

FARMAKOTERAPIE AFEKTIVNÍCH PORUCH V DĚTSTVÍ A ADOLESCENCI

doc. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.

Dětská psychiatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Přehledný článek pojednává o depresivní poruše a bipolární afektivní poruše v pedopsychiatrii. Krátce shrnuje specifika obou poruch v dětství a adolescenci. Dále přináší přehled klinických studií a zkušeností o léčbě antidepresivy, stabilizátory nálad a antipsychotiky. V léčbě antidepresivy dominují antidepresiva SSRI. Ve skupině stabilizátorů nálad máme nejvíce poznatků o léčbě lithiem, užívají se rovněž carbamazepin a valproát. Ve skupině antipsychotik jsou k dispozici pouze nevelké studie atypických neuroleptik – risperidonu, olanzapinu a clozapinu.

Klíčová slova: depresivní porucha, bipolární afektivní porucha, antidepresiva, stabilizátory nálad, antipsychotika.

PHARMACOTHERAPY OF AFFECTIVE DISORDERS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

An overview article deals with depressive disorder and bipolar affective disorder in paedopsychiatry. A brief summary of specific features of both of the diagnoses in childhood and adolescence is given. Furthermore, it presents a review of clinical studies and experience in treatment with antidepressants, mood stabilizers, and antipsychotics. SSRI's are the most frequently used drug group among antidepressants. In the group of mood stabilizers the largest number of findings concern lithium. Also carbamazepine and valproate are being used. Only a few studies of a limited size are available in antipsychotics – they have dealt with risperidone, olanzapine, and clozapine.

Key words: depressive disorder, bipolar affective disorder, antidepressants, mood stabilizers, antipsychotics.

Úvod

Koncepce duševních poruch v pedopsychiatrii byla vytvářena se značným zpožděním oproti dospělé psychiatrii. Dětské a adolescentní psychiatrii chyběla v pravý čas osobnost typu Emila Kraepelina, která by byla schopna syntetického přístupu, systematického třídění a dalekosáhlých koncepčních rozhodnutí. Zmíněné zpoždění se týká v plné míře i otázky juvenilních afektivních poruch. Až do roku 1970 převládal v odborné veřejnosti teoretický názor, že děti nemohou kvůli nezralým osobnostním strukturám zažívat extrémní, patologické nálad (18). Přelomem byly až čtvrtý kongres Unie evropských pedopsychiatrů ve Stockholmu (1970) a americká konference National Institute of Mental Health o depresi v dětství a adolescenci (1975). Teprve tyto konference otevřely diskusi o problémech diagnostiky pedopsychiatrických afektivních poruch a dosáhly konsenzu, že i u dětí a adolescentů lze užívat diagnostická kritéria pro dospělé (25).

Za posledních třicet let došlo k významnému pokroku. Obecně byla přijata existence pedopsychiatrických diagnóz „depresivní po-

rucha“ a „bipolární afektivní porucha“, na druhé straně dosud málo je známo o diagnózách „dystymie“, „cyklothymie“ a „sezónní afektivní porucha“, tím méně o jejich specifické terapii u pediatrické populace (18, 24, 25). Proto se v přehledu soustředíme pouze na první dvě diagnózy, kde je již k dispozici dostatek reprezentativních poznatků.

Depresivní porucha

Epidemiologické studie uvádějí, že prevalence depresivní poruchy u dětí je v rozmezí 2–4% a toto číslo po pubertě stoupá až k 4–8% prevalence v adolescenci (2). Zastoupení pohlaví je až do puberty stejné, později se deprese vyskytuje ve větší frekvenci u žen. Symptomy deprese se vyvíjejí s věkem a kromě jiného závisejí na dosaženém vývojovém stádiu. Příznaky deprese lze deskriptivně rozdělit na příznaky vyskytující se ve všech věkových skupinách a příznaky věkově vázané (18) – bliže viz tabulka 1.

Věkový faktor ovlivňuje též délku depresivní fáze. Někteří autoři udávají průměrnou délku fáze u dětí a adolescentů 7–9 měsíců (22), nejnovější data nalézají průměrnou délku do-

konce až 15–18 měsíců (4). Připomeňme si, že délka fáze u depresivní poruchy v dospělosti bývá udávána v rozmezí 6–13 měsíců (15).

Podobně jako u dospělých pacientů je zejména u adolescentů deprese spojena se zvýšeným suicidálním rizikem. Kumulativní riziko je udáváno kolem 2–4%, tedy šestkrát více než ve zdravé populaci stejného věku (24). To podtrhuje význam správné diagnostiky a léčby.

Bipolární afektivní porucha

Prevalence bipolární poruchy v pediatrické populaci byla nalezena přibližně 1% (6, 23). Zatím nečetná data ukazují přibližně stejné zastoupení pohlaví, podobně jako je tomu u dospělé populace. Podle Wienera (25) juvenilní bipolární porucha začíná průměrně dříve než unipolární deprese (11, 7 versus 14, 9 let).

Také příznaky mánie lze deskriptivně rozdělit na příznaky vyskytující se ve všech věkových skupinách a příznaky věkově vázané (18) – bliže viz tabulka 2. Data o délce fází jsou rozporná, některá data uvádějí průměrné trvání fáze až 3,5 roku (12). To je značně delší trvání, než bývá udáváno v dospělé psychiatrii jak pro manické fáze (2–4 měsíce), tak pro depresivní fáze (3–5 měsíců) (21).

Komplikujícím faktorem v diagnostice je vysoká komorbidita s jinými diagnózami: 50–80% s ADHD, 20–60% s poruchou opozičního vzoru nebo poruchami chování, 30–50% s abúzem drog (19). Především v případě komorbidity s ADHD nastává značný překryv symptomů a ztížení diferenciální diagnostiky. Přibližně 20% adolescentních pacientů

Tabulka 1. Příznaky deprese v závislosti na věku (adaptováno podle Lewise, 1996)

Příznaky shodné pro všechny věkové skupiny	Příznaky charakteristické u dětí	Příznaky charakteristické u adolescentů
Depresivní nálada Poruchy koncentrace Nespavost Suicidální myšlenky	Depresivní vzhled Somatizace Agitace Separační anxieta Fobie	Anhedonie Hypersomnie Beznaděj Změny váhy Abusus drog Poruchy chování Diurnální kolísání nálad

Tabulka 2. Příznaky mánie v závislosti na věku (adaptováno podle Lewise, 1996)

Příznaky shodné pro všechny věkové skupiny	Příznaky charakteristické u mladších dětí (< 9 let)	Příznaky charakteristické u starších dětí (> 9 let)
Hyperaktivita Logorea Rozptýlenost	Iritabilita Emoční labilita	Euforie Elace nálady Paranoidita Megalomaničké bludy

s bipolární poruchou provede alespoň jeden suicidální pokus (1).

Postupy léčby

Postupy léčby se v základních obrysech neliší od postupů v dospělém věku. U unipolární deprese užíváme antidepressiva, byť s určitými specifiky, jak uvedeme dále. Na rozdíl od dospělé deprese existuje zatím jen málo pokusů vytvořit formalizované postupy léčby. Zřejmě nejreprezentativnějším z těchto pokusů je Texas Children's Medication Algorithm Project, konkrétně jeho část pro depresi (9, 13). Doporučuje se v prvním kroku začít antidepressivem ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). V případě neúčinnosti zaměřit na jiný preparát SSRI, nebo léčbu SSRI augmentovat. Teprve ve třetím kroku je doporučována monoterapie antidepressivem z jiné skupiny (tricyklicka, venlafaxin, bupropion, mirtazapin).

V léčbě bipolární poruchy jsou základem terapie thymostabilizéry, doplněné u depresivní fáze antidepressivy, u závažnější manické fáze benzodiazepiny k dosažení sedace a/nebo antipsychotiky. V případě psychotických fází manických i depresivních augmentujeme antipsychotiky (23, 25).

Antidepressiva

Zkušenosti byly získány především v léčbě unipolární deprese. Provedené studie ukázaly, že juvenilní depresivní porucha se podstatně odlišuje od své varianty v dospělosti nejen z hlediska symptomů a průběhu, ale i z hlediska reakce na léčbu. Výsledky kontrolovaných studií tricyklických antidepressiv (TCA) u deprese v dětství a adolescenci byly zklamáním a podporovaly terapeutický nihilismus (viz tabulka 3). Imipramin, amitriptylin, nortriptylin ani desipramin neukázaly významně lepší efekt než placebo (3, 8).

Tabulka 3. Dvojitě slepé studie tricyklických antidepressiv v pedopsychiatrii

Antidepressivum	Počet studií	Výsledek
Imipramin	4	IMI = pla
Amitriptylin	4	AMI = pla
Nortriptylin	2	NOR = pla
Desimipramin	2	DMI = pla
pla – placebo		

Větší naděje byly spojovány s novějšími preparáty, především ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Vyšší účinnost SSRI než TCA je teoreticky zdůvodňována tím, že noradrenergní systém se plně vyvíjí až v časně dospělosti, zatímco serotoninergní systém podléhá během vývoje mnohem menším změnám. Proto serotoninergní agens mohou být v mladší věkové skupině účinnější.

Přehled zkušeností s SSRI ukazuje tabulka 4, adaptována podle McClellana a Werryho (20). Psychologický průlom v nazírání na léčbu časně deprese představovala Emslieho studie s fluoxetinem z roku 1997. Demonstrovala, že dětskou depresi lze účinně léčit antidepressivem a v metodologicky dobře připraveném designu lze ukázat významnou účinnost oproti placebo (56% responderů na fluoxetinu versus 33% na placebo, při průměrném věku 12 let). Také publikované kontrolované studie oproti placebo s paroxetinem (Keller) a s citalopramem (Wagnerová) vyzněly příznivě a podpořila užití SSRI (viz tabulka 4). Podávané (průměrné) dávky SSRI byly ve studiích prokazujících efektivitu SSRI shodné s dospělou populací – v Emslieho studii fluoxetin 20mg, v Kellerově studii paroxetin 28mg, ve studii Wagnerové citalopram 24 mg. Rovněž několik otevřených nekontrolovaných studií (fluoxetin, fluvoxamin, sertralin, paroxetin) udávalo zlepšení deprese v rozmezí 64–100%.

V poslední době se však objevila kontraverze ohledně paroxetinu, která rezultovala ve stanovisku FDA (americký Úřad pro potraviny a léky) publikovaném v červnu 2003. FDA upozornila, že existují nová data upozorňující na zvýšené riziko suicidálních myšlenek a suicidálních pokusů u dětí a adolescentů léčených paroxetinem. FDA dále konstatovala, že byly

provedeny, ale nepublikovány, tři kontrolované studie s paroxetinem, které neprokázaly jeho významnou účinnost oproti placebo. Tedy ze čtyř existujících studií pouze jediná (Kellerova) přinesla pozitivní výsledek (7). Na definitivní zhodnocení vhodnosti paroxetinu u pediatrické populace si budeme ve světle těchto fakt muset ještě počkat. Tento problém nicméně rozvířil znovu diskuzi o publikování negativních výsledků a o etice farmakologického výzkumu vůbec, diskuzi, která dosud probíhá.

Oficiálně byl z SSRI registrován u FDA pro léčbu dětské deprese pouze fluoxetin, u nás zatím žádný SSRI preparát. Fluvoxamin a sertralin byly u nás registrovány jen pro léčbu juvenilní obsedantně – kompulzivní poruchy, a to od osmi, resp. šesti let věku. Ovšem i tato registrace je výrazem spolehlivých dat o bezpečnosti užití v nízkém věku, a má tedy svůj širší klinický význam.

Thymostabilizéry

U stabilizátorů nálad máme zatím k dispozici jen málo údajů a téměř žádná kontrolovaná data (20). Často je proto nutné se opírat o přenesené zkušenosti z dospělé populace (24).

Lithium je u dětí dobře snášeným lékem. Existuje shoda, opírající se o doporučení americké FDA, že by mělo být používáno až po 12. roce života. Farmakokinetika u dětí vykazuje kratší eliminační poločas a vyšší celkovou clearance v porovnání s dospělými. V aspektu účinnosti u bipolární poruchy je k dispozici několik otevřených a jedna dvojitě slepá studie, jejich příznivé výsledky korespondují s výsledky u dospělé populace (1). Nežádoucí účinky jsou obdobné dospělým, problémy však mohou u pubertální populace činit vzestup váhy a zhoršení akné. U těchto pacientů je lépe přejít na alternativní léčbu. Doporučované dávkovací rozmezí v pedopsychiatrii, pokud váha dítěte nepřesahuje 50 kg, činí 600–1200 mg denně (23) a doporučené sérové koncentrace se neliší od doporučení pro dospělou psychiatrii: 0,6–1,2 mmol/l pro léčbu akutní manické fáze a 0,6–0,8 mmol/l pro udržovací léčbu (1).

Tabulka 4. Dvojitě slepé studie novějších antidepressiv v pedopsychiatrii

Lék	Studie	N	Věk	Efekt
Fluoxetin	Simeon et al., 1990	40	adol.	flu = pla
	Emslie et al., 1997	96	7–17	flu > pla
	Emslie et al., 2002	219	8–18	flu > pla
Paroxetin	Keller et al., 2001	275	12–18	par > pla imi = pla
	Braconnier et al., 2003	121	12–20	par = clo
Citalopram	Wagner et al., 2004	174	7–17	cit > pla
Venlafaxin	Mandoki et al., 1997	33	8–17	ven = pla
N – počet pacientů ve studii, adol. – adolescenti, pla – placebo, imi – imipramin, clo – clomipramin				

Carbamazepin byl u dětí více studován jako antiepileptikum než jako psychofarmakum. O jeho užití jako stabilizátoru nálady je k dispozici jen několik kazuistických sdělení. Někteří autoři se však domnívají, že vysoká četnost vedlejších účinků (únava, poruchy koordinace, závrativost), možnost komplikací (agranulocytóza) spolu s vysokým potenciálem lékových interakcí činí carbamazepin nepřilíš vhodný pro pedopsychiatrii. Kontrola bílého krevního obrazu a jaterních funkcí během léčby je nezbytná. Dávkuje se u dětí 10–20 mg/kg/d a u adolescentů 600–1200 mg denně (1).

Valproát sodný byl rovněž podrobně studován jako antiepileptikum. Není doporučován u dětí mladších 2 let, neboť zde se může zvláště manifestovat jeho hepatotoxicita (toto užití však v pedopsychiatrii stejně nepřipadá v úvahu). Z dalších vážnějších nežádoucích účinků se může objevit trombocytopenie, hyperandrogenismus a syndrom polycystických ovárií, proto během léčby mají být kontrolovány jak jaterní funkce, tak i krevní obraz a u dívek také endokrinní funkce. Existuje několik menších otevřených studií a kazuistik o užití jako thymoprofylaktika s vesměs příznivými výsledky. U dětí se dávkuje okolo 10–60 mg/kg/d, u adolescentů 1000–3000 mg denně, terapeutická koncentrace je 30–100 mg/ml (1).

Jediná pedopsychiatrická porovnávací studie thymoprofylaktik pochází z června 2000 (16). U randomizovaného souboru 42 dětí a adolescentů nalezla následující výskyt příznivé odpovědi na léčbu: valproát sodný 46 %, lithium 42 %, carbamazepin 34 %, rozdíl mezi látkami nebyl statisticky významný.

Nedávno byla publikována studie o terapeutických kombinacích u juvenilní bipolární poruchy (17). U souboru 35 dětí a adolescentů ve věku 7–18 let, 58% z nich nereagovalo na úvodní terapeutickou monoterapii stabilizátorem nálady a vyžadovalo kombinační léčbu – přidání dalšího stabilizátoru nálady a/nebo antidepresiva, antipsychotika, nebo psychostimulancia (u pacientů s ADHD). Účinnost kombinační léčby byla vysoká – 80%.

Konkrétní kombinací lithia a valproátu u 90 pedopsychiatrických pacientů (věkové rozmezí 5–17 let) se zabývala otevřená studie Findlinga, et al. (11). Bylo nalezeno, že 47% pacientů splnilo na konci studie kritéria pro remisi, léčba byla dobře tolerována.

Oficiálně jsou u nás registrovány pro léčbu juvenilní bipolární poruchy lithium a carbamazepin bez věkového omezení, u valproátu se doporučuje užití až u dětí starších 3 let.

Benzodiazepiny

Údaje o užití benzodiazepinů v léčbě juvenilní bipolární poruchy nejsou k dispozici (18, 25). Klinické zkušenosti naznačují, že by

Tabulka 5. Atypická neuroleptika u juvenilní bipolární poruchy

Studie	Typ	N	Věk	Efekt
Risperidon				
Schreier, 1998	O	11	5,5–16	73 %
Frazier et al., 1999	O	28	10,4	82 %
Olanzapin				
Soutullo et al., 1999	O	7	12–17	71 %
Clozapin				
Masi et al., 2002	O	10	12–17	100%
N – počet pacientů ve studii, O – otevřená studie				

vysoce potentní benzodiazepiny (clonazepam, lorazepam) mohly být užitečné jako přidavná medikace k thymostabilizérům při navození sedace u mánie, jako to bylo studováno u dospělých pacientů (14).

Antipsychotika

Podle dostupných údajů neexistuje žádná relevantní studie typických neuroleptik u bipolární poruchy v dětské psychiatrii (5). Lze předpokládat, že z klasických neuroleptik může být haloperidol nejúčinnějším agens v léčbě mánie, podobně jako je tomu v dospělé psychiatrii.

První nekontrolované studie atypických neuroleptik v této indikaci shrnuje tabulka 5. Tato tabulka také zahrnuje otevřenou studii s clozapinem u farmakorezistentních pacientů s manickou nebo smíšenou fází, výsledek byl příznivý, bez zaznamenaných komplikací. Dosavadní studie jsou nadějně, ale problematika vyžaduje rozsáhlejší a metodologicky propracovanější zkoumání. Je třeba také mít na mysli, že antidepresivní působení atypických neuroleptik (na rozdíl od depresogenního účinku typických neuroleptik) může mít výraz v určitém riziku přesmyků bipolární deprese do mánie nebo hypománie. V dospělé psychiatrii byly popsány takové kazuistiky u všech aty-

pických neuroleptik s výjimkou clozapinu (10). Proto se řada autorů kloní k doporučení, že atypická neuroleptika by se měla u bipolární poruchy podávat v kombinaci s thymostabilizéry. Tato problematika vyžaduje ovšem další zkoumání, neboť na druhé straně je nutno uvést, že olanzapin jako první atypické neuroleptikum již získal registraci pro užití v monoterapii manické fáze u dospělých.

Z hlediska praktického je nutno připomenout, že žádné z atypických neuroleptik nezískalo u nás oficiální registraci pro léčbu juvenilní bipolární poruchy. Pedopsychiatrická registrace existuje pouze u risperidonu, a to pro léčbu poruch chování od pěti let věku. Ta ovšem reflektuje bezpečnost užití v nízkém věkovém pásmu a má svůj obecný klinický význam.

Závěr

V současnosti existují ověřené účinné a bezpečné prostředky pro farmakoterapii afektivních poruch v dětství a adolescenci. Přiměřený objem klinických dat je k dispozici u skupiny antidepresiv a lithia, méně je známo o antikonvulzivech v indikacích stabilizátorů nálady a antipsychotikách. Zejména u bipolární poruchy však lze v určité míře extrapolovat naše farmakoterapeutické zkušenosti získané u dospělé populace.

Literatura

1. AACAP official action. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (10 Suppl): 157–176.
2. Angold A, Costello E. The epidemiology of depression in children and adolescents. In: Goodyer IM (ed.) *Depression: Developmental and Clinical Perspectives*. Vol 2. Cambridge: Cambridge University Press 1995.
3. Birmaher B. Should we use antidepressant medications for children and adolescents with depressive disorders? *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 35–39.
4. Birmaher B, Williamson DE, Dahl RE, Axelson DA, Kaufman J, Dorn LD, Ryan ND. Clinical presentation and course of depression in youth: Does onset in childhood differ from onset in adolescence? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 63–70.
5. Campbell M, Rapoport JL, Simpson GM. Antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 537–545.
6. Coffey CE, Brumback RA. *Textbook of Pediatric Neuropsychiatry*. 1 st ed. Washington DC: American Psychiatric Press 1998; 1566 s.
7. Connor DF. Paroxetine and the FDA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 127.
8. Drtílková I. Antidepresiva v dětské psychiatrii. *ČS Psychiat* 1999; 95 (Suppl 1): 3–36.
9. Emslie GJ, Hughes CW, Crismon L, Lopez M, Pliszka S, Toprac MG, Boerner C. A feasibility study of the childhood depression medication algorithm: The Texas Children's Medication Algorithm Project (CMAP). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 519–527.
10. Fahy S, Fahy TJ. Induction of manic symptoms by novel antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 597.
11. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, Youngstrom EA, Stansbrey RJ, Reed MD, Demeter CA, Branicky LA, Fisher KE, Calabrese JR. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 895–901.

12. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL, Delbello MP, Soutullo CA. Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 157–164.
13. Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of childhood major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1442–1454.
14. Janicak PG. *Handbook of Psychopharmacotherapy*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins 1999; 391 s.
15. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins 1998; 1401 s.
16. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, Emslie GJ, Weinberg WA, Rush J. Effect size of lithium, divalproex sodium and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 713–720.
17. Kowatch RA, Sethuraman G, Hume JH, Kromelis M, Weinberg WA. Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 978–984.
18. Lewis M. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1996; 1298 s.
19. Marneros A. *Das Neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme 2004; 781 s.
20. McClellan JM, Werry JS. Evidence – based treatments in child and adolescent psychiatry: An inventory. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 1388–1400.
21. Müller – Oerlinghausen B, Greil W. *Die Lithiumtherapie: Nutzen, Risiken, Alternativen*. 1st ed. Berlin: Springer 1986; 438 s.
22. Park RJ, Goodyer IM. Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9: 147–161.
23. Pavuluri MN, Naylor MW, Janicak PG. Recognition and treatment of pediatric bipolar disorder. *Contemporary Psychiatry* 2002; 1: 1–10.
24. Rutter M, Taylor E. *Child and Adolescent Psychiatry*. 4th ed. Malden: Blackwell 2002; 1209 s.
25. Wiener JM. *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry*. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Press 1997; 940 s.