

Wyzwania współczesnej farmakoterapii depresji u dzieci i młodzieży – znaczenie terapii spersonalizowanej

Current challenges in pharmacotherapy of depression in children and adolescents – a contemporary perspective

Agnieszka Rakus¹, Agnieszka Słopeń², Filip Rybakowski¹,
Edmund Grześkowiak³, Agnieszka Bienert¹

¹ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera

² Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera

³ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

Summary

Depression in children and adolescents poses a significant health issue that requires effective treatment strategies. According to epidemiological data, depression among children and adolescents is becoming increasingly prevalent, reaching up to 10% of this population. It can lead to tragic outcomes, including suicides, which are one of the leading causes of death among young people. Diagnosis of depression relies on recognizing the presence of at least five characteristic symptoms for at least two weeks, one of which needs to be: persistent low mood or loss of interest or pleasure in activities. In children, diagnosis may be more difficult due to masked behavioral symptoms, frequent irritability, as well as its atypical course (including the duration of symptoms and their variability within a short period of time). There are many predisposing factors for depression, including gender, family history of mental disorders, subclinical depressive symptoms, anxiety disorders, and stressful life events. Treatment primarily involves medications such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). However, due to the limited availability of approved medications, off-label use is common. Fluoxetine is an important medication for treating depression in children, demonstrating efficacy and good tolerability. However, patients should be monitored for suicidal thoughts. Sertraline, although not approved for the treatment of pediatric depression, is often used off-label and has demonstrated a positive response. Escitalopram, approved for the treatment of depression in children over 12 years of age, is more potent and more selective than citalopram, but its approval is based on limited clinical trials. The dosing of SSRIs typically starts with low doses, gradually increased as therapy progresses until clinical response or the occurrence of adverse

effects. However, selecting the appropriate therapy can be challenging due to the diversity of symptoms and limited scientific research in the field of child and adolescent psychiatry. It is currently recommended that antidepressant therapy be personalized and based on achieving optimal therapeutic drug concentrations in the blood. Children and adolescents have distinct pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles, which necessitates an individualized approach to pharmacological treatment. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) can be a significant tool in treating depression in this patient group, allowing for dose adjustment to individual needs and minimizing adverse effects. TDM also facilitates understanding of drug interactions, reasons for treatment non-response, and the impact of genetic variability. This way TDM can help to optimize treatment and minimize adverse effects. Thus the role of pharmacists in monitoring antidepressant therapy in children and adolescents is also valuable, which may contribute to improving clinical outcomes.

This article examines the efficacy and safety of antidepressants in children and adolescents, with an emphasis on SSRIs, and identifies issues related to treatment selection, with particular emphasis on personalized care and the growing role of TDM.

Słowa klucze: dzieci, depresja, terapia monitorowana stężeniem leku we krwi

Key words: children, depression, therapeutic drug monitoring

Wstęp

Depresja staje się coraz większym wyzwaniem zarówno w kontekście zdrowia publicznego, jak i społecznego. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na depresję cierpi około 280 milionów osób na świecie, co stanowi około 3,8% populacji [1]. Jest to drugi pod względem częstości występowania rodzaj zaburzeń psychicznych – ustępuje jedynie zaburzeniom lękowym [2]. Przy czym dziś już wiemy, że depresja dotyczy nie tylko dorosłych. Szacuje się, że aż 10% dzieci i młodzieży cierpi na zaburzenia depresyjne. W najbardziej zaawansowanej postaci może ona prowadzić do samobójstwa, które jest czwartą najczęstszą przyczyną śmierci w grupie wiekowej od 15 do 19 lat [2–4]. Rozpoznanie epizodów depresyjnych u dzieci i młodzieży opiera się na dwóch powszechnie stosowanych systemach kwalifikacji: *International Classification of Diseases 11 Revision* (ICD-11) oraz *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition* (DSM-5) [5]. Diagnoza depresji polega na identyfikacji co najmniej pięciu charakterystycznych objawów występujących przez przynajmniej dwa tygodnie, do których zaliczają się: depresyjny nastrój trwający przez cały dzień, utrata zainteresowań i przyjemności z życia, utrata masy ciała, zaburzenia snu, uczucie chronicznego zmęczenia, trudności z koncentracją oraz obecność myśli samobójczych. Często napotyka się trudności w diagnozowaniu depresji ze względu na możliwość „ukrywania się” jej objawów w zachowaniach behawioralnych, takich jak agresja, nadpobudliwość oraz trudności w uczeniu się [6].

U dzieci i młodzieży obserwuje się różnorodne czynniki predysponujące do wystąpienia depresji. Jednym z nich jest płeć żeńska, co prawdopodobnie łączy się z zaburzeniami gospodarki hormonalnej oraz zwiększoną podatnością na stres. Istnieje potwierdzona zależność między wystąpieniem depresji u dzieci a obecnością tego zaburzenia w rodzinie, zwłaszcza gdy dotyczy to jednego z rodziców. Ten aspekt

uznawany jest za jeden z silniejszych czynników ryzyka depresji ze względu na wpływ zarówno genetyczny, jak i środowiskowy.

Zdiagnozowanie subklinicznych objawów depresyjnych u dziecka może predysponować do wystąpienia pełnego epizodu depresji w przyszłości, podobnie jak wystąpienie zaburzeń lękowych oraz narażenie na stresujące wydarzenia życiowe, takie jak utrata bliskiej osoby czy doświadczenie przemocy fizycznej lub psychicznej [7]. Udowodniono, że wprowadzenie programów profilaktyki depresji w szkołach oraz zastosowanie terapii poznawczo-behawioralnej na poziomie objawów subklinicznych może się przyczynić do redukcji symptomów, ale nie ma wpływu na prawdopodobieństwo rozwoju ciężkich zaburzeń psychicznych w ciągu najbliższych 12 miesięcy [8, 9].

W psychiatrii dzieci i młodzieży ilość danych naukowych jest znacznie bardziej ograniczona niż w wypadku psychiatrii dorosłych. W konsekwencji lekarze codziennie konfrontują się z koniecznością podejmowania trudnych decyzji dotyczących wprowadzenia odpowiedniej terapii u pacjentów pediatrycznych. Wiele z proponowanych strategii leczenia depresji w populacji pediatrycznej wywodzi się z leczenia dorosłych [7, 8]. Obecnie wiadomo, że nie należy ekstrapolować danych uzyskanych u dorosłych pacjentów na dzieci i młodzież. Wynika to między innymi z tego, że zaobserwowano zwiększone ryzyko myśli samobójczych u osób poniżej 24. roku życia stosujących leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, oraz z braku skuteczności leków z grupy TLPD [10].

Problem stanowi też ograniczona dostępność leków zarejestrowanych do leczenia epizodów depresyjnych u dzieci i młodzieży. Obecnie w terapii depresji lekami zatwierdzonymi przez FDA (Food and Drug Administration) są: escitalopram (od 12. roku życia) oraz fluoksetyna (od 8. roku życia). W leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych rekomendowana jest sertralina (od 6. roku życia) [11–13]. Należą one do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Jest to najczęściej stosowana grupa leków w leczeniu zaburzeń psychicznych zarówno u dzieci, jak i dorosłych [14]. Dawkowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) często rozpoczyna się od niskich dawek, które są stopniowo zwiększane w miarę postępu terapii, aż do momentu osiągnięcia odpowiedzi klinicznej. Pojawienie się efektów ubocznych często skutkuje koniecznością zmniejszenia dawki SSRI lub przerwaniem terapii [15]. Brak wystarczających danych w populacji pediatrycznej wielokrotnie prowadzi do podawania leków poza wskazaniami (*off-label*), co budzi wątpliwości odnośnie do bezpieczeństwa i skuteczności takich terapii [16]. Odsetek leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dzieci poza wskazaniami stanowi około 50% [17]. Ze względu na dynamiczne zmiany biochemiczne i fizjologiczne, które zachodzą w organizmach rozwijających się dzieci i młodzieży, obserwuje się wyraźne różnice zarówno w parametrach farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych w porównaniu z dorosłymi. Stąd potrzeba wdrożenia bardziej spersonalizowanego podejścia terapeutycznego w tej grupie pacjentów.

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi (*Therapeutic Drug Monitoring* – TDM) może stanowić istotne narzędzie w terapii zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży. Opiera się ona na analizie stężeń leków w osoczu lub innych płynach ustrojowych, które charakteryzują się optymalną efektywnością terapeutyczną i minimalnym ryzykiem działań niepożądanych. Dzięki temu możliwe jest dostosowanie

dawki leku do indywidualnych potrzeb pacjenta [16, 18, 19]. TDM oferuje możliwość wykorzystania indywidualnej zmienności farmakokinetyki leków przeciwdepresyjnych w celu zrozumienia interakcji lek-lek, poznania przyczyny braku odpowiedzi na leczenie oraz zrozumienia wpływu zmienności genetycznej [15].

W ramach przeglądu literatury przeszukano bazy danych PubMed i Google Scholar w okresie od stycznia 2024 do maja 2024 roku. Wykorzystano słowa kluczowe związane z chorobami i działaniami niepożądanymi (DN), takie jak: „Pharmacotherapy of depression”, „SSRI”, „Therapeutic Drug Monitoring”, „Depression” oraz „Childhood depression”. Uwzględniono piśmiennictwo z 10 lat (2014–2024) dotyczące farmakoterapii depresji u dzieci i młodzieży, w tym analizy badań klinicznych, wytycznych FDA oraz danych na temat stosowania leków *off-label*. Przegląd obejmuje także farmakokinetykę i farmakodynamikę leków w tej grupie wiekowej oraz zastosowanie monitorowania stężeń leków (TDM) w praktyce klinicznej.

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych w terapii depresji u dzieci i młodzieży, zwłaszcza wybranych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. Artykuł ma również za zadanie zidentyfikowanie problemów związanych z doбором odpowiedniej terapii, ze szczególnym naciskiem na personalizację leczenia oraz rosnącą rolę TDM w tym procesie.

Leczenie farmakologiczne

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) są powszechnie wykorzystywane w terapii pierwszego rzutu w leczeniu depresji oraz innych zaburzeń psychicznych zarówno u dzieci, młodzieży, jak i u osób dorosłych. Ich popularność wynika z łagodnego profilu działań niepożądanych, bezpieczeństwa i dobrej tolerancji przez pacjentów. Do najczęściej używanych leków z grupy SSRI należą: fluoksetyna, sertralina, citalopram, escitalopram oraz paroksetyna. Pomimo zróżnicowanej struktury chemicznej wykazują one ten sam mechanizm działania, a działają przez hamowanie aktywności transporterów zwrotnego wychwyty serotoniny (SERT), które znajdują się na błonach presynaptycznych neuronów. Efektem jest zwiększenie stężenia serotoniny w przestrzeni synaptycznej, co prowadzi do zwiększonej dostępności serotoniny w mózgu. Udowodniono, że powodują one mniej skutków ubocznych od trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) i inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) ze względu na mniejszy wpływ na receptory adrenergiczne, cholinergiczne i histaminergiczne.

Zatwierdzone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) wskazania do stosowania leków z tej grupy nie ograniczają się jedynie do leczenia depresji, ale obejmują również: zaburzenia lękowe, bulimię, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, napięcie przedmiesiączkowe oraz zespół stresu pourazowego [20, 21]. W trakcie pierwszych tygodni przyjmowania niektórych leków przeciwdepresyjnych z grup SSRI i SNRI zaobserwowano możliwość zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych – szczególnie u dzieci i młodzieży. W metaanalizie z 2020 roku zaobserwowano zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży cierpiących na depresję

stosujących wenlafaksynę oraz u dzieci i młodzieży cierpiącej na zaburzenia lękowe stosujących paroksetynę. Natomiast sertralina została powiązana ze zmniejszonym prawdopodobieństwem wystąpienia zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży. W 2004 roku dodano ostrzeżenie na etykietach leków zarejestrowanych do leczenia depresji (citalopram, fluwoksamina, paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, mirtazapina, bupropion), wskazujące na potencjalne zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych [22]. Zwiększona liczba zachowań samobójczych nie przekładała się jednak na wzrost liczby dokonanych samobójstw [23]. Z tego względu FDA zaleca lekarzom podczas prowadzenia terapii dzieci i młodzieży przestrzegania pewnych zasad:

- Zawsze należy rozpatrzyć zasadność podania leków przeciwdepresyjnych i rozważyć alternatywne metody terapii, do których należą: psychoterapia rodzinna, psychoterapia poznawczo-behawioralna.
- Terapię należy rozpocząć od niskiej dawki leku, co stanowi $\frac{1}{2}$ lub $\frac{1}{4}$ dawki zalecanej dla osoby dorosłej, następnie należy powoli, stopniowo zwiększać dawkę leku.
- Należy regularnie odbywać wizyty kontrolne oraz zwracać uwagę na wystąpienie takich objawów, jak: poczucie beznadziejności, agresja oraz myśli i tendencje samobójcze.
- Zawsze należy rozważyć połączenie farmakoterapii z psychoterapią [24].

Ostrzeżenie to opierało się wszakże na analizach badań z randomizacją (RTC), które były sponsorowane przez przemysł farmaceutyczny i zostały opublikowane ponad dekadę temu. W ostatnich latach coraz więcej badań wskazuje na ograniczenia metodologiczne analiz FDA [25]. W większości badań RCT oceniających skuteczność SSRI w leczeniu depresji u pacjentów poniżej 18. roku życia wskaźniki nasilenia lub pojawienia się myśli samobójczych podczas obserwacji są zbliżone do tych w grupie placebo. Próby samobójcze występują rzadko, a pojedyncze przypadki są odnotowywane zarówno w grupach otrzymujących aktywne leczenie, jak i w grupach placebo. Wyłącznie terapia wenlafaksyną w krótkoterminowym okresie leczenia wykazywała istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zachowań samobójczych i/lub ideacji samobójczych w porównaniu z placebo [26].

W Polsce główną rolę w opiece nad pacjentem w placówkach psychiatrycznych odgrywają lekarze, psychoterapeuci i psychologowie. W artykułach przeglądowych potwierdzono kompetencje farmaceutów w wykrywaniu, zapobieganiu oraz rozwiązywaniu problemów lekowych. Dodatkowo świadczenie opieki farmaceutycznej na oddziałach psychiatrycznych ma pozytywny wpływ na poprawę wyników klinicznych i ekonomicznych. W jednym z badań przeprowadzonych na cierpiących na schizofrenię pacjentach hospitalizowanych ponad 6 miesięcy brak farmaceuty klinicznego w zespole wiązał się ze zwiększoną liczbą działań niepożądanych (wzrost o 34,9%) oraz ze wzrostem wskaźnika śmiertelności (wzrost o 53,64%) na 100 łóżek. Ich zadaniem było rozwiązywanie problemów związanych z lekami (*Drug-related Problems* – DRP). U 49 pacjentów zidentyfikowano 71 DRP – od 1 do 4 DRP na jednego pacjenta. Ze względu na swoją specjalistyczną wiedzę farmaceuci mogą pełnić kluczową funkcję w monitorowaniu oraz optymalizacji terapii przeciwdepresyjnej u pacjentów [27].

Fluoksetyna

W terapii ciężkich zaburzeń depresyjnych u osób poniżej 18. roku życia fluoksetyna stanowi lek pierwszego wyboru, wykazujący skuteczność zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z terapią poznawczo-behawioralną, co potwierdzono w badaniach klinicznych. [3,28]. Fluoksetyna wyróżnia się najwyższą skutecznością w zmniejszaniu objawów depresji oraz dobrą tolerancją, przy stosunkowo rzadkiej konieczności przerwania terapii z powodu działań niepożądanych. Może to wynikać z faktu, że była ona pierwszym lekiem z grupy SSRI, który został starannie przebadany, podczas gdy dane dotyczące innych leków z tej grupy są ograniczone. Badania potwierdziły również, że fluoksetyna była bardziej efektywna niż placebo w zapobieganiu nawrotom choroby oraz wydłużeniu okresu między zakończeniem terapii a ponownym wystąpieniem objawów choroby [29].

Przy wdrażaniu fluoksetyny należy stale monitorować pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia myśli samobójczych, prób samobójczych oraz wrogości, co częściej można zaobserwować u dzieci stosujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Jednak w zestawieniu z innymi lekami z tej samej grupy, takimi jak paroksetyna (OR = 1,77) i wenlafaksyna (OR = 2,43), gdzie odnotowano najwyższe ryzyko prób i myśli samobójczych, fluoksetyna (OR = 1,33) cechuje się jedynie umiarkowanie zwiększonym ryzykiem, dzięki czemu w tym badaniu określono ją jako względnie bezpieczną [30, 31]. Długi okres półtrwania fluoksetyny jest skorelowany z niższym ryzykiem zespołu odstawiennego w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI [30, 32].

Rozważając terapię fluoksetyną, należy uwzględnić wszystkie jej właściwości farmakokinetyczne (tab. 1). Długi okres półtrwania fluoksetyny i jej aktywnych metabolitów może stanowić zarówno zaletę, jak i wadę. Lek ten może być preferowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów, u których obserwuje się nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Wynika to z tego, że nawet po pominięciu dawki stężenie aktywnych metabolitów spada nieznacznie. Z kolei gdy istnieje konieczność zmiany leku, okres wypłukiwania fluoksetyny i aktywnych metabolitów z organizmu jest wydłużony. Należy więc odczekać z włączeniem innej terapii ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych lub rozwoju zespołu serotoninowego [33].

Sertralina

Obecnie sertralina nie ma rejestracji w leczeniu depresji u osób poniżej 18. roku życia. Jedynym wskazaniem do jej stosowania u dzieci i młodzieży (od 6. roku życia) jest leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. Niemniej wielu lekarzy podejmuje decyzję o podaniu sertraliny poza wskazaniem, opierając się na wielu badaniach klinicznych potwierdzających jej skuteczność w leczeniu depresji. W randomizowanym badaniu klinicznym z 2003 roku przeprowadzonym przez Wagner i wsp. [32] na populacji pediatrycznej zaobserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie u 69% pacjentów stosujących sertralinę oraz u 59% pacjentów, którym podawano placebo. Leczenie sertralina było na ogół dobrze tolerowane, co potwierdza fakt, że tylko 9% pacjentów przerwało leczenie ze względu na uporczywe działania niepożądane, takie

jak biegunka, wymioty i jadłowstręt. Statystyczna poprawa stanu pacjenta następowała po 3 tygodniach od wprowadzenia terapii [32].

W badaniu przeprowadzonym na ograniczonej grupie badawczej Tierney i wsp. [34] zaproponowali hipotezę o potencjalnej przewadze sertraliny nad fluoksetyną. Wynikało to z braku obserwacji zaostrzenia myśli samobójczych oraz prób samobójczych po podaniu sertraliny, co stanowiło kontrast wobec wyników dotyczących fluoksetyny [34]. Aby odpowiednio ustalić dawkowanie, konieczne jest uwzględnienie właściwości farmakokinetycznych sertraliny (tab. 1).

Escitalopram

Escitalopram będący (S)-enancjomerem citalopramu należy do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny [35]. W porównaniu z citalopramem wykazuje on znacznie wyższe wskaźniki odpowiedzi na leczenie. Przy czym przewaga escitalopramu była bardziej nasiloną u pacjentów z cięższym przebiegiem choroby, co sugeruje, że działa on silniej i bardziej selektywnie [36]. Escitalopram został dopuszczony przez FDA do leczenia ciężkich epizodów depresji u dzieci i młodzieży powyżej 12. roku życia, zarówno w fazie ostrej, jak i w leczeniu podtrzymującym. Działania niepożądane escitalopramu są zbliżone do działań niepożądanych citalopramu, ale występują one znacznie rzadziej. Najczęściej pacjenci zgłaszają: nudności, wymioty, bóle głowy. Zatwierdzenie escitalopramu do leczenia u dzieci oparte jest jedynie na dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, przez co nie powinien być on rozpatrywany jako lek pierwszego rzutu [37]. Periclou i wsp. [38] porównali farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki escitalopramu (10 mg) u młodzieży w wieku 12–17 lat oraz u zdrowych dorosłych w wieku 18–35 lat i nie stwierdzili istotnych klinicznie różnic w takich wartościach, jak klirens, stężenie maksymalne, okres półtrwania, dostępność biologiczna [38] (tab. 1).

Tabela 1. Właściwości farmakokinetyczne fluoksetyny, sertraliny oraz escitalopramu [11–13]

	Fluoksetyna	Sertralina	Escitalopram
Wchłanianie	– dobrze się wchłania po podaniu doustnym – spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność	– pokarm nie ma istotnego wpływu na biodostępność – spożycie pokarmu zwiększa C_{max} o 25% i zmniejsza t_{max} z 8 na 5,5 godziny	– dobrze się wchłania po podaniu doustnym – niezależnie od spożycia pokarmu
Dystrybucja	– wiąże się z białkami osocza (95%) – objętość dystrybucji 20–40 l/kg – stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym po kilkutygodniowym podaniu leku	– wiąże się z białkami osocza (98%) – objętość dystrybucji średnio 20l/kg – stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym po jednym tygodniu stosowania jednej dawki leku na dobę	– wiąże się z białkami osocza (<80%) – objętość dystrybucji wynosi 12–26 l/kg – stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym po mniej więcej tygodniu

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Metabolizm	– farmakokinetyka nieliniowa – nieproporcjonalny wzrost stężenia po eskalacji dawki – max. stężenie w osoczu od 6–8 h po podaniu – metabolizowana głównie przy udziale polimorficznego enzymu CYP2D6 do aktywnego metabolitu: norfluoksetyny	– farmakokinetyka proporcjonalna do dawki w zakresie od 50 mg do 200 mg – max. stężenie w osoczu po 4,5 do 8,4 godziny po podaniu – metabolizowana głównie przez CYP3A4, CYP2C19, CYP2B6	– farmakokinetyka liniowa – stężenie max. w osoczu po 4 godzinach po podaniu – biotransformacja do metabolitów demetylowanych odbywa się głównie z udziałem enzymu CYP2C19
Eliminacja	– okres półtrwania wynosi od 4 do 6 dni – wydalanie przede wszystkim przez nerki	– średni okres półtrwania wynosi 26 h – metabolity są wydalone głównie z kałem i moczem w równych ilościach	– okres półtrwania wynosi około 30 godzin – metabolity wydalone są głównie z moczem

Przegląd metaanaliz przeprowadzony przez Janas-Kozik i wsp. [26] nie pozwala obecnie na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności poszczególnych selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w leczeniu dużej depresji u dzieci i młodzieży. Uzyskane wyniki pozostają niejednoznaczne, co stanowi istotne ograniczenie w precyzyjnym określeniu, które leki z tej grupy farmakologicznej wykazują najwyższą skuteczność terapeutyczną w populacji pediatrycznej. Wskazuje to na pilną potrzebę klinicznych badań farmakokinetyczno-farmakodynamicznych w tej grupie wiekowej pacjentów.

Terapia monitorowana stężeniem (*Therapeutic Drug Monitoring – TDM*)

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi polega na pomiarze i analizie ilościowej stężeń leków w osoczu w celu optymalizacji procesu terapeutycznego. Metoda ta uwzględnia międzysobniczą zmienność farmakokinetyki oraz właściwości leku, co umożliwia dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta. TDM opiera się również na ustaleniu zakresu stężeń leku we krwi, które zapewnia maksymalną skuteczność przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa, co nazywamy „terapeutycznym zakresem referencyjnym”. Możemy go określić przez ustalenie dolnej i górnej granicy terapeutycznie skutecznych i tolerowanych stężeń. W razie braku wiarygodnych danych zaleca się wyznaczenie średniej arytmetycznej $\pm$ odchylenie standardowe stężeń leku we krwi u osób odpowiadających na leczenie. Górna granica zakresu terapeutycznego często wyznaczana jest przez zwiększone ryzyko działań niepożądanych, a dolna przez ocenę najniższego stężenia, które jest konieczne do osiągnięcia skuteczności klinicznej [18].

Poważną wadą określonych terapeutycznych zakresów referencyjnych jest brak ich oceny pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu dzieci, młodzieży oraz

pacjentów w podeszłym wieku [19]. Wykorzystanie TDM w psychiatrii i neurologii może się okazać szczególnie przydatne u następujących grup pacjentów:

- dzieci i młodzież,
- kobiety w ciąży,
- pacjenci w podeszłym wieku,
- osoby z niepełnosprawnością intelektualną,
- pacjenci z zaburzeniami farmakokinetyki.

Po podaniu tej samej dawki leku stężenie w osoczu może różnić się ponad dwudziestokrotnie. Takie różnice mogą wynikać z indywidualnych zdolności pacjentów do wchłaniania, dystrybuowania, metabolizowania i wydalania leków, co może wynikać z różnic wieku, obecności chorób współistniejących oraz odmienności genetycznych [18]. Lekarze powinni rozważyć włączenie terapii monitorowanej stężeniem w przypadku, gdy:

- nie otrzymujemy odpowiedzi po podaniu dawek terapeutycznych,
- istnieje podejrzenie nieprzestrzegania zaleceń lekarskich,
- pojawia się brak tolerancji na leczenie [18].

W międzynarodowych wytycznych dotyczących terapii monitorowanej stężeniem leku w neuropsychofarmakologii zdefiniowano poziomy rekomendacji dla stosowania TDM (tab. 2).

Tabela 2. Poziomy rekomendacji TDM [18]

Poziomy	Opis	Leki przeciwdepresyjne
Poziom 1 „wysoce rekomendowane”	ustalono terapeutyczne zakresy referencyjne kontrolowane badania kliniczne wykazały korzystne działanie TDM	citalopram , amitriptylina, klomipramina, imipramina, nortryptylina
Poziom 2 „rekomendowane”	terapeutyczne zakresy referencyjne uzyskano na podstawie stężeń leku przy terapeutycznie skutecznych dawkach TDM zalecane do ustalenia dawki oraz rozwiązywania problemów	bupropion, escitalopram dezypramina, doksepina, duloksetyna, fluwoksamina, maprotylina, mirtazypina, sertralina , trazodon, wenlafaksyna, worioksetyna
Poziom 3 „przydatne”	stężenia leków powiązane z działaniem nie są znane lub opierają się na retrospektywnych danych TDM, pojedynczych przypadkach lub niesystematycznym doświadczeniu klinicznym	fluoksetyna , mianseryna, paroksetyna, reboksetyna, tianpetyna
Poziom 4 „prawdopodobnie przydatne”	stężenie leku nie koreluje z efektami klinicznymi ze względu na wyjątkową farmakokinetykę leku TDM nie jest zalecana do ustalania dawki, ale może być użyteczna w rozwiązywaniu problemów	agomelatyna, tranilcypromina
Poziom 5 „nierekomendowane”		

Obecnie TDM jest wysoce rekomendowana dla większości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Natomiast w wypadku SSRI odnotowano słabą, ale istotną zależność poprawy klinicznej od dawki, podczas gdy tolerancja zmniejszała się przy dużych dawkach. Lekiem z grupy SSRI, który jest wysoce rekomendowany (1. poziom rekomendacji) do użycia TDM, jest citalopram; reszta leków z tej grupy znajduje się na 2. lub 3. poziomie rekomendacji. Dla tych leków brakuje jednoznacznych badań dotyczących znaczenia TDM w praktyce klinicznej, aczkolwiek na tym poziomie wciąż zaleca się terapię monitorowaną przy wyznaczeniu dawki leku. Optymalna neuropsychofarmakoterapia powinna dążyć do określenia „indywidualnego optymalnego zakresu stężeń terapeutycznych”, który może się różnić w zależności od grupy populacyjnej oraz stopnia zaburzenia psychicznego. Aż 50–60% pacjentów nie wykazuje odpowiedzi na terapię pierwszego rzutu. W razie braku odpowiedzi klinicznej istnieją trzy strategie postępowania:

- (1) eskalacja dawki;
- (2) potęgowanie działania przez włączenie kolejnego leku;
- (3) zmiana leku na inny z tej samej grupy [39].

Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich jest częstą przyczyną braku odpowiedzi klinicznej na leczenie, szczególnie wśród populacji pediatrycznej. TDM stanowi istotne narzędzie służące do kontroli, czy pacjent stosuje lek, poprzez pomiar stężenia w osoczu. W wypadku niskiego lub niewykrywalnego stężenia leku we krwi po podaniu standardowych dawek można podejrzewać brak przestrzegania zaleceń (*compliance*) ze strony pacjenta [40]. Jednym z czynników wpływających na niestosowanie się do zaleceń lekarskich może być opóźnione działanie leków przeciwdepresyjnych. Na pełne efekty kliniczne często trzeba długo czekać, może to potrwać tygodnie, a nawet miesiące. W tym okresie możemy zaobserwować szereg działań niepożądanych stosowanego leku – mogą one stanowić zarówno obraz kliniczny nieleczonej depresji, jak i objawy przedawkowania (np. uporczywe zaburzenia gastryczne, wahania nastroju, lęk i napięcie). TDM natomiast może dostarczyć nam wtedy odpowiedzi na pytanie, czy odnotowane działania niepożądane wynikają z niewłaściwych stężeń w osoczu [39, 41]. Ponadto za pomocą terapeutycznego monitorowania leków jesteśmy w stanie obserwować związek między stężeniem leku w osoczu a wystąpieniem reakcji idiosynkratycznej u pacjenta, co pozwala ustalić, czy niekontrolowana, rzadka reakcja na lek łączy się z jego wysokim stężeniem w osoczu [41].

W TDM interpretacja wyniku jest tak samo ważna jak sam wynik. Należy wziąć pod uwagę pełny profil kliniczny pacjenta. Czynniki, które mają wpływ na interpretację wyników, to: ciąża, wiek, waga, płeć, genetyka, choroby serca, nerek, wątroby, złe odżywianie, hipoalbuminemia oraz leki, jakie pacjent stosuje równocześnie [33]. Terapeutyczne monitorowanie leków (TDM) pozwala ocenić, czy w wypadku niewystarczającej poprawy stanu klinicznego oraz braku działań niepożądanych jest uzasadnione zwiększenie dawki leku. Z kolei przy jednoczesnym występowaniu działań niepożądanych i stwierdzonej poprawie stanu klinicznego TDM daje nam informację, czy można bezpiecznie zmniejszyć dawkę leku.

Pomimo udokumentowanych korzyści płynących z terapii monitorowanej w praktyce psychiatrycznej brakuje ustalonych zakresów stężeń terapeutycznych u dzieci i młodzieży, które byłyby skorelowane z efektami terapeutycznymi. Opierają się one na zakresach obserwowanych u dorosłych, a należy mieć na uwadze, że zmiany spowodowane wzrostem i dojrzewaniem mogą wpływać zarówno na farmakokinetykę (PK), jak i farmakodynamikę (PD) leków [15, 18]. Farmakokinetyka i farmakodynamika zmieniają się w czasie rozwoju i wzrostu organizmu, co sugeruje, że nie można przenieść danych z populacji dorosłych na populację dzieci. Dane należy badać indywidualnie dla każdej substancji, ponieważ literatura przedmiotu dostarcza rozbieżnych informacji. Różnice w stężeniach leku w osoczu mogą być spowodowane różną aktywnością enzymów metabolizujących leki. Aktywność ta jest zależna między innymi od wieku czy współistniejących chorób nerek i wątroby. Warto zauważyć, że wszystkie leki z grupy SSRI charakteryzują się intensywnym metabolizmem wątrobowym oraz bardzo zróżnicowaną zdolnością do blokowania izoenzymów CYP450. Wykorzystanie TDM zapewnia lepsze zrozumienie interakcji między lekami u pacjentów stosujących politerapię. Jednym z przykładów interakcji między lekami jest połączenie fluoksetyny i bupropionu. I fluoksetyna, i bupropion są silnymi inhibitorami CYP2D6 oraz CYP3A4. Zastosowanie terapii łączącej te dwa leki może zatem wiązać się z silnym wzrostem stężenia bupropionu oraz pojawieniem się niebezpiecznych działań niepożądanych, takich jak drgawki, majaczenie oraz lęk [42].

Poza interakcjami między lekami istotny jest także wpływ powszechnie stosowanych używek na metabolizm leków przeciwdepresyjnych. Udowodniono istotne znaczenie kliniczne jednoczesnego palenia tytoniu (>10 papierosów dziennie) i przyjmowania leków będących substratami CYP1A2, do których należą: klozapina, duloksetyna oraz olanzapina. Enzym CYP1A2, który jest odpowiedzialny za metabolizm tych leków, jest indukowany przez składniki dymu papierosowego (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne). W związku z tym należy rozważyć zmniejszenie dawki leków przy zaprzestaniu palenia przez pacjenta, aby uniknąć zwiększenia stężenia leku w osoczu [18].

W dzisiejszych czasach obserwujemy wzrost użycia konopi indyjskich przez dzieci i młodzież, w tym THC (tetrahydrokannabinol) oraz CBD (kannabidiol). Szacuje się, że młodzież cierpiąca na depresję sięga po konopie dwukrotnie częściej. Konopie są umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami cytochromu CYP450. Wchodzą w interakcje z lekami z grupy SSRI i mogą zwiększać ich stężenie w osoczu. Baza danych systemu raportowania zdarzeń niepożądanych wykazała, że współstosowanie CBD i leków z grupy SSRI metabolizowanych przez CYP2C19 zwiększa ryzyko niektórych działań niepożądanych związanych z SSRI, takich jak biegunka, zawroty głowy i zmęczenie. Istnieje podejrzenie, że efekty uboczne mogą się łączyć ze wzrostem stężenia SSRI [43]. Na szczególną uwagę zasługuje tu fluoksetyna, ponieważ działanie hamujące aktywność enzymów CYP może utrzymywać się przez kilka tygodni po odstawieniu leku, co spowodowane jest długim czasem półtrwania fluoksetyny oraz jej aktywnego metabolitu norfluoksetyny [43].

Wiele interakcji między lekami zostało odkrytych dzięki TDM lub retrospektywnej analizie baz danych TDM. Dokładna analiza potencjalnych interakcji lekowych jest

konieczna w wypadku stosowania SSRI z innymi lekami. Enzymy metabolizujące leki, zwłaszcza izoenzymy CYP, charakteryzują się zmiennością genetyczną [18, 42]. Populację można sklasyfikować na kilka typów w zależności od stosunku wydalanego przez nerki związku macierzystego do jego metabolitów:

- osoby ultraszybko metabolizujące (UM),
- osoby szybko metabolizujące (EM),
- osoby pośrednio metabolizujące (IM),
- osoby słabo metabolizujące (PM).

Polimorfizmy genetyczne enzymów metabolizujących leki mają znaczenie kliniczne. U osób słabo metabolizujących (PM) może wystąpić zwiększone ryzyko nieoczekiwanych działań niepożądanych i toksyczności ze względu na wysokie stężenie, natomiast u osób o ultraszybkim metabolizmie (UM) możemy zaobserwować brak odpowiedzi terapeutycznej ze względu na subterapeutyczne stężenie we krwi [18, 44]. Pacjenci mogą nie reagować na leczenie z powodu obecności wariantów allelicznych genów CYP2D6, CYP2C19 lub CYP2B6, wpływających na biotransformację leków przeciwdepresyjnych. Sertralina, citalopram i escitalopram są metabolizowane głównie przez CYP2C19, dlatego zmiany w jego aktywności powodują różną ekspozycję organizmu na te substancje. Pacjenci z grupy UM CYP2C19 częściej niż pacjenci z normalnym metabolizmem (NM) przerywali leczenie lub częściej zmieniano im leki, dlatego u tych chorych należy rozważyć zwiększenie dawki lub podanie leku, który nie jest metabolizowany głównie przez CYP2C19 [45]. W wypadku escitalopramu u osób o słabym metabolizmie (PM) zasadne jest stosowanie dawki 10 mg/dobę, natomiast u osób o ultraszybkim metabolizmie (UM) – dawki 30 mg/dobę, aby osiągnąć stężenie w osoczu takie jak u osoby o normalnym metabolizmie po podaniu dawki 20 mg/dobę. U osób słabo metabolizujących leczonych sertralina należy włączyć dawkę 100 mg/dobę, a u ultraszybkich metabolizerów dawkę 200 mg/dobę, aby osiągnąć wartości AUC i $C_{\max}$ takie jak u osób o normalnym metabolizmie leczonych dawką 150 mg/dobę [27, 44]. Ponieważ aktywność enzymów CYP2D6, CYP2C19 i CYP2B6 osiąga u dzieci poziomy porównywalne z dorosłymi już we wczesnym dzieciństwie, można rozważyć ekstrapolację danych dotyczących dorosłych na populację pediatryczną pod ścisłym nadzorem. Potrzebne są wszakże dalsze badania na dzieciach i młodzieży, sprawdzające związek między aktywnością CYP2C19, CYP2B6, CYP2D6 a tolerancją i skutecznością leczenia [45].

Wnioski

Farmakoterapia depresji w populacji pediatrycznej wymaga złożonego i spersonalizowanego podejścia. Różnice indywidualne w metabolizmie leków oraz odpowiedzi na leczenie są kluczowe i muszą być brane pod uwagę.

Powyżej przedstawiono przegląd piśmiennictwa na temat wyzwań współczesnej farmakoterapii depresji u dzieci i młodzieży. W chwili obecnej dane w populacji pediatrycznej dotyczące korelacji stężenia z odpowiedzią kliniczną i działaniami

niepożądanymi nadal są nieliczne, co może zwiększyć ryzyko błędnego dawkowania i narażenie młodych pacjentów na działania niepożądane. Wyznaczenie zakresów stężeń terapeutycznych oraz wdrożenie terapii monitorowanej stężeniem może przyczynić się do zminimalizowania występowania działań niepożądanych leków, a co za tym idzie – lepszej tolerancji leku oraz większej współpracy ze strony młodego pacjenta. Dzisiaj wiemy, że w wypadku leków przeciwdepresyjnych danych zebranych wśród dorosłych nie możemy bezpośrednio ekstrapolować na dzieci. Uwzględnienie czynników (farmakologicznych, ryzyka zaburzeń, wpływów interpersonalnych) powiązanych z myślami samobójczymi powinno prowadzić do zachowania ostrożności nie tylko podczas przepisywania leku, ale również w trakcie jego stosowania. W tym zakresie mogłoby się sprawdzić włączenie farmaceuty klinicznego do zespołu w szpitalu.

W przyszłości należałoby się skupić na zwiększeniu liczby i jakości badań przeprowadzanych u dzieci oraz na korzyściach płynących z wprowadzenia opieki farmaceutycznej na oddziałach psychiatrycznych.

Piśmiennictwo

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. *Global Health Data Exchange (GHDx)*. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (dostęp: 4.03.2023).
2. Sipowicz K, Podlecka M, Mokros Ł, Pietras T. *Lonely in the city – sociodemographic status and somatic morbidities as predictors of loneliness and depression among seniors – preliminary results*. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021; 18(14): 7213. Doi: 10.3390/ijerph18147213.
3. 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.
4. Zwolińska W, Dmierzak-Węglarz M, Słopeń A. *Biomarkers in child and adolescent depression*. Child Psychiatry Hum. Dev. 2023; 54(1): 266–281. Doi: 10.1007/s10578-021-01246-y.
5. Beck A, LeBlanc JC, Morissette K, Skidmore B, Colquhoun H, Lang E i wsp. *Screening for depression in children and adolescents: A protocol for a systematic review update*. Syst. Rev. 2021; 10(1): 24. Doi: 10.1186/s13643-020-01568-3.
6. Seiffge-Krenke I. *Depression bei Kindern und Jugendlichen: Prävalenz, Diagnostik, ätiologische Faktoren, Geschlechtsunterschiede, therapeutische Ansätze [Depression in children and adolescents: Prevalence, diagnosis, etiology, gender differences and therapeutic approaches]*. Prax. Kinderpsychol. Kinderpsychiatr. 2007; 56(3): 185–205. Doi: 10.13109/prkk.2007.56.3.185. PMID: 17451150.
7. Garber J. *Depression in children and adolescents: Linking risk research and prevention*. Am. J. Prev. Med. 2006; 31(6 Suppl 1): 104–125. Doi: 10.1016/j.amepre.2006.07.007. PMID: 17175406.
8. Jonge-Heesen de KWJ, Rasing SPA, Vermulst AA, Scholte RHJ, Ettekenoven van KM, Engels RCME i wsp. *Randomized control trial testing the effectiveness of implemented depression prevention in high-risk adolescents*. BMC Med. 2020; 18(1): 188. Doi: 10.1186/s12916-020-01645-3.

9. Do R, Lee S, Kim JS, Cho M, Shin H, Jang M i wsp. *Effectiveness and dissemination of computer-based cognitive behavioral therapy for depressed adolescents: Effective and accessible to whom?* J. Affect. Disord. 2021; 282: 885–893. Doi: 10.1016/j.jad.2020.11.027.
10. Hosenbocus S, Chahal R. *SSRIs and SNRIs: A review of the discontinuation syndrome in children and adolescents.* J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2011; 20(1): 60–67. PMID: 21286371; PMCID: PMC3024727.
11. Charakterystyka produktu leczniczego „Fluoxetine Vitabalans”. <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 10.04.2024).
12. Charakterystyka produktu leczniczego „Escitalopram Actavis”. <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 10.04.2024).
13. Charakterystyka produktu leczniczego „Zolofit”. <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 10.04.2024).
14. Dwyer JB, Bloch MH. *Antidepressants for pediatric patients.* Curr. Psychiatr. 2019; 18(9): 26–42F. PMID: 31511767; PMCID: PMC6738970.
15. 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. PMID: 34658889; PMCID: PMC8517085.
16. France K, Ammend D, Brown J. *Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring of sertraline at a residential treatment center for children and adolescents: A pilot study.* Innov. Pharm. 2022; 13(4): 10.24926/iip.v13i4.5035. Doi: 10.24926/iip.v13i4.5035. PMID: 37305603; PMCID: PMC10256290.
17. Dörks M, Langner I, Dittmann U, Timmer A, Garbe E. *Antidepressant drug use and off-label prescribing in children and adolescents in Germany: Results from a large population-based cohort study.* Eur. Child Adolesc. Psychiatry 2013; 22(8): 511–518. Doi: 10.1007/s00787-013-0395-9. Epub 2013 Mar 3. PMID: 2345562.
18. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K i wsp. *Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017.* Pharmacopsychiatry 2018; 51(1–02): 9–62. Doi: 10.1055/s-0043-116492. Epub 2017 Sep 14. Erratum in: Pharmacopsychiatry 2018; 51(1–02). PMID: 28910830.
19. Schoretsanitis G, Paulzen M, Unterecker S, Schwarz M, Conca A, Zernig G i wsp. *TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; A tool for clinicians.* World J. Biol. Psychiatry 2018; 19(3): 162–174. Doi: 10.1080/15622975.2018.1439595. PMID: 29493375.
20. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA i wsp. *Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review.* Neurol. Int. 2021; 13(3): 387–401. Doi: 10.3390/neurolint13030038. PMID: 34449705; PMCID: PMC8395812.
21. Chu A, Wadhwa R. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.* [Updated 2023 May 1]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>.
22. Ho D. *Antidepressants and the FDA’s Black-Box Warning: Determining a rational public policy in the absence of sufficient evidence.* Virtual Mentor. 2012; 14(6): 483–488. Doi: 10.1001/virtualmentor.2012.14.6.pfor2-1206.
23. 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.

24. Pawełczyk T, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. Ryzyko zachowań samobójczych w trakcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi: czy uzasadnione są ostrzeżenia? [Risk of suicidal behavior during antidepressant treatment: are the warnings justified?]. *Post. Psychiatr. Neurol.* 2010; 19(3): 227–234.
25. 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/fpsyt.2020.00717. eCollection 2020.
26. Janas-Kozik M, Słopeń A, Remberk B, Siwek M. *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.* *Psychiatr. Pol.* 2023; 57(5): 899–916.
27. Ilickovic IM, Jankovic SM, Tomcuk A, Djedovic J. *Pharmaceutical care in a long-stay psychiatric hospital.* *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2016; 23(3): 177–181. Doi: 10.1136/ejhp-2015-000718. Epub 2015 Nov 27. PMID: 31156842; PMCID: PMC6451613.
28. Hazell P. *Updates in treatment of depression in children and adolescents.* *Curr. Opin. Psychiatry* 2021; 34(6): 593–599. Doi: 10.1097/YCO.0000000000000749. PMID: 34456305.
29. Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL, Nightingale-Teresi J, Carmody T, Hughes CW i wsp. *Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents.* *Am. J. Psychiatry* 2008; 165(4): 459–467. Doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07091453. PMID: 18281410; PMCID: PMC2824429.
30. Yan T, Goldman RD. *Time-to-effect of fluoxetine in children with depression.* *Can. Fam. Physician* 2019; 65(8): 549–551. PMID: 31413023; PMCID: PMC6693597.
31. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. *Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: A systematic review of observational studies.* *CMAJ* 2009; 180(3): 291–297. Doi: 10.1503/cmaj.081514. PMID: 19188627; PMCID: PMC2630355.
32. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS i wsp.; Sertraline Pediatric Depression Study Group. *Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: Two randomized controlled trials.* *JAMA* 2003; 290(8): 1033–1041. Doi: 10.1001/jama.290.8.1033.
33. Fiaturi N, Greenblatt DJ. *Therapeutic drug monitoring of antidepressants.* *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019; 250: 115–133. Doi: 10.1007/164_2018_161. PMID: 30194543.
34. Tierney E, Joshi PT, Llinas JF, Rosenberg LA, Riddle MA. *Sertraline for major depression in children and adolescents: Preliminary clinical experience.* *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 1995; 5(1): 13–24. Doi: 10.1089/cap.1995.5.13.
35. Landy K, Rosani A, Estevez R. *Escitalopram.* StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>. Accessed January 2024. PMID: 32491666.
36. Auquier P, Robitail S, Llorca PM, Rive B. *Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: A meta-analysis.* *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2003; 7(4): 259–268. Doi: 10.1080/13651500310003408. PMID: 24930412.
37. Carandang C, Jabbal R, Macbride A, Elbe D. *A review of escitalopram and citalopram in child and adolescent depression.* *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2011; 20(4): 315–324. PMID: 22114615; PMCID: PMC3222577.
38. Periclou A, Rao N, Sherman T, Ventura D, Abramowitz W. *Single-dose pharmacokinetic study of escitalopram in adolescents and adults* [Abstract]. *Pharmacotherapy* 2003; 10: 1361–1362.
39. Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. *Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: System-*

- atic review. Br. J. Psychiatry 2006; 189: 309–316. Doi: 10.1192/bjp.bp.105.018325. PMID: 17012653.
40. Mandrioli R, Mercolini L, Saracino MA, Raggi MA. *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions*. Curr. Med. Chem. 2012; 19(12): 1846–1863. Doi: 10.2174/092986712800099749. PMID: 22414078.
 41. Piacentino D, Bianchi E, De Donatis D, Florio V, Conca A. *Therapeutic drug monitoring of antidepressants: An underused but potentially valuable tool in primary care*. Front. Psychiatry 2022; 13: 867840. Doi: 10.3389/fpsyt.2022.867840. PMID: 35422716; PMCID: PMC9002103.
 42. Hamrin V, Scahill L. *Selective serotonin reuptake inhibitors for children and adolescents with major depression: Current controversies and recommendations*. Issues Ment. Health Nurs. 2005; 26(4): 433–450. Doi: 10.1080/01612840590922452. PMID: 16020058.
 43. Hemeryck A, Belpaire FM. *Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: An update*. Curr. Drug Metab. 2002; 3(1): 13–37. Doi: 10.2174/1389200023338017. PMID: 11876575.
 44. Leon de J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. *The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66(1): 15–27.
 45. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR i wsp. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants*. Clin. Pharmacol. Ther. 2023; 114(1): 51–68. Doi: 10.1002/cpt.2903. Epub 2023 May 30. PMID: 37032427; PMCID: PMC10564324.

Autor korespondencyjny: Agnieszka Rakus
agnieszkajaros0@gmail.com