

## דיכאון בילדים ובמתבגרים

גיל זלצמן<sup>1</sup>, בוריס בירמכר<sup>2</sup>, דיוד בונט<sup>2</sup><sup>1</sup>המח' לחקר המוח, אוניברסיטת קולומביה, ניו יורק, וחטיבת הילדים והנוער, בית-חולים גהה, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב, <sup>2</sup>המח' לפסיכיאטריה של הילד, אוניברסיטת פיטסבורג, פנסילבניה, ארה"ב

## ת ק צ י ר

דיכאון של גיל הילדות וההתבגרות הוא הפרעה נפוצה, נשנית ומשפחתית, הנוטה להמשיך לגיל המבוגר. הוא מלווה פעמים רבות בפגיעה משמעותית בהתפתחות הפסיכוסוציאלית ובתחלואה נוספת כמו צריכת חומרים ממכרים, ירידה בתיפקוד או הפרעה דו-קוטבית, ויכול להיות מלווה בסכנת התאבדות. גורמי-הסיכון לדיכאון מוקדם הם גנטיים, ביולוגיים, פסיכולוגיים וסביבתיים, ויחסי-גומלין בין גנים לסביבה. הטיפולים שהוכחו כיעילים כוללים פסיכותרפיה קוגניטיבית או בין-אישית וטיפול במעכבי משאבת סרוטונין. רשות התרופות האמריקאית פירסמה לאחרונה אזהרה המגבילה את הטיפול בתרופות אלו לדיכאון בילדים. מחקר נוסף דרוש לבירור יעילותם ובטיחותם של טיפולים אלו, ולשיפור ההבנה של הגורמים האטיולוגיים.

## ה ק ד מ ה

במשך שנים רבות, עד תחילת שנות השבעים, רווחה האמונה בקרב אנשי מקצוע כי דיכאון מוקדם<sup>1</sup> (ד"מ — Early-onset depression) אינו יכול להופיע בילדות והוא נדיר ביותר טרם ההתבגרות, וכן כי דיכאון במתבגרים הוא שלב התפתחותי תקין ואינו מצריך תשומת לב מקצועית. עם הופעת הגדרות ברורות ומוסכמות לדיכאון [1] ומחקר מבוקר של ד"מ, נמצא כי זוהי תופעה שכיחה ונשנית עם תחלואה נלווית, היכולה להמשיך לדיכאון של המבוגר ומלווה בסכנת התאבדות בגיל ההתבגרות [2,3]. ככל שהילד צעיר יותר, איבחון ההפרעה קשה יותר, עקב הסתמנות בלתי סגולית והשפעה של השלב ההתפתחותי על התסמינים [4,3]. העלאת המודעות לד"מ אצל הרופא הראשוני ורופא הילדים תאפשר זיהוי מוקדם וטיפול יעיל יותר שימנע סיבוכים ויקטין את סכנת ההתאבדות בצעירים [5]. סקירה זו עוסקת בתיסמונת דיכאונית קלינית ולא בעצבות או תסמינים דיכאוניים בודדים וחולפים, שהם תקינים ותואמים לגיל ההתפתחותי של הילד.

## א פ י ד מ י ו ל ו ג י ה

שכיחות דיכאון בילדים ונוער כפי שמפורסם בסיפורת נעה בין 0.03% ל-2.5% בילדים טרום-בגרות מינית (Pre-pubertal) ובין 4% ל-8% במתבגרים [3-7]. תחום נרחב זה של שכיחויות נובע מהבדלים באוכלוסייה הנבדקת (מחקרי קהילה לעומת מחקרי

<sup>1</sup> ד"מ — דיכאון מוקדם.

Key words: Depression; Child; Adolescent; Suicide; SSRI.

מיילות מפתח: דיכאון; ילדים; מתבגרים; התאבדות; SSRI.

בית-ספר), כלי האיבחון (KSADS לעומת DISC), הרקע התרבותי וטווח הגילאים שנכלל במידגם [8]. בכל המחקרים האורכיים שנעשו נמצא, כי במהלך השנים שכיחות ד"מ עולה וגיל ההתחלה יורד. תופעה זו אינה ברורה, וייתכן שהיא קשורה ליחסי גומלין גנים-סביבה [3].

בילדים ד"מ מופיע בשכיחות שווה בין המינים, בעוד שבמתבגרים ד"מ שכיח פי 2 נערוות [6]. הסיבה להבדל זה אינה ברורה. הסברים שהוצעו להבדל זה קשורים לתאחיזה בכרומוסום X, הבדלים הורמונליים, שכיחות-יתר של חרדה במתבגרות, והסברים פסיכוסוציאלים ותרבותיים [9,7,3].

## גורמי-סיכון

הגורמים לד"מ עדיין אינם ברורים. בסיפורת מדווח על מיכלול של גורמי-סיכון שכנראה מביאים לפגיעות-יתר בהתהוות ד"מ.

תורשה — במחקרי משפחות, תאומים ואימוץ עלה כי דיכאון הוא משפחתי ותורשתי [10,11]. נראה כי ד"מ מייצג סוג של דיכאון גנטי יותר מהדיכאון במבוגרים. המחקר מתבסס בעיקר על בחינת גנים מועמדים במחקרי אסוציאציה ומחקרי משפחות עם נערים שלוקים בד"מ ועברו ניסיונות אובדנות [12]. מחקרי משפחות מעידים גם על העברה של תכונות אישיות המלוות את הדיכאון [11]. יחסי-גומלין של גנים עם אירועי חיים, התעללות ותת-טיפול בילדות נמצאו קשורים לגנים למובילי סרוטונין ו-MAO, ונראה כי נושא זה יהיה במוקד המחקר בדיכאון ובד"מ בעתיד הקרוב [13]. מימצאיהם של כספי וחב' [14] במתבגרים שוחזרו לאחרונה על-ידנו וגם על-ידי אחרים במתבגרים [14]. גורמים ביולוגיים אחרים, כמו מזג (טמפרמנט) מעוכב בינקות, יכולים להיות קשורים להופעת ד"מ בהמשך. נפח נמוך יותר באונה הקדמית של מתבגרים דיכאוניים וירידה בתיפקוד של אונות אחרות ניצפו במחקרי דימות בילדים. הפרעות שינה יכולות להיות ראשוניות או משניות באטיולוגיה של ד"מ. הורמוני המין נמצאו חשובים בהתהוות דיכאון במתבגרים והפרשת-יתר של סטרואידים של הטוחה (Adrenal) בדיכאון בילדים, אך המימצאים אינם עקביים ואף סותרים [4,3]. ירידה בתגובתיות של הורמון גדילה לגירוי [15] ויחסי-גומלין של גנים עם תיפקוד האמיגדלה דווחו כקשורים לד"מ.

גורמים פסיכולוגיים — אובדן של הורה או של אהבה רומנטית נמצאו בקשר זמנים עם הופעת ד"מ. ילדים דיכאוניים לוקים בטעויות חשיבה, בהטיות קוגניטיביות ובגישה שלילית. הם מתקשים להתקשר עם חבריהם ומשפחתם, מתקשים לפתור בעיות, הופכים דחויים על-ידי סביבתם ומצבם הנפשי מחמיר [4,3].

## הפרעה הדוקטבית בילדים ונוער

ההפרעה הדוקטבית (ביפולרית, "מאניה דפרסיה") מתאפיינת באפיונות של דיכאון היכול להתחלף במצב מאני המאופיין בירידה בצורך לישון, ביתר אנרגיה, באופוריה, ובנטייה להתנהגויות של סיכון עצמי. בילדים ונוער מאניה ודיכאון נוטים להופיע כמצבים מעורבים (Mixed state) ולא כאירועים נבדלים וברורים, או כמצב מתחלף במהירות בין דיכאון ומאניה, מה שמקשה את האיבחון [22]. הקלינאי הבודק ילד עם ד"מ חייב להביא בחשבון את האפשרות של קוטב אחד בלבד מהפרעה דוקטבית. אנאמנזה משפחתית של הפרעה דוקטבית עשויה להוות רמז משמעותי באיבחון ובתיכנון הטיפול [22,18]. מחברים שונים [18] טוענים, כי קיים רצף בין הפרעת קשב וריכוז בילדים מסוימים (ADHD) לבין ההפרעה הדוקטבית, אם כי עמדה זו עדיין שנויה במחלוקת בסיפורת המקצועית [18,4,3].

## התנהגות אובדנית

מצב דיכאוני יכול להביא לניסיון אובדני ואף להתאבדות בקרב מתבגרים דיכאוניים [23]. הרופא הראשוני חייב לשאול את המתבגר שאלות ישירות בנוגע למחשבות על מוות וניסיונות אובדניים [5]. הניסיון הקליני מלמד, כי שאלות אלו אינן "נותנות רעיונות מסוכנים" למי שאינם אובדניים, יכולות לאתר בזמן תוכנית אובדנית בהתהוות ובכך להציל חיים [23,5].

## כלים לאיבחון

איבחון דיכאון בילדים ונוער למטרות קליניות ומחקריות לוקה בחסר. ברוב הכלים המיושמים במבוגרים אין מביאים בחשבון את המרכיב ההתפתחותי ואת עולם המושגים השונה של הילד בגילאים השונים. קיים הבדל ידוע בסיפורת בדיווח בין הורים לילדיהם בנוגע לתסמינים מופנמים (Internalizing) [24,4].

פסיכופתולוגיה הורית משפיעה אף היא על תקפות הדיווח. ברוב הכלים הקיימים קיימת הסכמה גבוהה בין שופטים בראיון ילדים מעל גיל 8 שנים, אולם מבחן-מבחן נישנה מראה מהימנות נמוכה, בעיקר עקב השתנותם המהירה של התסמינים בגיל זה. הכלים הם בעלי סגוליות (ספציפיות) נמוכה ולכן טובים לסקירת אוכלוסייה, למעקב אחרי תסמינים ולבדיקה משווה של יעילות טיפול, אולם אינם מאפשרים לאבחן דיכאון רבא (מגזרי) בילדים [24]. שני הכלים המצוטטים ביותר בסיפורת למדידת תסמינים דיכאוניים בגיל הילדות הם כדלקמן:

- (1) Children's Depression Inventory (CDI) [25] – שאלון למילוי עצמי על-ידי הילד ומיועד לגילאים 8-12 שנה, ומניסיונו טוב לסקירה של אוכלוסייה או למעקב אחר תסמינים ותגובה לטיפול, אם כי אינו מאוד סגולי לדיכאון רבא (מגזרי) בילדים. הכלי כולל 27 שאלות ושואל אודות השבועיים טרם הבדיקה. הוא דומה לשאלון BDI במבוגרים.
- (2) Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) [27,26] – ראיון חצי מובנה לילד ולהורה, ומיצוע של שניהם על-פי שיקולו הקליני של המראיין. הכלי מיועד לגילאים 6 עד 18 שנה. הכלי דומה לשאלון המילטון

גורמים סביבתיים – אירועי חיים, התעללות בילדים, אובדן מוקדם של הורה, עוני וחבלות ראש נמצאו כולם זרוים להופעת ד"מ, והם כנראה מצויים ביחס-גומלין עם הגנים.

## הסתמנות קלינית

איבחון ד"מ מצריך ניסיון ואימון מקצועי. על-פי ה-DSM-IV [1], המדדים לאיבחון ד"מ אינם שונים מאלו של המבוגר, קרי, לפחות חמישה תסמינים כמעט כל יום במהלך שבועיים רצופים המהווים שינוי מתיפקוד קודם וכוללים מצב רוח דיכאוני רוב היום או לחלופין עצבנות משמעותית מבחינה קלינית, ירידה בעניין או בהנאה כמעט מכל פעילות, ירידה או עלייה משמעותית במשקל, הפרעת שינה, ירידה או עלייה בתנועתיות פסיכומוטורית, עייפות ואובדן אנרגיה, תחושת חוסר ערך עצמית או אשמה קיצונית, ירידה בריכוז, מחשבות על מוות או התאבדות. בילדים הנמצאים בגדילה, אי עלייה במשקל כצפוי לגיל נחשבת כעמידה במדד המשקל [1]. במתבגרים עליית משקל ועודף שינה אינם נדירים ("דיכאון אטיפי"), אך קשים להבדלה מהתנהגויות נורמטיביות לגיל זה [17,16,3].

ככל שהילד הלוקה בד"מ צעיר יותר, בולטים תסמינים של חרדת פרידה, בעתים (Phobias), תסמינים גופניים, ובעיות התנהגות בגן או בבית-הספר. תסמינים אלו נדירים יותר במתבגרים הלוקים בד"מ. לעומת זאת, תסמינים אחרים עולים בשכיחותם עם העלייה בגיל: דיווח סובייקטיבי על הרגשת דיכאון, ירידה בתיפקוד, התנהגות אובדנית והתאבדות, דיכאון עם מאפיינים פסיכויטיים והופעת מלנכוליה [5,3]. דיכאון פסיכויטי מופיע בכ-30% מהמתבגרים [5] ובחלק מהילדים עם ד"מ, ופעמים רבות מבושר הפרעה דוקטבית. בילדים הוא מלווה בדרך-כלל בהזיות שמיעה ולא במחשבות שווא דיכאוניות כמו במתבגרים ובמבוגרים [17,16,3]. האבחנה המבדלת מסימן מבושר מחלת (Prodrome) הסכיזופרניה אינה פשוטה ומצריכה ניסיון.

## תחלואה נלווית

דיכאון בילדים ונוער מלווה כמעט תמיד בתחלואה נוספת (Comorbidity). על-פי חלק מהמחברים, מגיע שיעור זה עד ל-70% [18]. ההפרעות השכיחות הן דיסתימיה וחרדה, הפרעות התנהגות וצריכת חומרים ממכרים [19,18]. בכמחצית מהילדים מופיעה יותר מהפרעה אחת נוספת. הופעת תחלואה נוספת מצריכה התייחסות מורכבת יותר בחלק הטיפולי. בנוסף, קיימות עדויות לכך שילדים ונוער עם ד"מ ותחלואה נלווית צפויים למהלך כרוני ונישנה, מבצעים יותר ניסיונות אובדניים, מגיבים פחות לתרופות, נוטים יותר להתאשפז, ומגיבים פחות לטיפול פסיכותרפיה [19,18].

הופעת תסמינים של הפרעת התנהגות (Conduct disorder) יחד עם ד"מ מבושרים בסבירות גבוהה יותר נטייה לעבריינות בהמשך, פחות אנאמנזה משפחתית של דיכאון, פחות מלנכוליה, פחות הישנות הדיכאון ואובדנות גבוהה יותר [20,3]. ייתכן שהם מהווים קבוצה איבחונית ייחודית עם פתוגנזה שונה [21].

על תרופות פסיכותרופיות בגיל זה. עם זאת, קיים מחסור בולט במחקרים מבוקרים כפולי-סמיות לטיפול ב"מ [24].

נראה כי הרופא הראשוני יכול לטפל ב"מ רק במקרים מוגדרים היטב: אירוע התחלתי ראשון ללא תחלואה נלווית, קיום מערכת תמיכה יציבה ויכולת ליצור חוזה אי-אובדנות [24,5].

במצבים שבהם הדיכאון נישנה, מלווה בתחלואה נוספת, אינו מגיב לטיפול ראשוני, מלווה בפסיכוזה, בהפרעה דו-קוטבית או במערכת תמיכה לא יציבה – יש להפנות את החולה למומחה בפסיכיאטריה של ילדים ונוער [5]. כמו-כן, אם קיימות מחשבות אובדניות, תוכנית אובדנית או ניסיון אובדני

קודם, חובה להפנות בהקדם את המתבגר לבדיקת מומחה בפסיכיאטריה של הילד [5]. חשוב לוודא שאין בהישג ידו אמצעים לבצע ניסיון אובדני. הרחקת אמצעים לפגיעה עצמית (נשק, סכין, סורגים על חלון, חומרי רעל, נהיגה) ממתבגר אובדני מורידה באופן ניכר את שיעור ההתאב-דויות. נראה כי למרות שקלינאים מזהירים הורים ומציעים להרחיק אמצעים העלולים לאפשר התאבדות, רבים מההורים אינם נוטלים עצה זו ברצינות [33]. לרשות פסיכיאטר הילדים עומדים מספר כלים טיפוליים שהוכחה יעילותם במחקר אמפירי בלתי תלוי:

#### טיפולים ביולוגיים

נוגדי-דיכאון מסוג תלת-ציקליים (TCA) עדיפים על-פני אינבו בטיפול בדיכאון ובמניעת הישנותו גם בגיל הילדות. עם זאת, ברבים מהמחקרים קיימים ליקויים בשיטה ובכוח הסטטיסטי: חלקם מבוססים על מספר קטן של נבדקים ובמתכונת של מחקר פתוח ולא מבוקר כפולי-סמיות, האוכלוסייה אינה מוגדרת דייה, והמינון נמוך מהדרוש. נערכו רק 6 מחקרים כפולי-סמיות בנוער ו-5 בילדים, שהגודל שבהם כולל 50 ילדים [34,24,5]. יתרה מזו, דרגת תגובת האינבו בילדים מגיעה לכלל 50%-70%. חוסר יעילות בטיפול בדיכאון

בילדים, סכנת הסיבוכים בלב, מספר מקרים שדווח בהם על מוות פתאומי בילדים, חוסר בטיחות במינון-יתר בעת ניסיון אובדני והופעת דור חדש של תרופות הגביל מאוד את הטיפול בתרופות אלו בילדים [24,5]. מעכבי משאבת סרוטונין (Serotonin selective reuptake inhibitors = SSRI) הם הטיפול בתרופות הנפוץ ביותר כיום לדיכאון בילדים ונוער. בעבודות רבות הודגמה יעילותם ובטיחותם בילדים ונוער במישלב עם טיפול קוגניטיבי (CBT) ובלעדיו [4-7, 24, 34, 35]. במחקר גדול רב-מרכזי כפולי-סמיות הראשון מסוגו (מחקר ה-TADS), שתוצאותיו פורסמו לאחרונה ב-JAMA [35], נתנו החוקרים ב-13 מרכזים בארה"ב ל-439 מתבגרים בני 12-17 שנה הלוקים בדיכאון רבא טיפול

במבוגרים. הוא כולל 17 שאלות ומתאים לסקירה ומחקר ליעילות טיפול, ונבדק בו המצב בשבוע שטרם הראיון. חשוב לאמן מראיינים ליישומו של כלי זה כדי למנוע שונות בין שופטים.

שני הכלים תורגמו על-ידנו לעברית, והגירסאות העבריות נמצאו תקפות בילדים ישראליים [27]. כלי נוסף לאיבחון מאניה בילדים הוא ה-Young Mania Rating Scale [28], הנמצא כעת בהליך מהימנות ותיקוף של הגירסה העברית (Zalsman & al., unpublished data).

#### מהלך טבעי

משך ממוצע של אירוע דיכאון בילדים ונוער שאינו מטופל הוא כ-9 חודשים. במחקרים רבים אורכיים הודגם, כי זוהי הפרעה כרונית הנשנית תוך שנתיים ב-40% מהחולים ותוך 5 שנים ב-70% מהם [19,29]. ד"מ, במיוחד במתבגרים, מהווה מנבא חזק לדיכאון בגיל המבוגר [30]. מחקרי אורך הראו כי 70% מהמתבגרים הלוקים בדיכאון יפתחו דיכאון נישנה בבגרותם [31,32].

במהלך 5 השנים לאחר הופעת ד"מ לוקים כ-20%-40% מהמתבגרים בהפרעה דו-קוטבית (ביפולרית). גורמים מנבאים להתפתחות עתידית של הפרעה דו-קוטבית בנער עם דיכאון הם: הופעה מוקדמת של הדיכאון, דיכאון פסיכוטי, מרכיב סוער (אגיטיבי) בולט, אנאמנזה משפחתית של הפרעה דו-קוטבית או עומס-יתר של תורשה דיכאונית והופעת תת-מאניה תחת טיפול נר-גדדיכאון [31,32]. אבחנה של הפרעה דו-קוטבית מסוג II (ביפולר II) מוחצת לעיתים קרובות ומתפרשת כהפרעת התנהגות נלווית [21].

כעשרה אחוזים מבני-הנוער

הלוקים בדיכאון מתאבדים. התאבדות בבני-נוער היא סיבת המוות השנייה לאחר תאונות בקבוצת גיל זו, ומצריכה זהירות ומאמץ מונע מצד הורים, מורים ורופאים ראשוניים.

מתבגרים שלקו בשני אירועי דיכאון ומעלה מראים סימנים תת-קליניים לאורך חייהם, ירידה בתיפקוד וצריכת חומרים ממכרים. לעומתם, למתבגרים שלקו באירוע יחיד יש פרוגנוזה מצוינת הדומה לקבוצת בקרה בריאה [3,19].

#### טיפולים

פורסמו עד היום כ-1,500 מאמרים על יעילות ותוצאות טיפולים פסיכיאטריים ופסיכולוגיים שונים בילדים ונוער, וכ-300 מאמרים

◀ **דיכאון של גיל הילדות וההתבגרות**  
הוא הפרעה נפוצה, נשנית ומשפחתית, הנוטה להמשיך בגיל המבוגר. הוא מלווה פעמים רבות בפגיעה משמעותית בתיפקוד ובתחלואה נוספת, ויכול להיות מלווה בסכנת התאבדות.

◀ **הטיפולים שהוכחו כיעילים כוללים פסיכותרפיה קוגניטיבית או בין-אישית (אינטרפרסונלית) לנוער ותרופות מעכבות משאבת סרוטונין (SSRI).** ה-FDA פירסם לאחרונה אזהרה המגבילה את הנטילה של תרופות אלו בילדים עקב חשש להחמרה בהתנהגות אובדנית.

◀ **קיים סיכון להשפעות-לוואי הקשורות בהתנהגות אובדנית, אך הוא קטן, ויש לראותו באיזון עם השיפור בדיכאון ובניסיונות האובדנות תחת הטיפול בתרופות, ולנוכח עדויות אפידמיולוגיות לכך שהטיפול מוריד את שיעור האובדנות באוכלוסייה.** נראה כי לנוכח אזהרת ה-FDA, מוטב כי הטיפול ב-SSRI למתבגר דיכאוני ייעשה לא על-ידי הרופא הראשוני, אלא על-ידי מומחה בפסיכיאטריה של ילדים ונוער.

לפסיכיאטרייה של הילד (www.aacap.org), מתנגדים לעמדה זו, ועמדתם היא כי באזהרת ה-FDA יש סכנה אמיתית לתת-טיפול ולהעלאת שיעור ההתאבדויות במתבגרים דיכאוניים לא מטופלים [38-36, 5]. בבדיקת הנתונים שעליהם מבוססת ההחלטה, נראה כי תחת ההגדרה של "אובדנות" מופיעות בדיווחים השונים התנהגויות שונות שלא כולן אכן מוגדרות כאובדניות על-ידי מומחים באובדנות. בנוסף, בעבודות שפורסמו המשוות SSRI לאינבו ההבדל בין שתי הקבוצות בשיעור האובדנות (מחשבות, פגיעה עצמית וניסיון אובדני) אינו מובהק סטטיסטית ומגיע ל-2% בקבוצת האינבו לעומת 4% בקבוצת התרופה [36]. בקרב 1,717 נבדקים בכל העבודות הללו לא נרשמה אפילו התאבדות אחת. אולפסון וחב' [38] בדקו את שיעור מתן SSRI ושיעור ההתאבדויות באזורים שונים בארה"ב, והראו כי למעשה ה-SSRI הורידו את שיעור ההתאבדויות עקב טיפול יעיל ובטוח בדיכאון. על כל 1% עלייה ברישום SSRI למתבגרים הופיעה ירידה של 0.23 במספר המתאבדים לכל 100,000 מתבגרים [38]. במחקר ה-TADS הראו החוקרים, כי מחשבות אובדניות משמעותיות שהופיעו ב-29% מהנכללים במידגם בתחילת המחקר (טרם הטיפול) ירדו משמעותית ב-4 הקבוצות הנבדקות (פלוואקסטין, CBT, שילוב השניים ואינבו), במיוחד בקבוצה המשולבת, ונרשמו 7 ניסיונות אובדניים במהלך 12 שבועות [35]. זוהי אוכלוסייה שבה הסיכון האובדני הוא חלק מהגדרת הפרעה, והוא נפוץ במיוחד בתחילת טיפול ועם היציאה מהמצב הדיכאוני [37,36,5], כך שהזהירות היא במקומה, אך לא על חשבון טיפול יעיל בהפרעה הראשונית. לסיכום, קיים סיכון להשפעות-לוואי הקשורות בהתנהגות אובדנית, אך הוא קטן, ויש לראותו באיזון עם השיפור בדיכאון ואובדנות תחת הטיפול בתרופות, ועם עדויות אפידמיולוגיות לכך שהטיפול מוריד את שיעור האובדנות באוכלוסייה. כמו-כן נראה, כי לנוכח אזהרת ה-FDA, מוטב כי הטיפול ב-SSRI במתבגר דיכאוני יינתן לא על-ידי הרופא הראשוני, אלא על-ידי מומחה בפסיכיאטרייה של ילדים ובני-נוער.

#### דיכאון פסיכוטי, עונתי ואטיפי

אין בנמצא עבודות מבוקרות לסוגי דיכאון אלו בגיל הילדות. פרשות חולים וסדרות קטנות תומכות במיילב תרופות נוגדות-פסיכוזה (כגון ריספרידון), טיפול באור ובמעכבי MAO, בהתאמה, כמקובל במבוגרים [34,24]. טיפול בנוזעי חשמל לדיכאון פסיכוטי במתבגרים הוא יעיל ובטוח, עם שיעור תגובה של 75%-100% [39]. בדומה למבוגרים, במתבגרים עם דיכאון עמיד מומלץ לברר שוב מהי האבחנה ולשקול טיפול נוסף בליתום או במעכבי MAO. תוספת ליתיום נסמכת על עבודה אחת בסיפורת שלא הצליחו לשחזרה [34,24].

#### טיפולים פסיכו-חברתיים

רק לגבי מיעוט ממיגון הטיפולים הפסיכו-חברתיים הקיימים הוכחה יעילות בצורה אמפירית בהפרעה דיכאונית בכלל ובילדים בפרט. במחקרים רבים נבדקה יעילות הטיפולים הלא-ביולוגיים, ונמצאה באופן עקבי עדיפות לטיפול קוגניטיבי-התנהגותי (CBT) ובין-אישי (אינטר-פרסונלי, IPT) על-פני טיפול פסיכולוגי דינמי,

בפלוואקסטין (פרוזק) במינון 10-40 מ"ג ליום, טיפול ב-CBT, טיפול משולב בשניהם וטיפול באינבו. פלוואקסטין לבדו היה עדיף על-פני CBT לבדו ועל-פני אינבו עם תגובתיות של 60.6% כפי שנמדדה על-ידי ה-CDRS-R, לעומת 34.8% עם אינבו. מישלב של CBT ופלוואקסטין היה עדיף על-פני כל טיפול לבדו עם תגובה של 70%. לעומת זאת, בארבעה מחקרים שמומנו על-ידי חברות התרופות ולא פורסמו (על ציטלופרם, אנציטלופרם ושניים על פרוקסטין), לא הודגם הבדל בהשוואה לאינבו, אך נראה כי תגובת האינבו הייתה מוגזמת, האוכלוסייה הנבדקת בריאה יחסית ומספר המרכזים גדול מידי, ונתונים אלה הביאו לקשיים מתודולוגיים רבים.

נראה כי הדיווחים המוקדמים על כך שהתרופות אינן יעילות לצורך טיפול בדיכאון של מתבגרים נבעו מתת-מינון ומהיענות נמוכה לנטילת תרופות בגיל זה, בין השאר עקב הפרעות בתיפקוד המיני כהשפעת-לוואי [35,5]. טעות נפוצה היא שבמתבגרים יש לטפל במחצית מהמינון המקובל למבוגרים. אך למעשה, פירוק ופינוי תרופות אלו בצעירים מהיר ממבוגרים, ולעיתים הם זקוקים למינון כמו מבוגר ואף כפול [5]. מסיבה זו מומלץ להתחיל לדוגמה במינון של 10 מ"ג פלוואקסטין (פרוזק, פריזמה), או במינונים מקבילים ב-SSRI אחרים, ובהיעדר השפעות-לוואי לעלות ל-20 מ"ג. בהיעדר תגובה לטיפול, מומלץ לעלות ל-40 ואף ל-60 מ"ג בשתי מנות מחולקות עקב זמן מחצית-חיים קצר יותר של התרופות הללו במתבגרים בהשוואה למבוגרים [35,5]. יחד-עם-זאת, חשוב ניטור קפדני של אובדנות בהתחלת המתן ובעלייה במינון מהסיבה הנידונה להלן.

#### נוגדי-דיכאון אחרים

במספר מחקרים מבוקרים שמומנו על-ידי חברות התרופות ולא פורסמו הודגם יתרון לנפוזדון ונפלקסטין על-פני אינבו במתבגרים עם דיכאון, אך לא בילדים. הטיפול בנפוזדון בנוער מוגבל בעיקר עקב הרעילות לכבד.

#### חוסמי משאבת סרוטונין והסיכון האובדני

בדצמבר 2003 הוציאה רשות התרופות הבריטית (MHRA) אזהרה, כי יש להימנע ממתן SSRI לילדים מתחת לגיל 18 שנה, עקב עדויות לכך שהתרופות הללו עלולות להעלות פי 1.8 את הסיכון האובדני בצעירים. ביולי 2003 הזהיר ה-FDA האמריקאי מפני טיפול בפרוקסטין בבני-נוער עקב סכנה זו. בעקבות לחץ ציבורי כבד, קיים ה-FDA שימוע ודיון נרחב בנושא, וכתוצאה מכך הוציא אזהרה ("Black box warning") באוקטובר 2004 שלשונה: "נוגדי-דיכאון מעלים את הסיכון למחשבות והתנהגות אובדנית בילדים ונוער עם דיכאון והפרעות פסיכיאטריות אחרות. טיפול בתרופות אלו בילדים ונוער מחייב לשקול את האיזון בין הגברת האובדנות לבין הצורך הקליני. מטופלים הנמצאים כבר תחת טיפול בתרופות אלו זקוקים למעקב צמוד למקרה של החמרה במצבם, התגברות האובדנות ושינויי התנהגות. משפחות ומטפלים צריכים לעקוב אחר שינויים במצב ולתקשר עם רושם התרופה" (www.fda.gov).

למרות אזהרה זו, חוקרים רבים, ובכללם האיגוד האמריקאי

## ביבליוגרפיה

1. *APA A*, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). 4 Ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
2. *Birmaher B, Brent DA & Benson RS*, Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998; 37: 1234-1238.
3. *Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA & al*, Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996; 35: 1427-1439.
4. *Shaffer D & Waslick B*, The Many Faces of Depression in Children and Adolescents. 1 Ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 2002.
5. *Brent DA & Birmaher B*, Clinical practice. Adolescent depression. *N Engl J Med*, 2002; 347: 667-671.
6. *Carlson GA & Kashani JH*, Mood Disorders. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am*, 2002; 11: 3.
7. *Goodyer IM*, The Depressed Child and Adolescents. Cambridge, 1999.
8. *Shaffer D*, Epidemiological aspects of some problems in child and adolescent psychiatry. *Epidemiol Psychiatry Soc*, 1998; 7: 151-155.
9. *Goodyer IM, Park RJ & Herbert J*, Psychosocial and endocrine features of chronic first-episode major depression in 8-16 year olds. *Biol Psychiatry*, 2001; 50: 351-357.
10. *McGuffin P, Katz R & Rutherford J*, Nature, nurture and depression: a twin study. *Psychol Med*, 1991; 21: 329-335.
11. *Brent DA, Oquendo M, Birmaher B & al*, Familial transmission of mood disorders: convergence and divergence with transmission of suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2004; 43: 1259-1266.
12. *Zalsman G, Frisch A, Bromberg M & al*, Family-based association study of serotonin transporter promoter in suicidal adolescents: no association with suicidality but possible role in violence traits. *Am J Med Genet*, 2001; 105: 239-245.
13. *Caspi A, Sugden K, Moffitt TE & al*, Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 2003; 301: 386-389.
14. *Eley TC, Sugden K, Corsico A & al*, Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry*, 2004; 9: 908-915.
15. *Birmaher B, Dahl RE, Williamson DE & al*, Growth hormone secretion in children and adolescents at high risk for major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2000; 57: 867-872.
16. *Ryan ND, Puig-Antich J, Ambrosini P & al*, The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 1987; 44: 854-861.
17. *Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A & Altham PM*, First-episode major depression in adolescents. Affective, cognitive and endocrine characteristics of risk status and predictors of onset. *Br J Psychiatry*, 2000; 176: 142-149.
18. *Biederman J, Faraone S, Mick E & Lelon E*, Psychiatric comorbidity among referred juveniles with major depression:

משפחתי או קבוצתי [40,35,4]. שני טיפולים אלו מסווגים כעת כמבוססי-ראיה (Evidence-based). אלו טיפולים מובנים וקצרי-מועד המתמקדים בשינוי עמדות קוגניטיביות או התמודדות עם מצבי משבר ביחסים בין-אישיים עם דגש מיוחד על תסמיני דיכאון ואובדנות. גירסאות מוגדרות של טיפולים אלו לילדים ומתבגרים דיכאוניים פותחו באוניברסיטת פיטסבורג וקולומביה: קוגניטיבי לנוער CBT-A, ובין-אישי לנוער IPT-A (ר') גם בטיפול קבוצתי, אם יוכח כיעיל, יוכל להוות כלי טיפולי זול וחלופה לטיפול בתרופות במערכת הציבורית לחולים נבחרים. בישראל קיים מיעוט מטפלים שעברו הכשרה לטיפולים אלו בילדים ונוער, ויש מקום לפיתוח תוכניות הכשרה מוגדרות לטיפול במתבגרים דיכאוניים. אנו עוסקים כעת בתרגום של חלק מהספרונים למראיין (Manuals) לעברית והתאמתם לציבור המתבגרים בישראל.

## מוניעה

איתור וטיפול מוקדם בד"מ מקטין את שיעור ההישנות, את התחלואה הנלווית ואת הסכנה להתאבדות. חינוך המשפחה והציבור בנוגע לד"מ הוכח כמעלה את ההיענות לטיפול ומקטין את התחלואה [24,5]. הוכח, כי סילוק אמצעים להתאבדות מהסביבה הביתית (אקדח בבית, עודפי תרופות) ונקיטת אמצעי זהירות (סורגים על החלונות, השגחה) מקטינים את שיעור ההתאבדות באוכלוסייה המצויה בסיכון [5]. הסרת גורמי דחק סביבתיים, כמו התעללות בילד, משפרים את המהלך.

## החלטה על טיפול

כיום קיים מידע מבוסס ליעילות ברורה של פלואוקסטין בטיפול בדיכאון חד בילדים ונוער ומידע פחות מבוסס, אך חיובי, על יעילות סטרלין וציטלופרם. לאלו שאינם מגיבים היטב מומלץ מישלב עם טיפול קוגניטיבי או בין-אישי לנוער. הרופא צריך להסביר למתבגר ולהוריו מהם היתרונות והסיכונים בטיפול ב-SSRI, ומה הן החלופות הלא תרופתיות, ולקבל החלטה מושכלת משותפת על הטיפול המתאים. עם התפשטות שני הטיפולים הפסיכוכימותרטיים הללו בישראל, הם תופשים מקום חשוב בגישה הטיפולית וכחלופה סבירה לטיפול ב-SSRI בחלק מהחולים.

לסיכום, קיים צורך בהבנה מעמיקה יותר של המנגנונים הפתופיזיולוגיים העומדים בבסיס הפרעה הדיכאונית המוקדמת. הגידול המהיר בידע הגנטי יאפשר בעתיד בחינה של גנים סגוליים (Specific) המביאים לפגיעות לדיכאון. נראה כי יחסי הגומלין סביב-הגנים הם גורמים מכריעים, במיוחד בגיל הצעיר, להבנת המנגנון בבסיס הד"מ. עדיין חסר ידע בתחום הפיזיולוגיה שבין הגן לפנוטיפ הקליני, ונראה כי לפחות במתבגרים יכולים השינויים ההורמונליים להסביר חלק מההסתמנות הייחודית לגיל זה. הטיפולים הפסיכוכימותרטיים מצריכים הטמעה ובדיקה נוספתם של יעילותם בקבוצת גיל זו.

תודות: המחברים מודים לפרופ' מאן וגרינהיל מאוניברסיטת קולומביה על ייעוץ בעת הכנת הסקירה.

- fact or artifact? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995; 34: 579-590.
19. *Kovacs M, Feinberg TL, Crouse-Novak MA & al*, Depressive disorders in childhood. I. A longitudinal prospective study of characteristics and recovery. Arch Gen Psychiatry, 1984; 41: 229-237.
  20. *Birmaher B, Bridge JA, Williamson DE & al*, Psychosocial functioning in youths at high risk to develop major depressive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004; 43: 839-846.
  21. *Kovacs M, Paulauskas S, Gatsonis C & Richards C*, Depressive disorders in childhood. III. A longitudinal study of comorbidity with and risk for conduct disorders. J Affect Disord, 1988; 15: 205-217.
  22. *Geller B, Zimmerman B, Williams M & al*, 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.
  23. *Apter A, Bleich A, King RA & al*, Death without warning? A clinical postmortem study of suicide in 43 Israeli adolescent males. Arch Gen Psychiatry, 1993; 50: 138-142.
  24. *Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE & al*, Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part II. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996; 35: 1575-1583.
  25. *Kovacs M*, The Children's Depression, Inventory (CDI). Psychopharmacol Bull, 1985; 21: 995-998.
  26. *Poznanski EO, Freeman LN & Mokros HB*, Children's depression rating scale – revised. Psychopharmacol Bull, 1985; 21: 979-989.
  27. *Zalsman G, Misgav S, Sommerfeld E & al*, Children's Depression Inventory (CDI) and Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R): Reliability of the Hebrew Versions. Int J Adolesc Med Health, 2005; 17: 255-257.
  28. *Young RC, Biggs JT, Ziegler VE & Meyer DA*, A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry, 1978; 133: 429-435.
  29. *Kovacs M, Feinberg TL, Crouse-Novak M & al*, Depressive disorders in childhood. II. A longitudinal study of the risk for a subsequent major depression. Arch Gen Psychiatry, 1984; 41: 643-649.
  30. *Pine DS, Cohen E, Cohen P & Brook J*, Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: moodiness or mood disorder? Am J Psychiatry, 1999; 156: 133-135.
  31. *Weissman MM, Wolk S, Wickramaratne P & al*, Children with prepubertal-onset major depressive disorder and anxiety grown up. Arch Gen Psychiatry, 1999; 56: 794-801.
  32. *Weissman MM, Wolk S, Goldstein RB & al*, Depressed adolescents grown up. JAMA, 1999; 281: 1707-1713.
  33. *Brent DA, Baugher M, Birmaher B & al*, Compliance with recommendations to remove firearms in families participating in a clinical trial for adolescent depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000; 39: 1220-1226.
  34. *Findling RL, Feeny NC, Stansbrey RJ & al*, Somatic treatment for depressive illnesses in children and adolescents. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2002; 11: 555-578.
  35. *March J, Silva S, Petrycki S & al*, Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. JAMA, 2004; 292: 807-820.
  36. *Brent DA & Birmaher B*, British warnings on SSRIs questioned. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004; 43: 379-380.
  37. *Brent DA*, Antidepressants and pediatric depression – the risk of doing nothing. N Engl J Med, 2004; 351: 1598-1601.
  38. *Olfson M, Shaffer D, Marcus SC & Greenberg T*, Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. Arch Gen Psychiatry, 2003; 60: 978-982.
  39. *Ghaziuddin N, Kutcher SP, Knapp P & al*, Practice Parameter for use of electroconvulsive therapy with adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004; 43: 1521-1539.
  40. *Brent DA, Kolko DJ, Birmaher B & al*, Predictors of treatment efficacy in a clinical trial of three psychosocial treatments for adolescent depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998; 37: 906-914.

---

**Gil Zalsman**, Neuroscience Department, מחבר מכותב:  
 Columbia University, 1051 Riverside Drive, Box 42,  
 New York, NY 10032, USA  
 1-212-543-2646 (office), 1-212-543-6017 (Fax),  
 1-201-888-4971(Cell)  
 E-mail: zalsman@neuron.cpmc.columbia.edu