

**Miejsce selektywnych inhibitorów zwrotnego
wychwytu serotoniny (SSRI) w leczeniu
zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży.
Rekomendacje Zarządu Głównego
Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.
Cz. II. Właściwości farmakologiczne
i bezpieczeństwo stosowania**

**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 2. Pharmacological properties and safety of use**

Małgorzata Janas-Kozik^{1,2}, Agnieszka Słopień³,
Barbara Remberk⁴, Marcin Siwek⁵

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieków Rozwojowego

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

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

⁴ Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Klinika Psychiatrii Młodzieży

⁵ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Katedra Psychiatrii,
Zakład Zaburzeń Afektywnych

Summary

Antidepressants are generally effective and well tolerated by children, but unfortunately 31% to 48% will not respond and up to 25% of children treated with antidepressants experience physical, emotional or behavioral adverse reactions to the drug that may lead to discontinuation of treatment or require an alternative treatment. The aim of the study was to review studies evaluating the pharmacodynamic properties of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

and their safety. A different pharmacodynamic profile causes that SSRIs are characterized by a different risk of some side effects in the patient (considered common for SSRIs) and they differ in the degree of adjustment to the clinical picture of depression and co-occurring psychopathology, as well as preferences characteristic of a particular patient. SSRIs in patients <18 years of age sometimes have different pharmacokinetic parameters compared to in adults, which has a significant impact on their effectiveness and tolerance. This is related, among others, to the fact that the activity of CYP450 isoenzymes, regardless of the action of inhibitors and inducers, evolves with the patient's age and – in the case of CYP2D6, 2C9 and 2B6 – depends on genetic polymorphisms. The concentration of fluoxetine, fluvoxamine or paroxetine is about two times higher in children compared to adolescents and adults, which should be taken into account at the stage of both drug introduction and setting target doses. The T_{1/2} of paroxetine and sertraline at a dose of 50 mg/day (but not at higher doses) is significantly shorter in patients <18 years of age than in adults; therefore, in cases of non-optimal efficacy or the appearance of withdrawal symptoms during the day, use of them in divided doses, twice a day should be considered.

In the event of significant problems with the selection of the drug and/or dose of the drug due to unsatisfactory efficacy and/or tolerance in a patient <18 years of age, examination of the dominant polymorphism for the metabolism of a given isoenzyme may be very important. This applies in particular to CYP2C19 in the case of escitalopram treatment, and to a lesser extent during treatment with sertraline, and CYP2D6 in the case of fluoxetine or paroxetine. SSRIs are generally well tolerated in patients less than 18 years of age and the majority of adverse reactions (TEAEs) during treatment are mild or moderate. In most RCTs evaluating the efficacy of SSRIs in depression in patients <18 years of age, rates of suicidal ideation or the occurrence of suicidal ideation during follow-up are comparable to placebo, suicide attempts are rare, and isolated cases occur in both the active treatment groups and the placebo arm.

There was no statistically significant increased risk for antidepressants (including all SSRIs) or psychotherapy or combinations of antidepressants with psychotherapy (except venlafaxine). Only venlafaxine therapy was associated with an increased risk of suicidal behavior and/or ideation in short-term therapy compared to placebo.

Słowa kluczowe: psychiatria dzieci i młodzieży, depresja, SSRI – właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo ich stosowania

Key words: child and adolescent psychiatry, depression, SSRIs – pharmacokinetics and safety of their use

Wprowadzenie

Leki przeciwdepresyjne są jedną z możliwych strategii interwencji w wypadku wielu schorzeń psychicznych zarówno u dorosłych, jak i u młodzieży. Chociaż leki przeciwdepresyjne są na ogół skuteczne i dobrze tolerowane przez dzieci, od 31% do 48% na takie leczenie nie zareaguje, a do 25% dzieci leczonych lekami przeciwdepresyjnymi doświadczą fizycznych, emocjonalnych lub behawioralnych niepożądanych reakcji na lek, które mogą prowadzić do jego odstawienia lub konieczności wdrożenia leczenia alternatywnego. Co więcej, dowody z populacji dorosłych sugerują, że informacje farmakogenetyczne mogą pomóc w identyfikacji osób najbardziej narażonych na słabą odpowiedź lub działania niepożądane leku, ale baza dowodów w populacjach pediatrycznych jest mniej jasna [1]. W prezentowanej pracy dokonano przeglądu badań oceniających właściwości farmakodynamiczne selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), jak i bezpieczeństwo ich stosowania.

Właściwości farmakodynamiczne SSRI

Zdolność do blokady wychwyty zwrotnego serotoniny jest w zasadzie jedynym elementem wspólnym SSRI, poza tym leki te wykazują więcej różnic farmakodynamicznych niż podobieństw. Fakt występowania w wypadku każdego z przedstawicieli grupy SSRI odmiennego profilu farmakodynamicznego powoduje, że leki te będą odznaczały się odmiennym ryzykiem wystąpienia u danego pacjenta niektórych działań niepożądanych (uznawanych za częste dla SSRI), a przede wszystkim będą różniły się stopniem dopasowania do obrazu klinicznego depresji i współwystępującej psychopatologii oraz preferencji charakterystycznych dla określonego pacjenta (tab. 1) [2, 3].

Tabela 1. Właściwości farmakodynamiczne SSRI i wynikające z tego implikacje terapeutyczne [2–5]

	Lek z grupy SSRI				
	Citalopram/ escitalopram	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna	Fluwoksamina
Dodatkowe, inne niż blokada SERT, mechanizmy działania	Słaba blokada receptorów H_1 (dotyczy citalopramu i wynika z aktywności R-citalopramu)	Blokada transportera dopaminy Wiązanie z receptorami σ_1	Antagonizm wobec receptorów cholinergicznyc M_1 Słaba blokada transportera noradrenaliny Blokada syntazy NO Blokada receptorów H_1 Agonizm 5HT2a i 2b	Słaba blokada transportera noradrenaliny Antagonizm wobec receptora 5HT _{2C} Norfluoksetyna – działanie noradrenergiczne	Wiązanie z receptorami σ_1
Efekty dodatkowych mechanizmów	Jedynie „czyste” SSRI Citalopram – dodatkowe działanie uspokajające	Działanie dopaminergiczne Potencjał aktywizujący Mniejsze ryzyko hiperPRL? Potencjał propoznawczy? Mniejsza anhedonia? Większe ryzyko biegunek/luźnych stolców? Wiązane z receptorami Sigma Dodatkowy mechanizm przeciwlękowy?	↑niepożądanych ośrodkowych lub obwodowych efektów antycholinergicznyc ↑zaburzeń seksualnych Zwiększone ryzyko wzrostu m.c. Dodatkowe działanie przeciwlękowe i uspokajające	Potencjał aktywizujący oraz lękotwórczy norfluoksetyny	Sigma – dodatkowy mechanizm przeciwlękowy?

Właściwości farmakokinetyczne SSRI a ryzyko interakcji lekowych u dzieci i młodzieży

Wszystkie leki z grupy SSRI odznaczają się ekstensywnym metabolizmem wątrobowym oraz istotną, ale bardzo zróżnicowaną, zdolnością do blokowania izoenzymów CYP450, co przekłada się na odmienne dla określonego przedstawiciela SSRI ryzyko interakcji (tab. 2).

Tabela 2. SSRI – ich metabolizm wątrobowy oraz ryzyko wpływu na metabolizm innych leków przez hamowanie CYP450 [3–6]

Lek z grupy SSRI	Blokada CYP450 przez SSRI						SSRI jako substrat dla CYP450 lub innych szlaków metabolizmu
	3A4	2D6	1A2	2B6	2C19	2C9	
Citalopram	+	+	+	0	+	0	2C19* > 3A4/2D6
Escitalopram	0	+	0	0	0	0	2C19* > 3A4/2D6
Fluoksetyna	++	+++	+	0	++	++	2D6* > 3A4/3A5, 2C9/2C19, 2B6/1A2
Fluwoksamina	++	+	+++	+	++	++	2D6* > 1A2/3A4
Paroksetyna	+	+++	+	+	+	+	2D6* > 3A4/1A2/2C19
Sertralina	+	+	+	+	++	+	2C19* > 2D6 = 3A4 = 2C9 = 2B6*

0 – brak działania; + najsłabsze hamowanie; ++ umiarkowane hamowanie; +++ najsilniejsze hamowanie; * aktywność izoenzymu zmienna w zależności od polimorfizmu genetycznego, w związku z którym w populacji można wydzielić podgrupy metabolizerów: normalnych, pośrednich, szybkich, ultraszybkich oraz wolnych. Im wolniejsza jest aktywność danego izoenzymu, tym większe będzie ryzyko pojawienia się działań niepożądanych oraz interakcji leków metabolizowanych przez ten izoenzym, ale też tym mniejsza dawka leku będzie potrzebna zarówno do wywołania istotnego efektu klinicznego, jak i działania niepożądanego. Z drugiej strony osoby z grupy szybkich, a zwłaszcza ultraszybkich metabolizerów w zakresie określonego izoenzymu będą obciążone najmniejszym ryzykiem interakcji, będą wymagały do uzyskania efektu klinicznego znacząco większych dawek oraz będą doświadczały istotnie mniej działań niepożądanych w wypadku stosowania leków metabolizowanych przez ten izoenzym.

Należy pamiętać, że leki przeciwdepresyjne (LPD) i inne substancje hamujące aktywność poszczególnych izoenzymów CYP450 lub też konkurujące o dany izoenzym ze względu na intensywne jego wykorzystanie w procesie obróbki metabolicznej będą przyczyniały się do wzrostu stężenia we krwi leków metabolizowanych przez te izoenzymy, co może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych (w tym nietypowych i rzadkich), a nawet do wystąpienia powikłań i efektu toksycznego [3, 7]. Z praktycznego punktu widzenia na szczególną uwagę w tym aspekcie zasługuje zdolność paroksetyny, fluoksetyny oraz wyższych dawek sertraliny do blokady CYP2D6, silna blokada CYP1A2 przez fluwoksaminę oraz zdolność fluoksetyny, fluwoksaminy, a w mniejszym stopniu sertraliny i citalopramu lub escitalopramu do hamowania aktywności CYP2C19 oraz CYP3A4 [3, 6].

Właściwości te powinny zostać uwzględnione m.in. w planowanym łączeniu wymienionych leków z lekami przeciwpsychotycznymi (LPP), których klirens, a co za tym idzie – tolerancja mogą ulec znaczącemu obniżeniu. Aby uniknąć tego zjawiska, konieczna jest redukcja dawki LPP lub też wybór innej cząsteczki. Przykładowo CYP3A4 oraz 2D6 odgrywają kluczową rolę w metabolizmie aripiprazolu, rysperydonu czy karpiprazyny, metabolizm klozapiny i olanzapiny w znacznej mierze zachodzi przy udziale CYP1A2, a w mniejszym stopniu 2D6, natomiast metabolizm kwetiapiny lub lurazydonu zachodzi prawie wyłącznie przy udziale CYP3A4/5 [6].

W wypadku omawianej w artykule grupy wiekowej szczególnej uwagi wymaga również ryzyko interakcji pomiędzy SSRI a kannabinoidami roślinnymi. Zarówno marihuana, jak i pochodzące od niej THC (tetrahydrokannabinol) i CBD (kannabidiol) odznaczają się zdolnością do istotnej klinicznie blokady CYP450, 2D6, 3A4, 2C19, 1A2, 2B6, 2C9, natomiast CBG (kannabigerol) hamuje aktywność 2C9 i 3A4 [4, 8]. Z dotychczasowych analiz dotyczących adolescentów wynika, że łączenie sertraliny, citalopramu czy escitalopramu z THC i/lub CBD zwiększa stężenie maksymalne leku we krwi (C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC) wymienionych leków oraz zwiększa ryzyko takich działań niepożądanych, jak kaszel, biegunka, objawy grypopodobne, męczliwość i zawroty głowy [9, 10]. Na tolerancję SSRI negatywny wpływ może mieć również doustna antykoncepcja. Zarówno progesteron, jak i etynyloestradiol mogą hamować CYP2C19 oraz odznaczać się słabą indukcją 3A4. Warto też pamiętać o zwiększonym ryzyku interakcji przy łączeniu SSRI z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, co przekładać się będzie nie tylko na zwiększone ryzyko krwawień, ale także – w wypadku zastosowania ibuprofenu, diklofenaku czy celekoksybu – na ryzyko pojawienia się szeregu innych działań niepożądanych wynikających z interakcji farmakokinetycznych. Ibuprofen jest substratem dla CYP450, 2C9 i 2C19, diklofenak jest substratem 2C9, 2C19, 3A4, 1A2, 2B6 oraz inhibitorem CYP 3A4, a celekoksyb w znaczącym stopniu hamuje aktywność CYP2D6.

Na uwagę zasługuje ponadto ryzyko interakcji SSRI z inhibitorami pompy protonowej (PPI). Ze względu na to, że omeprazol, esomeprazol, rabeprazol i lanzoprazol wykazują znaczącą zdolność do modyfikacji aktywności CYP450, 3A4, 2D6, 2C, 1A2, w razie konieczności zastosowania PPI przy równoczesnej terapii SSRI jako leki pierwszego wyboru należy rozważyć pantoprazol lub dekslanzoprazol [4–6]. W kontekście interakcji SSRI należy też pamiętać, że induktory enzymatyczne mogą powodować – na skutek wzrostu aktywności poszczególnych izoenzymów CYP450 – znaczny spadek poziomu leku przeciwdepresyjnego metabolizowanego przez dany izoenzym, czego efektem może być osłabienie efektu terapeutycznego, a nawet jego utrata [7]. Nie mniej istotne jest też ryzyko wynikające ze stosowania niektórych leków przeciwpadaczkowych, będących silnymi induktorami CYP, takich jak: karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina czy cenobamat [4–6].

Wiek pacjenta i polimorfizmy genetyczne jako czynnik wpływający na tolerancję i efektywność SSRI u dzieci i młodzieży

SSRI u pacjentów < 18. r.ż. odznaczają się niekiedy odmiennością parametrów farmakokinetycznych w porównaniu z osobami dorosłymi, co ma istotny wpływ na skuteczność i tolerancję SSRI (tab. 3). Ma to związek między innymi z tym, że aktywność izoenzymów CYP450, niezależnie od działania inhibitorów oraz induktorów, ewoluuje wraz z wiekiem pacjenta (tab. 4) oraz – w wypadku CYP2D6, 2C9 i 2B6 – zależy od polimorfizmów genetycznych [11–13]. Przy zastosowaniu tych samych dawek stężenie fluoksetyny, fluwoksaminy czy paroksetyny jest około 2 razy większe u dzieci w porównaniu z młodzieżą i dorosłymi, co powinno zostać uwzględnione na etapie zarówno wprowadzania leku, jak i ustalania dawek docelowych [14–18]. T_{1/2} paroksetyny oraz sertraliny stosowanej w dawce 50 mg/dz. (ale nie przy dawkach wyższych) są znacząco krótsze u pacjentów < 18. r.ż. niż u dorosłych, a ponieważ wynoszą poniżej 20 godzin, należy w tych przypadkach rozważyć stosowanie ich dwa razy dziennie w dawkach podzielonych w celu utrzymania stężenia terapeutycznego leku w ciągu doby oraz uniknięcia pojawienia się w ciągu dnia objawów z odstawienia (tab. 4) [16, 19].

Tabela 3. Najważniejsze parametry farmakokinetyczne SSRI, z uwzględnieniem odmienności dotyczących osób < 18. r.ż. [4, 5, 14–20, 22–25]

Lek	T _{max} *	T _{1/2} leku głównego i aktywnych metabolitów**	C _{max} i/lub średnie stężenie we krwi
Citalopram	3	36 Metabolity o dyskusyjnej/malej aktywności klinicznej: demethylcitalopram didemethylcitalopram	Brak wystarczających porównań poszczególnych grup wiekowych. Zależności prawdopodobnie analogiczne do obserwowanych w wypadku escitalopramu
Escitalopram	4	27–32 Dzieci i młodzież, w zależności od polimorfizmu genetycznego: NM – 23,02 h PM – 57,55 h IM – 35,97 h RM – 16,93 h# UM – 12,51 h#	Badania u pacjentów <18. r.ż. Stężenia leku we krwi w zależności od polimorfizmu CYP2C19: PM – 217% NM IM – 144% NM RM – 80% NM UM – 65% NM AUC/C _{max} w zależności od polimorfizmu CYP2C19: RM/UM < IM/PM

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Fluoksetyna	6–8	4–6 dni Kinetyka nieliniowa we wszystkich grupach wiekowych Aktywny metabolit: Norfluoksetyna – 4–16 dni	C_{max}/AUC : Dz (2x) > M = D Badania u pacjentów <18. r.ż. Współczynnik [FLU/(s)-nor-FLU]: EM = 2 x UM IM = 3 x UM PM = 5 x UM Negatywnie skorelowany z aktywnością CYP2D6
Fluwoksamina	3–8	17–22 Kinetyka nieliniowa	C_{max}/AUC : Dz (1,7–2,7x) > M = D
Paroksetyna	4–6	21–24 Kinetyka nieliniowa Dzieci i młodzież: 11,1 ± 5,2# Kinetyka nieliniowa	C_{max}/AUC : Dz > M = D Badania u pacjentów <18. r.ż.: Korelacja pomiędzy klirenssem leku a aktywnością CYP2D6 wynikająca z polimorfizmu AUC/C_{max} w zależności od polimorfizmu CYP2D6: RM/UM/IM/ < PM
Sertralina	4,5–8,5	Dorośli: 22–36 Kinetyka liniowa wykazana przy pojedynczym podaniu Młodzież: Podanie pojedyncze – 26,7 ± 5,2 Stan stacjonarny przy dawce 50 mg/dz. – 15,3 ± 3,5# Stan stacjonarny przy dawce 100–150 mg/dz. – 20,4 ± 3,4 Stan stacjonarny przy dawce 200 mg – wartości porównywalne do dorosłych (średnio 27–28 h) Kinetyka nieliniowa lub liniowa (w zależności od badań) Dzieci i młodzież, w zależności od polimorfizmu genetycznego NM – 22,13 h PM – 31,84 h IM – 26,08 h RM – 20,15 h UM – 19,22 h	C_{max}/AUC : Dz = M = D Badania u pacjentów <18. r.ż.: Stężenia leku we krwi w zależności od polimorfizmu CYP2C19: PM = 134% NM IM = 114% NM RM = 78% NM UM = 75% NM AUC/C_{max} w zależności od polimorfizmu CYP2C19: RM/UM < IM/PM

* T_{max} – czas, po którym obserwujemy maksymalne stężenie leku we krwi od momentu podania. W miarę narastania stężenia aż do osiągnięcia T_{max} możliwe jest narastanie doraźnych/krótkotrwałych,

pożądanych i niepożądanych efektów klinicznych leku, osiągających swoją kulminację w okolicy T_{max} , a potem stopniowo ulegających osłabieniu. Znajomość T_{max} pozwala na ocenę, w jakim stopniu obserwowane przez pacjenta korzystne (np. uspokojenie, aktywizacja, ułatwienie zasypiania) lub niekorzystne efekty (np. sedacja, zawroty głowy, niepokój) mogą mieć prawdopodobny związek z podaniem leku; NM – normalny metabolizer; PM – wolny metabolizer; IM – pośredni metabolizer; RM – szybki metabolizer; UM – ultraszybki metabolizer;

** $T_{1/2}$ – to czas, w którym stężenie leku we krwi zmniejszy się do połowy wartości wyjściowej, po zakończeniu faz wchłaniania i dystrybucji; pozwala na oszacowanie, po jakim czasie dojdzie do istotnej eliminacji leku z organizmu w wypadku zaprzestania jego podawania (z reguły następuje to po upływie $5-7x T_{1/2}$) i ma znaczenie w sytuacji pojawienia się działań niepożądanych/powikłań i oczekiwania na ich ustanie, a także przy planowaniu wprowadzenia innego preparatu (wielominowanie ryzyka interakcji z odstawianym LPD). Co ważne – w wypadku istnienia aktywnych metabolitów niektóre pożądane i niepożądane efekty kliniczne leku będą utrzymywać się dłużej o wielokrotność $T_{1/2}$ ($5-7x$) metabolitu – od momentu zaprzestania podawania leku. $T_{1/2}$ wskazuje również, po jakim czasie lek przy podawaniu regularnym osiągnie stan stacjonarny. Większość SSRI osiąga stabilne stężenie po mniej więcej 7–14 dniach, w wypadku fluoksetyny zaś – w związku z bardzo długim $T_{1/2}$ – dzieje się to dopiero po 3–4 tygodniach. C_{max} – stężenie maksymalne leku we krwi; AUC – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie – odzwierciedla ilość leku, jaka dostaje się do krwiobiegu po podaniu; # – należy rozważyć podawanie 2 razy na dobę

Tabela 4. Aktywność wybranych izoenzymów CYP450 a wiek pacjenta poniżej 18. r.ż. [11–13]

Izoenzym	Wzorzec rozwojowy
2D6	<p>Życie płodowe – minimalna aktywność lub brak</p> <p>Do 1. tyg. życia – początek aktywności</p> <p>Do 1. miesiąca życia – 20% aktywności osób dorosłych</p> <p>3.–5. r.ż. – aktywność zbliżona do dorosłych</p>
2C9	<p>Życie płodowe – brak</p> <p>Do 1. miesiąca życia – początek aktywności</p> <p>Do 6. miesiąca życia – aktywność porównywalna do dorosłych</p> <p>Okres dziecięcy – aktywność wyższa niż u dorosłych (!), ulegająca stopniowej normalizacji po okresie pokwitania</p>
2C19	<p>Okres poporodowy – aktywność na poziomie 30% osób dorosłych</p> <p>Do 10. r.ż. – poziom nieco niższy niż u osób dorosłych lub porównywalny do dorosłych</p> <p>10.–18. r.ż. – powolne narastanie do poziomu porównywalnego do osób dorosłych</p>
1A2	<p>Życie płodowe – brak</p> <p>Do 4. miesiąca życia – aktywność porównywalna do dorosłych</p> <p>1.–2. rok życia – aktywność wyższa niż u dorosłych (!), ulegająca stopniowej normalizacji po okresie pokwitania</p>
3A4	<p>Życie płodowe – minimalna aktywność lub brak</p> <p>Do 1. miesiąca życia – 30–40% aktywności osób dorosłych</p> <p>Do 6. miesiąca życia – aktywność porównywalna do dorosłych</p> <p>1.–4. rok życia – aktywność wyższa niż u dorosłych (!), ulegająca stopniowej normalizacji po okresie pokwitania</p>

Badania przeprowadzone u adolescentów sugerują ponadto, że w tej grupie wiekowej stosowanie sertraliny w dawce dobowej 50 mg ze względu na szybszy metabolizm leku może być niewystarczające i wiązać się potencjalnie ze słabszym efektem w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu z leczonymi taką samą dawką osobami dorosłymi. Wykazano bowiem, że wychwyt zwrotny serotoniny w płytkach krwi, stanowiący odzwierciedlenie tego zjawiska w ośrodkowym układzie nerwowym, po około 2 tygodniach podawania sertraliny w dawce 50 mg/dobę został zahamowany u adolescentów o $61\% \pm 15\%$, co stanowi wynik słabszy niż w starszych grupach wiekowych i sugeruje potencjalną konieczność stosowania dawek > 50 mg/dz. w celu uzyskania odpowiedzi na leczenie [19].

W razie istotnych problemów z doborem leku i/lub dawki leku w związku z niezadowalającą skutecznością i/lub tolerancją u pacjenta < 18 . r.ż. bardzo duże znaczenie może mieć zbadanie polimorfizmu dominującego dla metabolizmu danego leku izoenzymu [11]. Wykazano, że u młodocianych pacjentów z szybką lub ultraszybką aktywnością CYP2C19 $T_{1/2}$ escitalopramu jest mniejszy niż 20 h, poza tym stężenia leku we krwi przy zastosowaniu tej samej dawki są znacząco mniejsze niż u pośrednich lub wolnych metabolizerów. I tak wolni metabolizerzy potrzebowali dawki 10 mg, a szybcy metabolizerzy potrzebowali dawki 30 mg, aby osiągnąć stężenie escitalopramu ekwiwalentne do tego, które obserwowano przy stosowaniu dawki 20 mg u normalnych metabolizerów [20]. Powyższe dane mogą stanowić – w wypadku nieoptymalnej reakcji na leczenie – wskazanie do stosowania escitalopramu w dawkach podzielonych dwa razy dziennie oraz łącznych dawkach większych u pacjentów szybko metabolizujących. Z drugiej strony wolni metabolizerzy mogą wymagać mniejszych dawek niż wstępnie założone przez klinicystę i doświadczać większego ryzyka działań niepożądanych. Przykładowo populacyjne badanie kohortowe 17 297 osób urodzonych w latach 1981–2005 z rozpoznaniem depresji w latach 1996–2012 prowadzone z wykorzystaniem danych genotypowych polimorfizmu pojedynczego nukleotydu wykazało, że u dzieci i młodzieży ze statusem wolnych metabolizerów CYP2C19, u których stosowany był (es)citalopram, występowało zwiększone ryzyko zamiany leczenia przeciwdepresyjnego oraz próby samobójczej czy samookaleczenia [21].

W wypadku sertraliny obserwowano analogiczne różnice parametrów farmakokinetycznych w zależności od aktywności CYP2C19. Były one jednak niewielkie, dlatego raczej nie wymagają korekty w zakresie dawkowania leku i nie przekładają się istotnie na tolerancję sertraliny. Stężenie sertraliny u pacjentów najszybciej metabolizujących było około 25% mniejsze, a u wolno metabolizujących około 35% wyższe niż u normalnych metabolizerów [20]. We wspomnianym wyżej badaniu kohortowym młodzi dorośli ze statusem wolnych metabolizerów CYP2C19, u których stosowano sertraline, mieli zwiększone ryzyko zamiany leku na inny. Zależności takiej nie stwierdzono dla subpopulacji dzieci i młodzieży [21].

W wypadku fluoksetyny i paroksetyny obserwowano odwrotną korelację między aktywnością CYP2D6 a stężeniem leku, co w uzasadnionych przypadkach może oznaczać konieczność korekty dawkowania [15, 16, 22, 23]. Nie ma natomiast w omawianym aspekcie rzetelnych danych dotyczących fluoksaminy lub citalopramu (tab. 3).

Działania niepożądane SSRI u dzieci i młodzieży

Leki z grupy SSRI są na ogół dobrze tolerowane u pacjentów < 18. r.ż., a większość działań niepożądanych (TEAE) w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne lub umiarkowane. Na podstawie analizy poszczególnych randomizowanych badań klinicznych z kontrolą placebo (RCT) można stwierdzić, że odsetki pacjentów zgłaszających co najmniej 1 TEAE po SSRI są porównywalne do grup placebo lub numerycznie (ale nieistotnie statystycznie) większe niż w grupach placebo. Podobna sytuacja w większości pojedynczych RCT dotyczy wskaźników przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych (tab. 5) [26–37]. Potwierdzają to również metaanalizy. W najnowszej z nich, przeprowadzonej przez Zhou i wsp. [38], uwzględniającej nie tylko leki przeciwdepresyjne, ale też psychoterapię oraz jej kombinację z lekami przeciwdepresyjnymi, jedynie terapia imipraminą wiązała się z istotnie większym od placebo ryzykiem przerwania leczenia z dowolnej przyczyny. W wypadku każdego z SSRI (podobnie jak w wypadku innych analizowanych aktywnych metod leczenia) ryzyko to było porównywalne do placebo. Podobnie jak u dorosłych dynamika, umiejscowienie w czasie terapii i nasilenie poszczególnych działań niepożądanych są zróżnicowane. Bezsenność, żywe, męczące sny, niepokój, nudności, bóle brzucha, senność i męczliwość oraz suchość w ustach pojawiają się głównie na początku leczenia i mają tendencję do redukcji nasilenia lub ustępowania w ciągu pierwszych 12 tygodni terapii. Z kolei potliwość, zaparcia, biegunka, wzdęcia czy zaburzenia seksualne mają najczęściej charakter uporczywy, bez wyraźnej tendencji do zmian w czasie [39].

Poszczególne leki z grupy SSRI mają odmienny wpływ na masę ciała pacjentów < 18. r.ż. W badaniu, jakie przeprowadzili Calarge i wsp. [40], somatycznie zdrowi 15–20-latkowie ($n = 264$) z diagnozą depresji lub lęku uogólnionego, którzy nie przyjmowali do tej pory SSRI lub w ciągu miesiąca od rozpoczęcia SSRI byli obserwowani prospektywnie przez okres $1,51 \pm 0,76$ roku. Terapia citalopramem i escitalopramem były najsilniej związane ze wzrostem wszystkich pomiarów składu ciała, w tym masy tłuszczu trzewnego. Słabszy związek wykazano dla terapii fluoksetyną, podczas gdy terapia sertralina nie różniła się w odniesieniu do tego parametru od leczenia bez SSRI. Ze względu na zbyt małą liczebność podgrupy autorzy pominęli w analizach statystycznych paroksetynę, jednak inne badania wskazują, że obok citalopramu i escitalopramu wiąże się ona z najwyższym ryzykiem wzrostu masy ciała u pacjentów < 18. r.ż. leczonych SSRI lub SNRI [41]. W pojedynczych krótkoterminowych RCT obserwowano nieznaczny spadek masy ciała w ciągu kilku tygodni leczenia fluoksetyną lub sertralina [42]. Ryzyko wzrostu masy ciała w przebiegu terapii citalopramem lub escitalopramem jest zależne od polimorfizmu CYP2C19 i jest największe u pacjentów wolniej metabolizujących wymienione leki [43].

SSRI a ryzyko samobójcze

Szczególnie dużo uwagi poświęca się informacji, że stosowanie leków z grupy SSRI (ale nie tylko) u dzieci i młodzieży wiąże się z nasileniem myśli i zachowań samobójczych. Agencja Żywności i Leków od 2004 roku umieszcza w informacjach

o lekach przeciwdepresyjnych szczególne ostrzeżenie (*Black Box Warning*) dotyczące ryzyka samobójstwa. Wzrost zachowań samobójczych nie oznaczał jednak wzrostu samobójstw dokonanych [44]. Co więcej, w związku z ostrzeżeniami w kolejnych latach obserwowano w niektórych krajach zmniejszenie ilości przepisywanych leków przeciwdepresyjnych [45] i to zjawisko pokrywało się w czasie ze wzrostem liczby samobójstw.

W większości RCT oceniających skuteczność SSRI w leczeniu depresji u pacjentów < 18. r.ż. wskaźniki nasilenia lub wystąpienia myśli samobójczych w trakcie obserwacji są porównywalne do placebo, próby samobójcze są zjawiskiem rzadkim, a pojedyncze przypadki występują tak w grupach aktywnego leczenia, jak i w ramieniu placebo (tab. 4) [26–37]. W cytowanej wyżej metaanalizie badań typu RCT przeprowadzonej przez Zhou i wsp. [38] jedynie terapia wenlafaksyną łączyła się ze zwiększonym w porównaniu z placebo ryzykiem wystąpienia zachowań i/lub ideacji samobójczych w terapii krótkoterminowej. Nie wykazano natomiast istotnie statystycznie zwiększonego ryzyka dla innych LPD (w tym wszystkich SSRI) lub psychoterapii czy też kombinacji LPD z psychoterapią.

Z kolei z przeglądu bazy Cochrane dotyczącego RCT [46] wynika, że istnieją dowody o niskiej pewności, że escitalopram może „przynajmniej nieznacznie” zmniejszać ryzyko zachowań lub ideacji samobójczych w porównaniu z placebo. Również dowody o niskiej pewności wskazują, że fluoksetyna, paroksetyna czy sertralina oraz wenlafaksyna mogą „przynajmniej nieznacznie” w porównaniu z placebo zwiększać ryzyko ideacji lub zachowań samobójczych. Analizy te nie dotyczą ryzyka samobójstw dokonanych. Nieco inaczej przedstawiają się analizy badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych (a więc bez kontroli placebo oraz często bez poprawki lub identyfikacji wielu czynników modyfikujących wyniki analizy), czego przykładem jest praca Li i wsp. [47], którzy wykazali, że ekspozycja na leki przeciwdepresyjne znacząco zwiększała ryzyko samobójstwa i prób samobójczych w zestawieniu z brakiem stosowania leków przeciwdepresyjnych wśród dzieci i młodzieży. W analizie podgrup ryzyko prób samobójczych podczas przyjmowania leków przeciwdepresyjnych ogólnie oraz podczas przyjmowania SSRI było istotnie zwiększone, natomiast całkowite ryzyko samobójcze dla leków przeciwdepresyjnych ogólnie i dla SSRI nie było istotne statystycznie. Ponadto ryzyko samobójstwa i próby samobójczej przy używaniu SSRI oraz innych leków przeciwdepresyjnych było podobne. Należy pamiętać, że analiza danych kohortowych i kliniczno-kontrolnych jest zawsze obarczona istotnymi ograniczeniami. Po pierwsze, autorzy nie analizowali związku czasowego między przepisaniem leków a ryzykiem samobójstwa, ponieważ brakowało na ten temat wiarygodnych danych. Po drugie, nie mieli możliwości uwzględniania w analizach wielu wyjściowych różnic między pacjentami i czynników zakłócających.

Leki z grupy SSRI charakteryzują się zróżnicowanym stopniem bezpieczeństwa i profilem przeciwwskazań w chorobach somatycznych. W tabeli 5 zaprezentowano sugerowane bezpieczeństwo SSRI w wybranych stanach klinicznych u pacjentów < 18. r.ż. Należy jednak podkreślić, że z powodu niewystarczającej ilości danych sugestie te w dużej mierze opierają się na ekstrapolacji danych i rekomendacji dotyczących pacjentów dorosłych.

Tabela 4. Działania i zdarzenia niepożądane obserwowane w RCT, w których stosowano leki z grupy SSRI [26–37]

Autor	Opis badania	Wyniki tolerancji
Fluoksetyna		
Findling i wsp. 2022 [26]	<p>Wiek: 12–17 lat Obserwacja: 8 tyg. RCT N = 784 Grupy: Flu – 20 mg/dz. Vor – 10 mg/dz. Vor – 20 mg/dz. PBO</p>	<p>TEAE: PBO – 40,9% Vor – 10 mg – 46,9% Vor – 20 mg – 59% Flu – 49,0%</p> <p>SAE: PBO – 0,6% Vor – 10 mg – 4,3% Vor – 20 mg – 4,3% Flu – 2,0%</p> <p>Dyskontynuacja leczenia z powodu TEAE: Vor = Flu = PBO Najczęściej obserwowane TEAE w grupie Flu, w kolejności malejącego rozpowszechnienia (od 6,5% do 3,9%) nudności/bóle głowy/zapalenie śluzówki GDO wymioty biegunka zawroty głowy</p> <p>Wystąpienie myśli samobójczych prowadzące do dyskontynuacji leczenia: PBO – 0,0% Vor – 10 mg – 0,7% Vor – 20 mg – 1,9% Flu – 1,3%</p> <p>Działania niepożądane związane z ideacjami samobójczymi (myśli samobójcze, próba samobójcza): Vor – 10 mg – 1,4% Flu – 3,9%</p>

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Findling i wsp. 2020 [27]	<p>Wiek: 7–17 lat Obserwacja: 8 tyg. RCT N = 473 Grupy: Flu – 20 mg/dz. Vil – 15–30 mg/dz. PBO</p>	<p>TEAE: PBO – 50,0% Flu – 49,5% Vil – 67,4% SAE: PBO – 0,5% Flu – 5,2% (nasilenie depresji, halucynacje, przedawkowanie, myśli samobójcze) Vil – 0,0% Dyskontynuacja z powodu działań niepożądanych: PBO – 1,6% Flu – 6,2% Vil – 4,8% Najczęściej obserwowane TEAE w grupie Flu, w kolejności malejącego rozpowszechnienia (od 10,3% do 4,1%): bóle głowy bezsenność/hudności infekcja GDO/myśli samobójcze objawy żołądkowo-jelitowe (wymioty, bóle brzucha) zapalenie śluzówki GDO Wystąpienie myśli samobójczych w trakcie obserwacji: PBO – 13,4% Flu – 14,4% Vil – 8,0% Próby samobójcze w trakcie obserwacji: PBO – 4,3% Flu – 2,1% Vil – 2,7%</p>
Atkinson i wsp. 2014 [28]	<p>Wiek: 12–17 lat Obserwacja: 10 tyg. N = 337 Grupy: Flu – 20–40 mg/dz. Dul – 60–120 mg/dz. PBO</p>	<p>TEAE: Dul – 59,8% Flu – 62,4% PBO – 66,0% Przerwanie leczenia z powodu TEAE: Dul = Flu = PBO Wskaźnik SAE: Dul = Flu = PBO Nasilenie myśli samobójczych w trakcie obserwacji: Dul – 7,1% Flu – 8,0% PBO – 6,8% Próby samobójcze: 1 osoba w całej grupie badanej (leczona Flu)</p>

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Emslie i wsp. 2002 [29]	Dzieci: n = 122 Adoleścenci: n = 97 Obserwacja: 8 tyg. Grupy: Flu – 20 mg/dz. PBO	Ogólna częstość działań niepożądanych: FLU = PBO Bóle głowy: Flu > PBO Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych: FLU = PBO
Emslie i wsp. 2014 [30]	Wiek: 7–17 lat Obserwacja: 10 tyg. N = 463 Grupy: Flu – 20 mg/dz. Dul – 60 mg/dz. Dul – 30 mg/dz. PBO	Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych: Flu – 20 mg/dz. – 5,1% Dul – 60 mg/dz. – 11,1% Dul – 30 mg/dz. – 6,0% PBO – 3,3% Ogólna częstość działań niepożądanych: Dul 60 mg – 73,1% Dul 30 mg – 57,8% Flu – 61,5% PBO – 58,2% Dul 60 mg > Dul 30 mg i PBO Działanie niepożądane zgłaszane u $\geq 10\%$ pacjentów otrzymujących Flu: bóle głowy Nasilenie myśli samobójczych w trakcie obserwacji: Dul 60 mg – 6,7% Dul 30 mg – 5,2% Flu – 8,0% PBO – 9,4% Samouszkodzenia niezwiązane z myślami samobójczymi: Dul 60 mg – 2,9% Dul 30 mg – 2,7% Flu – 1,8% PBO – 4,3% Próby samobójcze w trakcie obserwacji: Flu – 1 osoba Dul – 0 osób PBO – 1 osoba

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

<p>Weihls i wsp. 2018 [31]</p>	<p>Wiek: 7–17 lat Obserwacja: 8 tyg. N = 339 Grupy: Flu – 20 mg/dz. Desw – 25–50 mg/dz. PBO</p>	<p>TEAE: Desw – 28,7% Flu – 32,1% PBO – 34,8%</p> <p>SAE: Desw – 1,7% Flu – 5,4% PBO – 3,6%</p> <p>Nasilenie myśli samobójczych w trakcie obserwacji: Desw – 7,8% Flu – 10,3% PBO – 6,7%</p> <p>Próby samobójcze: 1 osoba po zakończeniu badania Przerwanie leczenia z powodu TEAE: Flu = Desw = PBO</p> <p>Najczęściej obserwowane TEAE w grupie dzieci otrzymujących Flu, w kolejności malejącego rozpowszechnienia (od 11,1% do 2,2%):</p> <ul style="list-style-type: none"> wymioty nudności/upadki infekcja GDO/wysypka/męczliwość/zapalenie śluzówek GDO bezsennaść/bóle stawowe <p>Najczęściej obserwowane TEAE w grupie adolescentów otrzymujących Flu, w kolejności malejącego rozpowszechnienia (od 13,4% do 3,0%):</p> <ul style="list-style-type: none"> nudności zapalenie śluzówek GDO bezsennaść biegunka/męczliwość zawroty głowy/bóle stawowe
------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Escitalopram		
Emslie i wsp. 2009 [32]	<p>Wiek: 7–17 lat Obserwacja: 8 tyg. N = 312 Grupy: Escit – 10–20 mg/dz. PBO – PBO</p>	<p>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych: Escit – 2,6% PBO – 0,6% SAE: Escit – 2,6% PBO – 1,3%</p> <p>Nasilenie myśli samobójczych: 1 pacjent w grupie Escit</p> <p>Najczęściej obserwowane TEAE w grupie otrzymującej Escit, w kolejności malejącego rozpowszechnienia: bóle głowy – 25,2% skurcze menstruacyjne – 10,9% bezsenność/nudności – 10,3% bóle brzucha – 9,0% zapalenia śluzówek GDO – 8,4% męczywość – 7,7% objawy grypopodobne – 7,1% wymioty – 6,5% biegunka/infekcja GDO – 5,2%</p>
Wagner i wsp. 2006 [33]	<p>Wiek: 6–17 lat Obserwacja: 8 tyg. N = 264 Escit – 10–20 mg/dz. PBO</p>	<p>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych: Escit – 1,5% PBO – 1,5% TEAE: Escit – 68,7% PBO – 67,7%</p> <p>Zachowania samobójcze w trakcie obserwacji: Escit – 1 osoba PBO – 2 osoby</p> <p>Najczęściej obserwowane TEAE w grupie otrzymującej Escit, w kolejności malejącego rozpowszechnienia: bóle głowy – 22,9% zapalenia śluzówek GDO – 11,4% bóle brzucha – 10,7% nudności – 7,6% wymioty – 5,3% infekcja GDO – 5,3%</p>

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Citalopram		
Wagner i wsp. 2004 [34]	Wiek: 7–17 lat Obserwacja: 8 tyg. N = 174 Grupy: Cit – 20–40 mg/dz. PBO	Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych: Cit – 5,6% PBO – 5,9% SAE: brak Najczęściej obserwowane TEAE w grupie otrzymujących Cit, w kolejności malejącego rozpowszechnienia: zapalenie śluzówki nosa/nudności – 13,5% ból brzuszny – 11,2% objawy grypopodobne – 6,7% męczliwość/biegunka/ból krzyża – 5,6%
Paroksetyna		
Emslie i wsp. 2006 [35]	Wiek: 7–17 lat Obserwacja: 8 tyg. N = 206 Grupy: Par – 10–50 mg/dz. PBO	TEAE: Par – 70,3% PBO – 60,8% SAE: Par – 5,8% PBO – 1,0% TEAE związane z zrachowaniami samobójczymi: Par – 1,92% PBO – 0,0% Próba samobójcza: Par – 2 osoby PBO – 1 osoba Dyskontynuacja z powodu działań niepożądanych: Par – 8,6% PBO – 1,96% Działania niepożądane pojawiające się 2 razy częściej w grupie Par niż w grupie PBO: kaszel – 5,9% dyspepsja – 5,9% wymioty – 5,9% zawroty głowy – 5,0%

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

<p>Berard i wsp. 2006 [36]</p>	<p>Wiek: 13–18 lat Obserwacja: 12 tyg. N = 286 Grupy: Par – 20–40 mg/dz. PBO</p>	<p>TEAE: Par – 65,9% PBO – 59,1%</p> <p>Przerwanie leczenia z powodu TEAE: Par – 10,7% PBO – 7,1%</p> <p>Najczęściej obserwowane TEAE w grupie pacjentów otrzymujących Par, w kolejności malejącego rozpowszechnienia: nudności – 24,2% bóle głowy – 18,7% zawroty głowy – 10,4% senność – 9,3% spadek apetytu – 7,7% (jedyny TEAE 2 razy częstszy niż w grupie PBO) infekcja – 7,7% astenia – 6,6%</p> <p>Próby samobójcze w trakcie obserwacji: Par – 3 osoby (1,7%) PBO – 2 osoby (2,1%)</p>
Sertralina		
<p>Wagner i wsp. 2003 [37]</p>	<p>Wiek: 6–17 lat Obserwacja: 10 tyg. Łącznie 2 RCT, wyniki łącznie dla obydwu RCT N = 376 Grupy: Ser – 50–200 mg/dz. PBO</p>	<p>SAE: Ser – 3,7% PBO – 3,2%</p> <p>Nasilenie myśli samobójczych w ciągu obserwacji: Ser – 1,6% PBO – 0,0%</p> <p>Próba samobójcza w trakcie obserwacji: Ser – 2 osoby (1,1%) PBO – 2 osoby (1,1%)</p> <p>Najczęściej obserwowane TEAE w grupie adolescentów otrzymujących Ser, w kolejności malejącego rozpowszechnienia: wymioty – 7,8% biegunka – 6,8%</p> <p>Najczęściej obserwowane TEAE w grupie dzieci otrzymujących Ser, w kolejności malejącego rozpowszechnienia: bezsenność – 19,8% biegunka – 15,1% brak apetytu – 10,5% wymioty – 9,3% pobudzenie – 8,1% nietrzymanie moczu – 7,0% zaczerwienienie powłok – 5,8%</p>

PBO – placebo; Flu – fluoksetyna; Cit – citalopram; Escit – escitalopram; Ser – sertralina; Par – paroksetyna; Ago – agomelatyna; Desw – deswenlafaksyna; Dul – duloksetyna; Vor – vortiooksetyna; Vil – wilazodon

Tabela 5. Bezpieczeństwo SSRI w wybranych stanach klinicznych [3, 48, 49]

Substancja czynna	Choroby serca	Padaczka	Jaskra	Cukrzyca/zespół metaboliczny	Niewydolność nerek	Ryzyko hepatotoksyczności	Ciąża	Karmienie
Citalopram	U ¹	N	U/N ³	N	U/N ¹⁰	N/U	U	L2
Escitalopram	U ¹	N	U/N ³	N	U/N ¹⁰	N/U	U	L2
Fluoksetyna	N/U ²	N	U/N ³	N ⁷	U ^{8,9,10}	N/U	U	L2
Fluwoksamina	N	N	U/N ³	N	U ^{9,10}	N	U	L2
Paroksetyna	N	N	W ⁴	U ^{5,6}	U ^{9,10}	U	W	L2
Sertralina	N	N	U/N ³	N	U ^{8,9,10}	U	U	L2

Ryzyko powikłań: W – wysokie, U – umiarkowane, N – niskie; 1 – umiarkowane ryzyko wydłużenia QTc; nie należy stosować u pacjentów z obecnym wydłużeniem QTc lub kumulacją czynników ryzyka wydłużenia QTc; przy przedawkowaniu lek stwarza istotne ryzyko zaburzeń rytmu serca; 2 – łagodne ryzyko wydłużenia QTc, zwiększające się w wypadku znacznych dawek i przedawkowania; 3 – w pierwszych 7 dniach leczenia SSRI obserwuje się wzrost ciśnienia śródgałkowego i ryzyka ostrego napadu jaskry, następnie ryzyko to staje się bardzo niskie i wiąże się z obniżeniem ciśnienia śródgałkowego; 4 – znaczące ryzyko ostrego napadu jaskry w związku z działaniem antycholinergicznym leku; 5 – największe spośród SSRI ryzyko wzrostu masy ciała; 6 – lek może powodować hiperglikemię; 7 – ryzyko wywołania hipoglikemii oraz pomylenia działań niepożądanych leku z hipoglikemią; 8 – ryzyko kumulacji i związane z tym ryzyko zespołu serotoninowego w zaawansowanej niewydolności nerek; 9 – konieczna redukcja dawki o $\leq 50\%$; 10 – wraz ze spadkiem GFR rośnie ryzyko powikłań krwotocznych po SSRI.

L – kryteria bezpieczeństwa stosowania leków w trakcie karmienia piersią (Hale's Lactation Risk Category): L2 – lek prawdopodobnie odpowiedni; lek, który był przyjmowany przez ograniczoną liczbę matek karmiących, u których niemowląt nie zaobserwowano działań niepożądanych.

Podsumowanie

Odmienny profil farmakodynamiczny powoduje, że SSRI odznaczają się odmiennym ryzykiem wystąpienia u pacjenta niektórych działań niepożądanych (uznawanych za częste dla SSRI) oraz różnią się stopniem dopasowania do obrazu klinicznego depresji i współwystępującej psychopatologii oraz preferencji charakterystycznych dla określonego pacjenta.

1. SSRI u pacjentów < 18. r.ż. odznaczają się niekiedy odmiennością parametrów farmakokinetycznych w porównaniu z osobami dorosłymi, co ma istotny wpływ na skuteczność i tolerancję SSRI. Ma to związek między innymi z tym, że aktywność izoenzymów CYP450, niezależnie od działania inhibitorów oraz induktorów, ewoluuje wraz z wiekiem pacjenta oraz – w wypadku CYP2D6, 2C9 i 2B6 – zależy od polimorfizmów genetycznych.

- a. Stężenie fluoksetyny, fluoksaminy czy paroksetyny jest około 2 razy większe u dzieci w porównaniu z młodzieżą i dorosłymi, co powinno zostać uwzględnione na etapie zarówno wprowadzania leku, jak i ustalania dawek docelowych.
 - b. $T_{1/2}$ paroksetyny oraz sertraliny stosowanej w dawce 50 mg/dz. (ale nie przy dawkach wyższych) są znacząco krótsze u pacjentów < 18. r.ż. niż u dorosłych, w związku z tym w razie nieoptymalnej skuteczności lub też ujawniania się w ciągu dnia objawów odstawiennych należy rozważyć ich stosowanie dwa razy dziennie w dawkach podzielonych.
 - c. W wypadku istotnych problemów z dobozem leku i/lub dawki leku w związku z niezadowalającą skutecznością i/lub tolerancją u pacjenta < 18. r.ż. bardzo duże znaczenie może mieć zbadanie polimorfizmu dominującego dla metabolizmu danego leku izoenzymu, dotyczy to zwłaszcza:
 - i. CYP2C19 w leczeniu escitalopramem, a w mniejszym stopniu w trakcie leczenia sertralina;
 - ii. CYP2D6 przy stosowaniu fluoksetyny lub paroksetyny.
1. Leki z grupy SSRI są na ogół dobrze tolerowane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, a większość działań niepożądanych (TEAE) w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne lub umiarkowane.
 2. W większości RCT oceniających skuteczność SSRI w leczeniu depresji u pacjentów < 18. r.ż. wskaźniki nasilenia lub wystąpienia myśli samobójczych w trakcie obserwacji są porównywalne do placebo, próby samobójcze są zjawiskiem rzadkim, a pojedyncze przypadki występują tak w grupach aktywnego leczenia, jak i w ramieniu placebo.
 3. Nie wykazano istotnie statystycznie zwiększonego ryzyka dla LPD (w tym wszystkich SSRI) lub psychoterapii czy też kombinacji LPD z psychoterapią (poza wenlafaksyną).
 4. Jedynie terapia wenlafaksyną wiązała się ze zwiększonym w porównaniu z placebo ryzykiem wystąpienia zachowań i/lub ideacji samobójczych w terapii krótkoterminowej.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Siwek M. *Sertralina w pytaniach i odpowiedziach*. Medycyna Faktów 2022; 15(3(56)): 307–314. <https://doi.org/10.24292/01.MF.0322.6>.
3. Siwek M. *Dekalog leczenia depresji*. Warszawa: Item Publishing; 2021.
4. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR i wsp. *DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018*. Nucleic Acids Res. 2018; 46(D1): D1074–D1082. doi: 10.1093/nar/gkx1037.
5. Law V, Knox C, Djombou Y, Jewison T, Guo AC, Liu Y i wsp. *DrugBank 4.0: Shedding new light on drug metabolism*. Nucleic Acids Res. 2014; 42(1): D1091–D1097.

6. Woron J, Siwek M, Wasik A. *Interakcje leków w psychiatrii*. Gdańsk: AsteriaMed; 2019.
7. Siwek M. *Najważniejsze nieprawidłowości związane z leczeniem psychotropowym oraz ich potencjalne konsekwencje*. W: Tymiński R, Woron J red. *Niekorzystne interakcje leków: aspekty kliniczne i prawne*. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2020. S. 64–80.
8. Smith RT, Gruber SA. *Contemplating cannabis? The complex relationship between cannabinoids and hepatic metabolism resulting in the potential for drug-drug interactions*. *Front. Psychiatry* 2023; 13: 1055481. doi: 10.3389/fpsy.2022.1055481.
9. Anderson LL, Doohan PT, Oldfield L, Kevin RC, Arnold JC, Berger M i wsp. *Citalopram and cannabidiol: In vitro and in vivo evidence of pharmacokinetic interactions relevant to the treatment of anxiety disorders in young people*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2021; 41(5): 525–533. doi: 10.1097/JCP.0000000000001427.
10. Vaughn SE, Strawn JR, Poweleit EA, Sarangdhar M, Ramsey LB. *The impact of marijuana on antidepressant treatment in adolescents: Clinical and pharmacologic considerations*. *J. Pers. Med.* 2021; 11(7): 615. doi: 10.3390/jpm11070615.
11. Strawn JR, Poweleit EA, Uppugunduri CRS, Ramsey LB. *Pediatric therapeutic drug monitoring for selective serotonin reuptake inhibitors*. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 749692. doi: 10.3389/fphar.2021.749692. eCollection 2021.
12. Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, Stevens JC, Rettie AE, McCarver DG i wsp. *Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 308(3): 965–974. doi: 10.1124/jpet.103.060137.
13. Kodidela S, Suresh K, Uppugunduri CRS. *Developmental pattern of hepatic drug-metabolizing enzymes in pediatric population and its role in optimal drug treatment*. *Arch. Med. Heal. Sci.* 2017; 5: 115–122.
14. Labellarte M, Biederman J, Emslie G, Ferguson J, Khan A, Ruckle J i wsp. *Multiple-dose pharmacokinetics of fluvoxamine in children and adolescents*. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2004; 43(12): 1497–1505. doi: 10.1097/01.chi.0000143546.28821.11.
15. Findling RL, Nucci G, Piergies AA, Gomeni R, Bartolic EI, Fong R i wsp. *Multiple dose pharmacokinetics of paroxetine in children and adolescents with major depressive disorder or obsessive-compulsive disorder*. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(6): 1274–1285. doi: 10.1038/sj.npp.1300960.
16. Findling RL, Reed MD, Myers C, O’Riordan MA, Fiala S, Branicky L i wsp. *Paroxetine pharmacokinetics in depressed children and adolescents*. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1999; 38(8): 952–959. doi: 10.1097/00004583-199908000-00010.
17. Wilens TE, Cohen L, Biederman J, Abrams A, Neft D, Faird N i wsp. *Fluoxetine pharmacokinetics in pediatric patients*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 22(6): 568–575. doi: 10.1097/00004714-200212000-00006.
18. Koelch M, Pfalzer AK, Kliegl K, Rothenhöfer S, Ludolph AG, Fegert JM i wsp. *Therapeutic drug monitoring of children and adolescents treated with fluoxetine*. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45(2): 72–76. doi: 10.1055/s-0031-1291294.
19. Axelson DA, Perel JM, Birmaher B, Rudolph GR, Nuss S, Bridge J i wsp. *Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents*. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2002; 41(9): 1037–1044. doi: 10.1097/00004583-200209000-00003.
20. Strawn JR, Poweleit EA, Ramsey LB. *CYP2C19-guided escitalopram and sertraline dosing in pediatric patients: A pharmacokinetic modeling study*. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2019; 29(5): 340–347. doi: 10.1089/cap.2018.0160.
21. Thiele LS, Ishtiak-Ahmed K, Thirstrup JP, Agerbo E, Lunenburg CATC, Müller DJ i wsp. *Clinical impact of functional CYP2C19 and CYP2D6 gene variants on treatment with antide-*

- pressants in young people with depression: A Danish cohort study.* Pharmaceuticals (Basel) 2022; 15(7): 870. doi: 10.3390/ph15070870.
22. Gassó P, Rodríguez N, Mas S, Pagerols M, Blázquez A, Plana MT i wsp. *Effect of CYP2D6, CYP2C9 and ABCB1 genotypes on fluoxetine plasma concentrations and clinical improvement in children and adolescent patients.* Pharmacogenomics J. 2014; 14(5): 457–462. doi: 10.1038/tpj.2014.12.
 23. Scordo MG, Spina E, Dahl ML, Gatti G, Perucca E. *Influence of CYP2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms on the steady-state plasma concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine.* Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2005; 97(5): 296–301. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_194.x.
 24. Alderman J, Wolkow R, Chung M, Johnston HF. *Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: Pharmacokinetics, tolerability, and efficacy.* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 1998; 37(4): 386–394. doi: 10.1097/00004583-199804000-00016.
 25. Alderman J, Wolkow R, Fogel IM. *Drug concentration monitoring with tolerability and efficacy assessments during open-label, long-term sertraline treatment of children and adolescents.* J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2006; 16(1–2): 117–129. doi: 10.1089/cap.2006.16.117.
 26. Findling R, DelBello MP, Zuddas A, Emslie GJ, Ettrup A, Petersen ML 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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 2020; 41(10): 1205–1215. <https://doi.org/10.1097/00004583-200210000-00010>.
 30. 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. <https://doi.org/10.1089/cap.2013.0096>.
 31. 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. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0100>.
 32. 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>.
 33. 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>.

34. 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. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.6.1079>.
35. 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>.
36. 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.
37. 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*. JAMA 2003; 290(8): 1033–1041. <https://doi.org/10.1001/jama.290.8.1033>.
38. 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. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30137-1.
39. Strawn JR, Mills JA, Poweleit EA, Ramsey LB, Croarkin PE. *Adverse effects of antidepressant medications and their management in children and adolescents*. Pharmacotherapy 2023; 43(7): 675–690. doi: 10.1002/phar.2767.
40. Calarge CA, Mills JA, Janz KF, Burns TL, Coryell WH, Zemel BS. *Body composition in adolescents during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors*. Pediatrics 2017; 140(1): e20163943. doi: 10.1542/peds.2016-3943.
41. Mansoor B, Rengasamy M, Hilton R, Porta G, He J, Spirito A i wsp. *The bidirectional relationship between body mass index and treatment outcome in adolescents with treatment-resistant depression*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2013; 23(7): 458–467.
42. Reekie J, Hosking SP, Prakash C, Kao KT, Juonala M, Sabin MA. *The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents*. Obes. Rev. 2015; 16(7): 566–580.
43. Aldrich SL, Poweleit EA, Prows CA, Martin LJ, Strawn JR, Ramsey LB. *Influence of CYP2C19 metabolizer status on escitalopram/citalopram tolerability and response in youth with anxiety and depressive disorders*. Front. Pharmacol. 2019; 10: 99. doi: 10.3389/fphar.2019.00099.
44. Kaizar EE, Greenhouse JB, Seltman H, Kelleher K. *Do antidepressants cause suicidality in children? A Bayesian meta-analysis*. Clin. Trials 2006; 3(2): 73–90; discussion 91–8. doi: 10.1191/1740774506cn139oa. PMID: 16773951.
45. Whitely M, Raven M, Jureidini J. *Antidepressant prescribing and suicide/self-harm by young Australians: Regulatory warnings, contradictory advice, and long-term trends*. Front. Psychiatry 2020; 11: 478. doi: 10.3389/fpsy.2020.00478. PMID: 32587531; PMCID: PMC7299202.
46. 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.
47. Li K, Zhou G, Xiao Y, Gu J, Chen Q, Xie S i wsp. *Risk of suicidal behaviors and antidepressant exposure among children and adolescents: A meta-analysis of observational studies*. Front. Psychiatry 2022; 13: 880496. doi: 10.3389/fpsy.2022.880496. PMID: 35693956; PMCID: PMC9178080.

-
48. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory*, 2020/21. Lloyd-Reinhold Publications; 2020.
49. <https://www.halesmeds.com/> (dostęp: 1.09.2023).

Adres: Małgorzata Janas-Kozik
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieku 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