

UPORABA SELEKTIVNIH INHIBITORJEV PONOVNEGA PRIVZEMA SEROTONINA V RAZVOJNEM OBDOBJU

*Hojka Gregorič-Kumperščak**

UVOD

Selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI) so antidepresivi, ki so bili prvič registrirani leta 1988 v Združenih državah Amerike za zdravljenje depresij in obsesivno kompulzivnih motenj (OKM)(1).

V zadnjem desetletju se je zanimanje za uporabo SSRI pri otrocih in mladostnikih močno povečalo in se premaknilo s polja tricikličnih antidepresivov (TCA) na področje SSRI. SSRI so danes v Združenih državah Amerike druga najbolj predpisovana psihotropna zdravila v razvojnem obdobju, takoj za psihostimulansi (2).

Razlogov za to je več. Prvi je morda naslednji: z meta-analizo vseh s placebom kontroliranih študij TCA pri bolnikih, starih od šest do osemnajst let, so dokazali neuspešnost TCA pri zdravljenju depresij v razvojnem obdobju (3). Preučevani TCA so delovali predvsem na noradrenergični sistem (4), ki je pri otrocih še nezrel, serotoninski pa je zrel mnogo prej, kar delno pojasni boljšo učinkovitost serotoninskih agensov (5). Verjetno prispeva k neuspešnosti TCA tudi visoka koncentracija hormonov v puberteti (4).

Drugi razlog večjega zanimanja za uporabo SSRI je v ugodnem profilu njihovih stranskih učinkov. TCA so znano kardiotoksični in jih povezujejo z nenadno smrtjo štirih otrok s hiperkinetičnim sindromom, ki so bili zdravljeni z dezimipraminom (6).

V tabeli 1. so prikazani predstavniki SSRI z začetnimi in največjimi odmerki pri odraslih.

* Hojka Gregorič-Kumperščak, dr. med. Oddelek za psihiatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska c.5, 2000 Maribor.

FARMAKOKINETIKA

Vsi SSRI se po oralni aplikaciji (7) dobro absorbirajo. Otroci absorbirajo SSRI hitreje kot odrasli, posebej če gre za preparate v tekočini (8).

Vsi SSRI se metabolizirajo v jetrih, otroci jih metabolizirajo hitreje kot odrasli (9).

V starosti 6-12 let so potrebni najvišji odmerki zdravil na kilogram telesne teže, ne le zaradi hitre presnove, temveč tudi zaradi majhne količine maščevja, kjer se SSRI kopičijo (10).

FARMAKODINAMIKA

Antidepresivi SSRI se vežejo na serotoninsko črpalko in s tem preprečujejo ponovni privzem serotonina v presinaptično vezikulo. S tem je v sinapsi na razpolago več serotonina za učinkovanje, kar posledično vpliva tudi na regulacijo serotoninskih receptorjev (7).

Serotonin deluje na regulacijo razpoloženja, spanja, budnosti, spomina, učenja, hranjenja in spolnega vedenja (7).

STRANSKI UČINKI SSRI

Najpogostejši stranski učinki SSRI pri odraslih so: slabost, bruhanje, mehko blato, glavobol, živčnost, motnje koordinacije, nespečnost, utrujenost, tremor, zmanjšanje libida, odložena ejakulacija in anorgazmija (6,7).

Najpogostejši stranski učinek SSRI v razvojnem obdobju je nezaželen vpliv na vedenje, ki ga opisujejo kot motorični nemir, motnje spanja, socialno dezinhibicijo in subjektivno ekscitacijo (11). V različnih študijah ga najdejo v 21% (sertralin)(12) do 50% (fluoksetin) (11).

Klinično je težko ločiti med nezaželenim učinkom na vedenje in bipolarnim preklpom, saj so pri predpubertetnih depresivnih otrocih opisali v 32% začetek bipolarnе motnje (12).

Nezaželen učinek na vedenje ni povezan s prehitrim dvigovanjem odmerkov SSRI (12) in je nastopil le pri otrocih z depresijo, OKM in hiperkinetičnim sindromom, ki so bili zdravljeni s SSRI (13), ne pa pri ostalih motnjah

(anksioznih, motnjah hranjenja). Nekateri avtorji (14) navajajo odsotnost privzdignjenega ali sovražnega razpoloženja in grandioznosti ali iritabilnosti kot karakteristično razliko med genuinim maničnim preklopom in s SSRI induciranim nezaželenim učinkom na vedenje.

Možno je, da je sprememba vedenja zgolj pogost simptom otrok, zdravljenih s SSRI in ni neposredno povezana s samim zdravilom (12).

Pojavnost drugih stranskih učinkov SSRI v razvojnem obdobju je primerljiva z odraslimi (12).

INDIKACIJE ZA UPORABO SSRI V RAZVOJNEM OBDOBJU

V različnih študijah poročajo o uspešnosti SSRI pri 13 indikacijah v razvojnem obdobju. Med najpogostejšimi so depresija, OKM, motnje hranjenja ter avtizem (15).

1. DEPRESIJA

Prevalenca depresij pri otrocih in mladostnikih je 0.4-8.3% (3). Starost prve depresivne epizode se pomika navzdol, tako narašča verjetnost pred kratkim rojenih otrok, da bodo imeli prvo depresivno epizodo že v adolescenci (4).

O neuspešnosti zdravljenja depresij v razvojnem obdobju s TCA v primerjavi s placebom je bilo govora že v uvodu. Doslej ni nobene študije, ki bi neposredno primerjala uspešnost TCA in SSRI (4). V odprti študiji pri 15 adolescentih, starih 16-24 let, kjer ni prišlo do terapevtskega odgovora na TCA, so dosegli 64% izboljšanje po zamenjavi TCA s SSRI v 6-7 tednih (16).

V večji, dvojno slepi študiji z naključnim izborom so pokazali 56% izboljšanje depresije pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih s fluoksetinom 20mg/dan, v primerjavi s 33% izboljšanjem pri uporabi placeba (3). Do izboljšanja je prišlo le z objektivnimi meritvami (clinical global improvement scale, clinical depressive symptom severity ratings), ne pa tudi na samoocenjevalnih lestvicah in lestvicah funkcioniranja v družini (3). O podobnih rezultatih poročajo tudi pri uporabi sertralina (12). Kaže, da SSRI v prvih 12 tednih le zmanjšajo depresivne simptome, ne morejo pa še izboljšati globalnega funkcioniranja (12).

Rezultat omenjene študije je zaskrbljujoč, saj je 39% ponovitev bolezni v enoletnem sledenju, od tega 55% v prvih šestih mesecih. Znano je, da pride pri

odraslih le v 20% do ponovitve depresije v prvem letu (3). Botroval je tudi priporočilom za nadaljevalno in vzdrževalno zdravljenje depresij v razvojnem obdobju, ki so naslednja (3):

- akutno zdravljenje (do remisije): povprečno 8 tednov
- nadaljevalno zdravljenje (od remisije naprej): vsaj 4 do 6 mesecev
- vzdrževalno (profilaktično) zdravljenje (za preprečitev relapsa): vsaj 6 do 9 mesecev istega antidepressiva v enakem odmerku.

Avtorji priporočajo vzdrževalno zdravljenje pri vseh otrocih in mladostnikih z depresijo, še posebej pa takrat, ko so prisotni dejavniki tveganja za ponovitev depresije.

Dejavniki tveganja za ponovitev depresije so (3, 6):

- starost otroka (manjša kot je starost otroka, večja je možnost ponovitve)
- dvojna depresija
- dejavnik tveganja glede na družinsko anamnezo
- prisotnost psihotičnih znakov
- trenutna depresivna epizoda je težka.

Leta 1995 je bil v Harvard Review of Psychiatry objavljen naslednji algoritem zdravljenja depresij v razvojnem obdobju (17):

- Najprej je potrebno nefarmakološko zdravljenje depresivnih otrok in mladostnikov.

Če ni izboljšanja, ali je bolnik hudo funkcionalno prizadet, je potrebna skrbna psihiatrična evaluacija z uporabo kriterijev, objavljenih v Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV), preden se predpiše farmakoterapija.

- Zdravljenje z antidepressivni se lahko prične z uporabo SSRI. Uporabljeni morajo biti najnižji odmerki.

Odmerke lahko višamo, če v 2-4 tednih ni terapevtskega odgovora.

Odmerke višamo dokler ni odgovora, ali dokler ni dosežen maksimalni priporočen odmerek, ali dokler ni dosežen maksimalen še toleriran odmerek.

- Če še ni prišlo do zadovoljivega terapevtskega odgovora, se lahko dodajo druga zdravila, npr. litij. Tak pristop ima lahko hitrejši terapevtski učinek kot pa uvedba novega antidepressiva.
- Če ni prišlo do odgovora tudi po dodatku drugega zdravila, se priporoča zamenjava z drugim razredom antidepressivov.

Food and Drug Administration (FDA) nekaterih opisanih postopkov ni odobrila za otroke pod 12 let, zato avtorji priporočajo uporabo antidepresivov le pri z depresijo zelo ogroženih otrocih (17).

Odmerki SSRI, ki jih uporabljamo, so enaki odmerkom odraslih (15).

2. OBSESIVNO-KOMPULZIVNE MOTNJE (OKM)

Prevalenca OKM v razvojnem obdobju je 2-4% (18).

SSRI so danes zdravilo izbora za OKM v razvojnem obdobju, čeprav je predstavnik TCA, klomipramin, dokazano enako uspešen, je pa zaradi stranskih učinkov manj primeren (19). Vsi predstavniki SSRI imajo enako prednost pred TCA in vsi SSRI imajo primerljivo uspešnost pri OKM (19).

Ko izbiramo med posameznimi SSRI, lahko upoštevamo klinični vtis mnogih avtorjev, da sta fluoksetin in sertralin najbolj aktivirajoča (19). Če predvidamo, da monoterapija s SSRI ne bo zadostovala, je pametneje izbrati SSRI s krajšim razpolovnim časom (fluvoksamin ima najkrajši razpolovni čas) (19). Če je sodelovanje bolnika slabše, je priporočljivo izbrati SSRI z daljšim razpolovnim časom (fluoksetin in sertralin) (19).

Priporočeni začetni in terapevtski odmerki za zdravljenje OKM v razvojnem obdobju so prikazani v tabeli 2.

OKM so po DSM-IV klasificirane v poglavju anksioznih motenj. Vsi SSRI, še posebej fluoksetin lahko v prvih 2-3 tednih dvignejo stopnjo anksioznosti. Vendar pride z daljšo uporabo do zmanjšanja anksioznosti, obsesij in kompulzivnega vedenja, ponavadi v tretjem ali četrtem tednu (6).

Preden lahko ocenimo uspešnost zdravljenja OKM, mora preteči vsaj 10-12 tednov. Če ni terapevtskega odgovora na uporabljeni SSRI, ga lahko zamenjamo z drugim predstavnikom SSRI. Pri OKM, ki so ji pridruženi tiki, lahko dodamo antipsihotik v nizkih dozah (haloperidol). Alternativno lahko dodamo tudi klomipramin ali klonazepam (19). V eksperimentalni fazi pa je imunoterapija (plazmaferenza, imunoglobulini ali prednison iv.) podskupine otrok z akutnim začetkom ali poslabšanjem OKM in otrok s tiki, kjer je nastanek obeh motenj povezan s streptokokno infekcijo (20).

Leta 1997 je FDA odobrila uporabo sertralina za zdravljenje OKM pri otrocih in mladostnikih (6-17let starosti) (21). Od sredine decembra 1999 je sertralin tudi v Sloveniji registriran za zdravljenje OKM pri tej populaciji (22).

Za OKM in za depresijo se priporoča enak titracijski režim in enaki odmerki sertralina kot pri odraslih. Začetni odmerek je 25 mg/dan (otroci od 6 do 12 let) oz. 50mg/dan (mladostniki od 13 do 17 let) in se viša po 50mg vsak teden do 200mg/dan(22). Večina študij pa kaže, da lahko tudi pri otrocih varno začnemo z 50 mg sertralina/dan (18).

V razvojnem obdobju je lahko dokazano učinkovita končna terapevtska doza 50mg/dan, vendar je povprečna terapevtska doza 178 mg/dan (23).

Ponovno je potrebno omeniti možnost razvoja maničnih/hipomaničnih simptomov pri otrocih, zdravljenih s SSRI, ki se razlikujejo od nezaželenega učinka na vedenje. Tako je v odprti študiji kar 30% otrok z OKM in hkratnimi motnjami razpoloženja razvilo manične/hipomanične simptome, kot so grandioznost, impulzivnost, dezinhibiranost, kljub postopnemu in konzervativnemu doziranju ter skrbnemu spremljanju otrok (13). Študijo so opravili s fluoksetinom in sertralinom. Ni pa jasno, ali bi do maničnega preklopa prišlo tudi pri otrocih z OKM brez motenj razpoloženja in ali so OKM večji dejavnik tveganja za manični prekop kot razpoloženske motnje (13).

Avtorji prej omenjene študije zato opozarjajo na previdnost pri uporabi SSRI za zdravljenje OKM v razvojnem obdobju in izpostavljajo kot rizično za razvoj maničnih/hipomaničnih simptomov naslednjo skupino otrok in mladostnikov: 1. s komorbidno depresijo in atipičnimi značilnostmi kot je npr. letargija, psihomotorna retardacija in hypersomnija; 2. s psihozo 3. z družinsko anamnezo bipolarnih motenj; 4. s predhodno iatrogeno povzročeno (hipo)manijo (13).

3. MOTNJE HRANJENJA

Že dolgo je znana vloga serotonina pri motnjah hranjenja. Iz študij na živalih lahko sklepamo, da so serotoninski agonisti anoreksični agensi (24), serotoninski antagonisti pa imajo antianoreksične lastnosti (25).

BULIMIJA

Brewertonova študija kaže na možen hipotalamičen defekt serotoninske funkcije (26), vendar pri bulimiji nepravilnosti v serotoninskem sistemu niso tako izrazite kot pri anoreksiji(27).

Za razvojno obdobje so opravili pri bulimiji le odprte študije uporabe SSRI in poročajo o prenehanju ali vsaj 75% izboljšanju prenašanja ob 20 do 60mg fluoksetina/dan (28, 29).

ANOREKSIJA NERVOZA

Weitzman je našel pomembno zmanjšano gostoto vezavnih mest za (H3)-imipramin v eritrocitih anoreksičnih deklet, ki niso prejemale farmakoterapije (30). Ti in še nekateri drugi podatki, kot so zmanjšana vrednost serotoninskih metabolitov v urinu in likvorju (31, 32, 33), kažejo na disfunkcijo serotoninskega sistema (15).

V pregledu literature najdemo le odprte študije ali prikaze posameznih primerov uporabe SSRI pri anoreksiji v razvojnem obdobju. Poročajo o dobrem ali vsaj zadostno dobrem izboljšanju simptomov in pridobitvi telesne teže pri odmerkih 10 do 80 mg fluoksetina/dan (34,35,36).

Potrebno je opozoriti na možnost zlorabe fluoksetina v visokih dozah zaradi anoreksičnega učinka pri bolnikih z motnjami hranjenja, ki jemljejo fluoksetin in niso vključeni v programe za spremembo prehranjevalnih navad (6).

4. AVTIZEM

Prevalenca avtizma je 0.02 do 0.05% pred 12 letom starosti (37).

Raziskave uporabe SSRI pri avtizmu predstavljajo velik izziv iz več razlogov. Socialna fobija je bolj pogosta pri bližnjih sorodnikih avtističnih pacientov kot pri kontrolah (38). Kar nekaj nenormalnosti serotoninskega sistema je bilo ugotovljenih pri avtističnih pacientih in sicer: povišan celokupni plazemski serotonin ter eksacerbacija simptomov ob akutni ukinitvi triptofana (prekurzorja serotonina) (39).

S SSRI lahko vplivamo na obsesivno- kompulzivno ter stereotipno vedenje avtističnih otrok in tako izboljšamo kvaliteto življenja (5). SSRI pa ne vplivajo na druge značilnosti avtizma (15).

V največji odprti študiji pri avtističnih otrocih, starih od 2 do 7 let, so dobili pomembne rezultate (40). 86% avtističnih otrok z družinsko anamnezo afektivnih motenj je pozitivno odgovorilo na terapijo s SSRI, pri avtističnih otrocih brez te družinske obremenitve pa je prišlo le do 10% pozitivnega odgovora. Pri avtističnih otrocih brez psihiatrične družinske obremenjenosti so bili SSRI uspešni v 60%. Avtorji te študije poročajo o optimalnih dozah fluoksetina 0.2 do 1.4mg/kg telesne teže/dan.

Potrebne bodo dodatne študije, da bi potrdili ali ovrgli obstoj podskupine

avtističnih bolnikov (družinsko obremenjeni z afektivnimi motnjami), ki so bolj dovzetni za terapijo s SSRI (40).

Avtistični otroci se težko prilagajajo na spremembe v okolju in na novosti v utečenih vsakdanjih opravilih oz. nanje reagirajo z akutnimi simptomi anksioznosti, panike ali agitacije. Zanimive so ugotovitve majhne odprte študije o zmanjšanju, s spremembami povzročene, anksioznosti in agitacije pri avtističnih otrocih, zdravljenih s sertralinom (41). Z nizkimi odmerki sertralina 25–50mg/dan je prišlo do pomembnega zmanjšanja opisanih simptomov v 2 do 8 tednih. Le 44% teh otrok je imelo družinsko anamnezo razpoloženskih ali anksioznih motenj. Vendar je bilo zmanjšanje, s spremembami v okolju povezanih simptomov, pri nekaterih otrocih le začasno. Nekaj otrok je potrebovalo deljeno dnevno doziranje, opisujejo pa tudi nezaželen vedenjski učinek pri odmerkih 75mg sertralina/dan (41).

5. PANIČNE IN DRUGE ANKSIOZNE MOTNJE

Kot skupina so anksiozne motnje najpogostejše psihiatrične motnje v razvojnem obdobju. Prevalenca naj bi bila 12–20% (17). Večina študij o uporabi SSRI pri teh motnjah je z majhnim številom pacientov in odprtih, kritiki jih imenujejo anekdotične. V tem prispevku bi predstavila le nekatere zanimive rezultate.

Fairbanks poroča o uspešni terapiji separacijske anksioznosti in socialne fobije s fluoksetinom, ne pa tudi generalizirane fobije (42).

Povprečne doze za otroke so bile 24mg fluoksetina na dan (0.7mg/kgTT/dan), za mladostnike pa 40mg fluoksetina na dan (0.71mg/kgTT/dan). Pri odmerkih, manjših od 20mg/dan, ni prišlo do izboljšanja pri nobenem otroku oz. mladostniku. Povprečen čas izboljšanja je bil 5 tednov (21). Iz drugih študij lahko sklepamo, da se terapevtski odgovor pri teh indikacijah zelo poveča po 8–12 tednih (43, 44).

V več študijah poročajo o uspešni terapiji selektivnega mutizma s fluoksetinom (44, 45).

Fluoksetin naj bi bil uspešen pri zdravljenju selektivnega mutizma zaradi pozitivnega učinka na socialno fobijo.

Povprečna terapevtska doza je bila 28.1mg fluoksetina na dan, poročajo o zmanjšani anksioznosti in večji zmožnosti govorenja v socialnih situacijah (44, 45).

Pri otrocih prav tako poročajo o uspešni terapiji s SSRI pri mešanih anksioznih motnjah. Do pomembnega izboljšanja je prišlo pri povprečni dozi fluoksetina 25.7mg/dan po 6 do 8 tednih zdravljenja (43).

O nezaželenem učinku na vedenje ne poročajo v nobeni od omenjenih študij. Tako lahko sklepamo, da pride do tega stranskega učinka terapije s SSRI pri drugih diagnozah (depresija, OKM) in ne pri anksioznih motnjah (42). Iz te ugotovitve si moremo razložiti, da ne gre toliko za s SSRI povzročeno vedenje, ampak za naraven potek nekaterih bolezni (45).

6. HIPERKINETIČNI SINDROM

Dopamin je vključen v kontrolo motorike in njenih motenj, o čemer govori danes še vedno aktualna dopaminska hipoteza hiperkinetičnega sindroma. Noradrenalin je pomemben pri pozornosti, koncentraciji in razpoloženju (46), medtem ko je serotonin povezan z agresijo in obsesivnostjo (47). Iz tega je razvidno, na katere simptome hiperkinetičnega sindroma lahko vplivamo s SSRI.

Kljub velikemu kliničnemu interesu za uporabo SSRI pri hiperkinetičnem sindromu razpolagamo le z anekdotičnimi podatki. SSRI ne vplivajo na jedrne simptome hiperkinetičnega sindroma, so pa lahko koristni kot dodatna terapija pri sekundarnih ali komorbidnih razpoloženskih ali vedenjskih motnjah (48). Poročajo o 94%, vsaj zmernem, izboljšanju hiperkinetičnih simptomov, če so metilfenidatu dodali fluoksetin do 20 mg na dan (48).

7. OSTALO

SSRI so relativno uspešno uporabljali še pri naslednjih indikacijah v razvojnem obdobju:

- Sindrom Prader-Willi, kjer je prišlo do zmanjšanja telesne teže, apetita in kompulzivnega vedenja (49, 50).
- avtomutilirajoče vedenje v sklopu sindroma Lesch-Nyhan, kjer poročajo le o kratkotrajnem zmanjšanju samoiznakaževalnega vedenja (1 do 3 mesece) (51). Če pa se doda SSRI še naltrekson, je izboljšanje trajno (52).
- Sindrom Gilles de la Tourette, kjer je prišlo do zmanjšanja tikov, izboljšanja pozornosti in socialnega funkcioniranja (53, 54, 55).
- Pri trihotilomaniji, pri kateri poročajo o zmanjšanju ali odpravi simptoma (56, 57).

- Pri enurezi poročajo o enakih rezultatih kot pri terapiji z imipraminom (58).
- Mentalna retardacija, kjer so uporabljali SSRI kot dodatno terapijo. Poročajo o izboljšanju na lestvici kliničnega globalnega funkcioniranja (CGI) (59).

ZAKLJUČEK

Pri vseh motnjah, kjer v razvojnem obdobju uporabljajo SSRI, obstaja sum na serotoninsko disfunkcijo. Večino študij so opravili s fluoksetinom, tako da so potrebne študije z ostalimi predstavniki SSRI (15).

Največ dokazov za uspešnost zdravljenja s SSRI v razvojnem obdobju je povezanih z depresijo in OKM, nekoliko manj s sindromom Gilles de la Tourette, hiperkinetičnim sindromom in motnjami hranjenja. V pregledu literature pa naletimo na odprte študije in prikaze posameznih primerov za ostale motnje, kjer so uporabljali SSRI (15).

V Sloveniji je registriran sertralin za zdravljenje OKM v starosti od 6 do 17 let. To je zaenkrat tudi edini SSRI, odobren od FDA, za uporabo v razvojnem obdobju in to le za zdravljenje OKM. Vendar neregistriranost posameznega zdravila za določeno starostno obdobje ali za določeno indikacijo še ne pomeni nepravilne, nestrokovne ali celo nelegalne uporabe (48). Podatki iz ZDA kažejo, da je 80% zdravil, ki se jih predpisuje otrokom, neregistriranih za to starostno obdobje (5). O tem dejstvu se je treba pogovoriti s starši in z njimi spregovoriti o poročilih v literaturi, ki dokazujejo varno in uspešno uporabo nekaterih zdravil za določene indikacije motenj v razvojnem obdobju (60).

Tabela 1. Predstavniki selektivnih inhibitorjev ponovnega privzema serotonina z generičnim in tovarniškim imenom ter začetnimi in največjimi odmerki za odrasle (7).

Generično ime	Tovarniško ime v Sloveniji	Največji odmerek pri odraslih(mg/dan)	Začetni odmerek pri odraslih(mg/dan)
sertralin	Zoloft	200	50
fluoksetin	Prozac Portal Fluval	120	20
fluvoksamin	Avoxin	300	100
citalopram	Cipramil	60	20
paroksetin	že registriran v Sloveniji	60	10-20

Tabela 2. Priporočeni začetni in terapevtski odmerki SSRI za otroke in mladostnike z OKM (19).

Zdravilo	Začetni odmerek (mg/dan)*	Terapevtski odmerek (mg/dan)
fluoksetin	5	5-40
sertralin	12,5-25	50-200
fluvoksamin	12,5-25	50-200
citalopram	10	10-40
paroksetin	10	10-40

* Nižji odmerki za mlajše otroke in otroke z motnjami v nevrološkem razvoju.

LITERATURA

1. Kaplan PM, Sadock VA. Synopsis of Psychiatry. 8th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998: 1083-91.
2. Jensen PS, Vinod SB, Vitiello B et al. Psychoactive medication prescribing practices for U.S. children: Gaps between research and clinical practice. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38:557-65.
3. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Carmody T, Mayes TL. Fluoxetine in child and adolescent depression: Acute and maintenance treatment. Depression and anxiety 1998; 7: 32-9.
4. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescent with depression. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 1031-37.
5. Walsh KH, McDougle CJ. SSRIs in children and adolescent: Research in autism, selective mutism and Prader-Willi Syndrom. International drug therapy newsletter 1999; 34: 89-96.
6. Kaplan PM, Sadock VA. Synopsis of Psychiatry. 8th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998: 1277-7.
7. Kores-Plesničar B. Antidepresivi. In: Tomori M, Ziherl S eds. Psihiatrija. Ljubljana: Litterapicta in Medicinska fakulteta, 1999: 422- 43.
8. Preskorn S. Pharmacokinetics of antidepressants: Why and how they are relevant to treatment. J Clin Psychiatry 1993; 54: 14-34.
9. Leonard HL, March J, Rickler KC et al. Pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 725-35.
10. Labellarte MJ, Walkup JT, Riddle MA. The new antidepressants: Selective serotonin reuptake inhibitors. J Child Adolescent Psychopharmacol 1998; 45: 1137-55.

11. Riddle MA, King RA, Hardin MT et al. Behavioral side effects of fluoxetine in children and adolescent. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1991;1: 193-98.
12. Tierney E, Joshi PT, Llinas JF, Rosenberg LA, Riddle MA. Sertraline for major depression in children and adolesences: Preliminary clinical experience. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1995; *J Child Adolescent Psychopharmacol* 5:13-27.
13. Go FS, Malley EE, Birmaher B, Rosenberg DR. Manic behaviors associated with fluoxetine in three 12-18-year-olds with obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1998; 8:73-80.
14. Guile JM. Sertraline-induced behavioral activation during the treatment of an adolescent with major depression. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1996; 6: 281-85.
15. DeVane CL, Sallee FR. Serotonine selective reuptake inhibitors in child and adolescent psychopharmacology: A rievew of published experience. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:55-66.
16. Boulos C, Kutcher S, Gardner D, Young E. An open naturalistic trial of fluoxetine in adolescents and young adults with treatment-resistant major depression. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1992; 2:103-11.
17. Steingard R. Current perspectives on the pharmacotherapy of depressive disorders in children and adolescents. *Harvard Review of Psychiatry* 1995; 2: 313-26.
18. 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: 386-94.
19. Grados M, Riddle MA. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Treatment guidlines. *CNS Drugs* 1999; 12: 257-77.
20. Swedo SE, Rapoport MA, Leonard HL et al. Obsesive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 335-41.
21. Zoloft (sertraline hydrochloride) Package Insert.
22. Zoloft (sertralinum) povzetek značilnosti zdravila.
23. Wolkow R, March JS, Saferman AT et al. A placebo-controlled trial of sertraline treatment for pediatric OCD. In: American Psychiatric Association. San Diego, 1997: 17-22.
24. Atelman SM, Rowland N, Kocan D. Anorectics: lack of cross tolerance among serotonergic drugs and sensitization of amphetamine's effect. In: Garattini S, Samanin R eds. *Anorectic Agents: Mechanisms of Action and tolerance*. New York: Raven Press, 1981: 45-61.

25. Halmi KA, Eckert E, Flak JR. Cyproheptadine, an antidepressant and weight-inducing drug for anorexia nervosa. *Psychopharmacol Bull* 1982; 19: 103-5.
26. Brewerton TD, Brandt HA, Lessem MD et al. Serotonin in eating disorders. In: Coccaro EF, Murphy DL eds. *Serotonin in major psychiatric disorders*. Washington,DC: American Psychiatric Press,1990: 153-84.
27. Lydiard RB, Brady KT, O'Neill PM et.al. Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Clin Chim Acta* 1982; 123: 27-32.
28. Trygstad O. Drugs in treatment of bulimia nervosa. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990; 82 (suppl 361): 34-7.
29. Wilcox JA. Fluoxetine and bulimia. *J Psychoactive Drugs* 1990; 22: 81-2.
30. Weitzman R, Carmi M, Tyano S, et al. High affinity (3H)imipramine binding and serotonin uptake to platelets of adolescents females suffering from anorexia nervosa. *Life Sci* 1986; 38: 1235-42.
31. Riderer P, Toifl K, Kurzik P. Excretion of biogenic amine metabolites in anorexia nervosa. *Clin Chim Acta* 1982; 123: 27-32.
32. Kaye WH, Ebert MH, Reigh M et.al. Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1984, 41: 350-55.
33. Gillberg C. Low dopamine and serotonin levels in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 948-49.
34. Kaye WH, Weltzin TE, Hsu LKG et al. An open trial of fluoxetine in patients with anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 464-71.
35. Lyles B, Sarkis E, Kempf JP. Fluoxetine and anorexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 984-5.
36. Iancu I, Ratzoni G, Weitzman A, et al. More fluoxetine experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 755-6.
37. Kaplan PM, Sadock VA. *Synopsis of Psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998: 1179-88.
38. Smalley SL, McCracken J, Tanguay P. Autism, affective disorders and social phobia. *Am J Med Genet* 1995; 60:19-26.
39. McDougle CJ, Molmes JP, Bronson MR et al. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: A prospective, open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 685-93.
40. DeLong GR, Teague LA, Kamran MM. Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Medicine& Child Neurol* 1998; 40: 551-62.

41. Steingard RJ, Zimnitzky B, DeMaso DR, Bauman ML, Bucci JP. Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1997; 7: 9-15.
42. Fairbanks JM, Pine DS, Tancer NK et al. Open fluoxetine treatment of mixed anxiety disorders in children and adolescents. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1997; 7:17-29.
43. Birmaher B, Waterman GS, Ryan N et al. Fluoxetine for childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 44:821-24.
44. Black B, Uhde TW. Treatment of elective mutism with fluoxetine: A double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:847-56.
45. Dummit ES, Klein RG, Tancer NK, Asche B, Martin J. Fluoxetine treatment of children with selective mutism: An open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 615-21.
46. Hunt RD, Mandl L, Lau S et al. Neurobiological theories of ADHD and ritalin. In: Greenhill LL, Osman BB eds. *Ritalin: theory and patient management*. New York: May Ann Liebert, 1991: 267-87.
47. Milich R, Loney J, Landau S. Independent dimensions of hyperactivity and aggression: a validation with playroom observation data. *J Abnorm Psychol* 1982; 91: 183-98.
48. Gammon GD, Brown TE. Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of attention deficit disorder and comorbid depressive disorder. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1993; 3; 1-10.
49. Dech B, Budow L. The use of fluoxetine in an adolescent with Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 298-302.
50. Jerome L. Hypomania with fluoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 850-1.
51. Nyhan WL, Johnson HG, Kaufman IA et al. Serotonergic approaches to the modification of behavior in the Lesch-Nyhan syndrome. *Applied research in mental retardation* 1980; 1: 25-40.
52. Bass JN, Beltis J. Therapeutic effect of fluoxetine on naltrexon-resistant self-injurious behavior in an adolescent with mental retardation. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1991; 1: 331-40.
53. Kurlan R, Como PG, Deeley C et al. A pilot controlled study of fluoxetine for obsessive-compulsive symptoms in children with Tourette's syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 167-72.
54. Como PG, Kurlan R. An open-label trial of fluoxetine for obsessive-compulsive disorder in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1991; 41: 872-4.

55. Buckingham D, Gaffney G. New TS treatment (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 224.
56. Hamdan-Allen G. Brief report: trichotillomania in an autistic male. *J Autism Dev Disord* 1991; 21:79-82.
57. Naylor MW, Grossman M. Trichotillomania and depression (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 155-6.
58. Mesaros JD. Fluoxetine for primary enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 877-8.
59. Cook EH jr, Rowlett R, Jaselskis C et al. Fluoxetine treatment for children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 739-45.
60. Apler WD, McMann GL et al. Off-label uses of approved drugs: limits on physicians' prescribing behavior. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 368-70.