwojowego  
Centrum Zdrowia Dziecka i Rodziny im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp.z o.o  
e-mail: janaskozik@gmail.com

Otrzymano: 4.07.2023

Zrecenzowano: 2.08.2023

Otrzymano po poprawie: 9.08.2023

Przyjęto do druku: 22.08.2023