

SOUČASNOST A PERSPEKTIVY PSYCHOFARMAKOTERAPIE ADHD V ČESKÉ REPUBLICE A V ZAHRANIČÍ

doc. MUDr. Ivo Paclt, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK, Praha

Sdělení podává přehled současné mezinárodní psychofarmakologické praxe v léčbě hyperkinetického syndromu, kterou srovnává se současností a perspektivou léčby v České republice. Článek klade důraz na zaznamenání všech léků, které jsou vhodné pro jednotlivé typy hyperkinetického syndromu a komorbidních poruch chování.

Klíčová slova: ADHD, psychofarmakologie, současnost, budoucnost, poruchy chování.

PRESENT AND FUTURE OF ADHD PSYCHOPHARMACOLOGY IN CZECH REPUBLIC AND IN ABROAD

Review characterized international psychopharmacological praxis in therapy of ADHD. Paper compared present and future at ADHD psychopharmacology in Czech republic. Author takes down all drugs what are uses full in various types of ADHD and co morbid conduct disorders.

Key words: ADHD, psychopharmacology, present, future, conduct disorder.

Psychiat. pro Praxi, 2006; 1: 34–37

Úvod

Moderní léčba psychofarmaky u dětí a dospělých s ADHD (hyperkinetickou poruchou) představuje velmi účinný léčebný postup, který je podpořen dlouhou řadou kontrolovaných klinických studií, a přesto zůstává stále opomíjen. Hlavní příčinou je pravděpodobně psychologický moment, kde dominující behaviorální poruchy zatlačují možnou představu biologicky podmíněné a biologicky léčitelné poruchy. Většinou až výrazné poruchy pozornosti, jež se objevují i mimo psychologický kontext výkladu, který zdůrazňuje interpersonální konflikty v rodině a konflikty ve škole, mohou upozornit na biologickou příčinu poruchy. EEG abnormality a tzv. soft neurologické

příznaky samy o sobě jako podpora biologického základu poruchy neobstojí vzhledem k poukazu na jejich nespecifičnost. Ani genetické výsledky polygenní etiologie nejsou vždy pro řadu psychologů, pediatriů a dětských psychiatrů dostatečně výmluvné. Graf 1 ukazuje výsledky metaanalýzy genetických studií genů s prokázaným vztahem k ADHD (geny dopaminergní, noradrenergní, serotoninergní a SNAP25).

A tak podobně jako v jiných případech v medicíně a v psychiatrii zvláště nastupují argumenty empirické. Historie léčby ADHD psychofarmaky je paradoxně starší než léčba psychofarmaky v psychiatrii dospělých. Samostatný obor dětské psychofarmakologie začíná rokem 1937, kdy Bradley publikoval úspěšné

užití stimulantů k léčbě dětí s poruchou chování. Tato pionýrská práce však nebyla ve své době pro převažující psychoanalytickou orientaci dětských psychiatrů akceptována. Další rozvoj dětské psychofarmakologie včetně léčby hyperkinetické poruchy je datován přibližně od roku 1960, kdy došlo k zavádění prvních psychofarmakologických posuzovacích škál, strukturovaných vyšetření a objektivních metod (dvoujitě slepé placebem kontrolované studie).

Psychofarmakoterapie ADHD

Základem účinku psychofarmak u ADHD je

- ovlivnění presynaptických inhibičních neuronů
- synaptické membrány
- ovlivnění dopaminergních a noradrenergních transportérů, které ovlivňují reuptake dopaminu

Graf 1. Prokázané polymorfismy u ADHD (2)

Komentář: Prokázané polymorfismy u ADHD (viz obr.): HTR1B, 5HTTLPR, SNAP25, DBH, DAT, DRD5, DRD4; statistické hodnocení

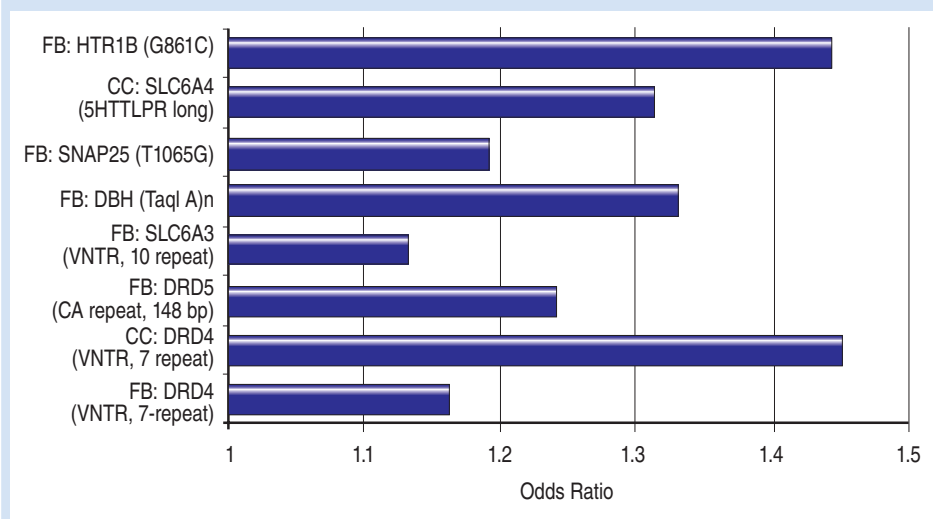


Schéma 1. Mechanismus účinku psychofarmak.
Komentář: Nízké dávky neuroleptik patrně blokují presynaptické inhibiční receptory a tím zvyšují dopaminergní transmissi. Zatímco stimulanty vykazují výrazný dopaminergní účinek (zvyšují zejména dopaminergní transmissi, blokují dopaminový transportér kódovaný genem DAT1), atomoxetin (viz dále) zvyšuje výrazně noradrenergní transmissi (selektivně blokuje noradrenergní transporter).

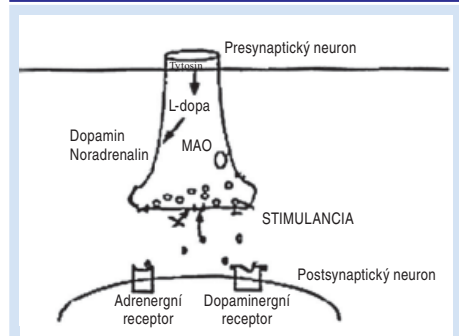
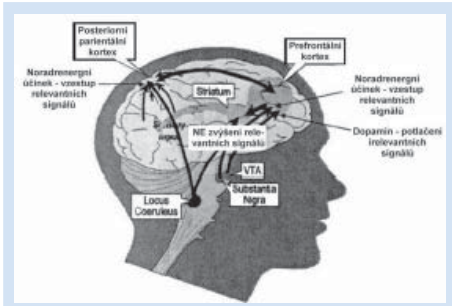


Schéma 2. Dopamin, noradrenalin a kognitivní funkce CNS ve vztahu k ADHD

a noradrenalinu, a ovlivnění neuronů postsynaptických (schéma 1).

V centrálním nervovém systému dochází v dětství k postupnému dozrávání noradrenergních a dopaminergních neuronů, noradrenergní transmise se v průběhu dospívání zvyšuje a dopaminergní transmise se snižuje. Noradrenalin zvyšuje relevantní signály a dopamin potlačuje signály irrelevantní. Modifikuje se funkce v rozhodujících strukturách CNS, bazálních gangliích, locus coeruleus a prefrontálním a parietálním kortexu (schéma 2).

Stimulancia

Základním lékem a zlatým standardem terapie jsou stimulancia s krátkým poločasem vylučování (7), která zlepšují pozornost, nevedou k útlumu, snižují hyperaktivitu a impulzivitu a tím také zlepšují školní adaptaci a prospěch dětí (5). Tabulka 1 ukazuje nejčastěji užívaná stimulancia ve světě 1, 2, 3 a u nás č. 5.

Dále uvádíme zařazení dříve u nás užívaného a úspěšného léku amfetaminu (3) (4, tabulka 1) a účinnost stimulancií potvrdilo do roku 1999 62 randomizovaných kontrolovaných studií, kterých se účastnilo 2897 pacientů (7). V posledních 4 letech byly publikovány ještě další kontrolované studie,

Tabulka 1. Stimulancia s krátkým poločasem vylučování (zlatý standard terapie)

1.	amfetamin – Adderall *)
2.	dexamfetamin – Dexetrine, Dextrostat *)
3.	dexmethylfenidat – Fokalin *)
4.	amfetaminil – Aponeuron **)
5.	methylphenidat – Ritalin, Methylin

*) není k dispozici v ČR, **) výroba zastavena

které dokládají účinnost stimulancií u 70–80 % léčených dětských pacientů. Nežádoucí účinky stimulancií s krátkým poločasem vylučování lze eliminovat podáváním mezi jídlem, vynecháním večerní dávky a eventuálně i tzv. lékovými prázdninami, které eliminují riziko snížení hmotnosti i nepatrné snížení výšky ve srovnání s neléčenou populací (2). Snížení chuti k jídlu je v našich podmínkách častěji spíše výhodou, vzhledem k tomu, že značná část populace je obézní a stravovací návyky jsou chybné a vedou k přejídání. Dále je možné problém řešit sníženou dávkou event. kombinovanou terapií (tabulka 2).

Užívání stimulancií v dětství a adolescenci nevede k riziku návyku, ale naopak toto riziko snižuje (graf 2).

Stimulancia s prodlouženým vylučováním

Nevýhody stimulancií s krátkým poločasem vylučování (omezená doba účinku na několik málo hodin, nutnost podávat 2–3krát denně, větší výskyt nežádoucích účinků, který souvisí s výkyvy hladin preparátu v plazmě) eliminují v zahraničí podávané léky s prodlouženým poločasem vylučování. Tyto léky je možné podávat pouze jedenkrát denně ráno, neruší spánek, nedochází k výkyvům hladiny a tím ani ke změnám klinické účinnosti. Užívané preparáty včetně popisu mechanismů zajištění prodlouženého účinku jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 2. Nejdůležitější účinky stimulancií s krátkým poločasem vylučování

snížení chuti k jídlu	30 %
nespavost	17 %
bolesti žaludku	9 %
Metaanalýza kontrolovaných studií (7)	
Pozn.: Nekontrolované studie uvádějí méně nežádoucích účinků, než odpovídá skutečnosti.	

Tabulka 3. Stimulancia s prodlouženým vylučováním*

Adderall XR amphetamine (2 puls systém)
Concerta methylphenidate (ORS systém)
Metadate CD, Ritalin LA methylphenidate (2 puls systém)

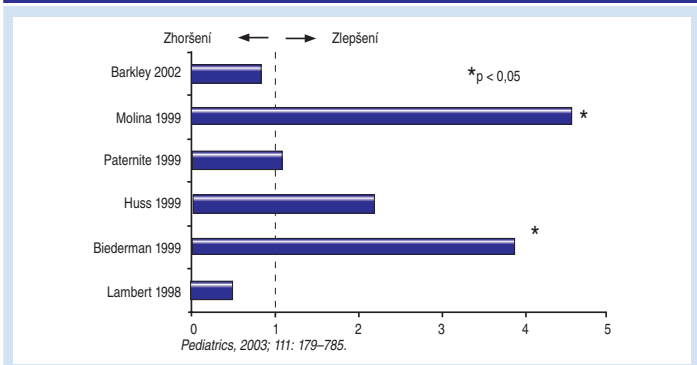
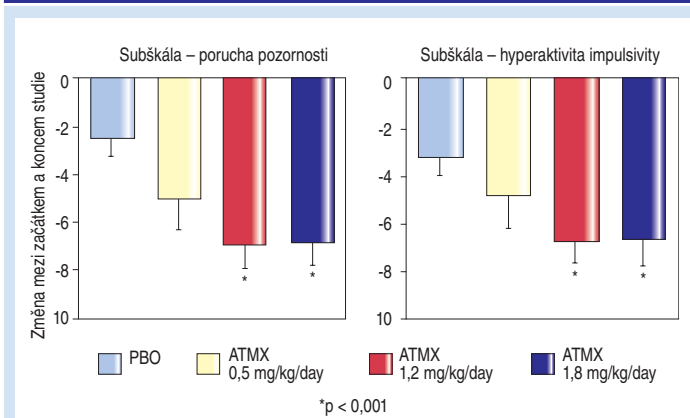
*) Léky nejsou zatím v ČR registrovány

Psychofarmakoterapie bez použití stimulancií

Terapie stimulancií je vysoce účinná u 70–80 % pacientů s ADHD, v ostatních případech je vhodné užití dalších léků, event. užití léčby kombinované. Nejčastěji užívané léky jsou uvedeny v tabulce 4, jsou preskribovány v případě malé účinnosti stimulancií nebo v případě nežádoucích účinků. Je pravděpodobné, že preparát atomoxetin bude v brzké době užíván podstatně častěji také jako lék první volby. Alfa-2-agonisté jsou v České republice užívány zřídka vzhledem k možným nežádoucím účinkům, v zahraničí jsou léky užívány relativně často, zejména u pacientů s dominující impulzivitou. Léky jsou uvedeny v tabulce č. 4 a podrobněji jednotlivé skupiny preparátů charakterizujeme v tabulkách 5, 6, 7 a v grafu 3.

Atomoxetin

Z výše uvedených léků je v současné době nejčastěji užíván **atomoxetin** (Stratera). Tento lék se vyznačuje výbornou snášenlivostí, spektrum nežádoucích účinků je podobné jako u stimulancií,

Graf 2. Dlouhodobé kontrolované prospektivní studie léčby stimulancií – metaanalýza. (7). Komentář: Zhoršení (zvýšení rizika rozvoje závislosti oproti kontrolní skupině neléčených ADHD dětských pacientů), Zlepšení (snížení rizika rozvoje závislosti oproti kontrolní skupině neléčených ADHD dětských pacientů). Práce Moliny 1999 a Biedermana 1999 vykazují zlepšení prognózy pacientů s ADHD ($p < 0,05$). Práce ostatních autorů neprokázaly statisticky významné ovlivnění rizika závislosti u pacientů léčených stimulancií (8)**Graf 3. Atomoxetin ve srovnání s placebem, ovlivnění subškály pozornosti a subškály hyperaktivity a impulzivity. Komentář: Graf ukazuje výbornou účinnost při dávkování 1,2 mg/kg/den s malým výskytem nežádoucích účinků**

Tabulka 4. Terapie bez použití stimulancií

Atomoxetin (kontrolované studie), málo nežádoucích účinků, žádné kardiovaskulární, selekt. reuptake noradrenalinu)
Tricyklická antidepressiva (desimipramin, imipramin, noradrenalin, dosulepin) nežádoucí účinky potenciálně kardiotoxické
Nová antidepressiva (bupropion – několik kontrolovaných studií, 1 multicentrická, venlafaxine – pouze otevřené studie)
Alfa-2-agonisté (klonidin a guanfacine) nežádoucí kardiovaskulární účinky, komplikovaná komedikace s methylfenidátem

Tabulka 5. Tricyklická antidepressiva

Výhody: prokázaná efektivita, vč. užití u ADHD s komorbiditami: anxiety, deprese, tiky
Nežádoucí účinky: sucho v ústech, zácpa, únava, tachykardie
Limity: monitorování EKG a plazmatických hladin, riziko fatálního předávkování (do 200 ng/ml, <130/min, PR <200 ms, QTc <460 ms)
Dávkování: imipramin 0,7–6,3 mg/kg/den, nortriptylin 0,4–4,5 mg/kg/den

Tabulka 6. Bupropion

Výhody: dobře tolerovaný, výhodný při ADHD a poruchách nálady
Nežádoucí účinky: nespavost, agitovanost, bolesti hlavy
Limity: málo zkušeností, 6 studií, riziko zhoršení tiků a může zvyšovat riziko epileptického záchvatu, zhoršení tiků
Dávkování: 3 mg/kg/den, 3x den, max 400 mg/den

Tabulka 7. Alfa2agonisté

klonidine (Catapres, 30 studií, 6 kontrolovaných)
guanfacine (Tenex, málo studií, 1 kontrolovaná)
užívají se zřídka, málo vhodná kombinace se stimulancií, nevýhodou klonidinu výrazná sedace (c), kardiovaskulární účinky
nežádoucí účinky: závratě, bolesti hlavy (c), nauzea (g), hypotenze (c), deprese, klonidine stimuluje růstový hormon, kardiovaskulární účinky
dávkování: 3–5 µg/kg/den

Tabulka 9. Karbamazepin u poruch a ADHD chování

Zřejmý antiagresivní účinek kontrolované studie v dětské a dorostové psychiatrii u poruch chování
Sledování krevního obrazu před a v průběhu léčby
Vhodné kontroly hladiny karbamazepinu 4–10 ng/ml
EEG epileptiformní nálezy, epilepsie v rodině

Tabulka 10. Lithium u dětí a adolescentů

Lithium je v dětské a dorostové psychiatrii relativně dobře zavedeno (farmakorezistentní formy ADHD a poruchy chování, autismus, mánie, bipolární porucha). Antiagresivní účinek, antisuicidální účinek, několik pozitivních kontrolovaných studií (hladina 0,6–1,1 mEqv/l). Vyšetření: T3, FT3, event. endokrinol., urea, kreatinin, glykemie, elektrolyty, EKG, EEG, event. clearance lithia
--

ovlivnění chuti k jídlu je méně výrazné, stejně jako ostatní nežádoucí účinky, není provázen nežádoucími kardiovaskulárními účinky a je považován za vysoce perspektivní možnost léčby. Byla provedena řada kontrolovaných studií s pozitivními výsledky. Je pravděpodobné, že bude v blízké době registrován také v České republice. Dále přikládáme graf 4, kde je uvedena účinnost u subškály pozornosti a subškály hyperaktivity a impulzivity v dávkování 0,5 mg/kg/den, 1,2 mg/kg/den a 1,8 mg/kg/den. Užívaná dávka je nejčastěji 1,2 mg/kg/den. Uvedený preparát byl podroben řadě kontrolovaných klinických studií a je již delší dobu užíván v USA a v některých evropských zemích.

Tricyklická antidepressiva

Stále je možné využít také některých tricyklických antidepressiv, zejména u pacientů s tiky a an-

xietou resp. depresí. Důležité je monitorování EKG před zahájením léčby a v jejím průběhu.

V tabulkách 6 a 7 uvádíme preparáty, které jsou v našich podmínkách užívány výjimečně, nelze však vyloučit jejich užití u farmakorezistentních pacientů.

Bupropion

Je pravděpodobné, že užití bupropionu se jeví jako relativně perspektivní. Před jeho použitím je nutno vyšetřit EEG a vyloučit zvýšené riziko epileptického záchvatu.

Alfa2agonisté

Klonidin je látkou, která byla užívána opakovaně v zahraničí, existuje dostatečný počet kontrolovaných studií, jeho širšímu užití brání výskyt nežádoucích účinků, proto je v ČR užíván pouze výjimečně. Toho času není klonidin ve formě tablet v ČR k dispozici.

Tabulka 8. Neuroleptika v léčbě hyperkinetického syndromu

Neuroleptika	risperidone: 0,5–1,5 mg/den, nízké dávkování, nežádoucí účinky při uvedeném dávkování mírné
--------------	---

Psychofarmaka užívaná zejména u farmakorezistentních pacientů a u komorbidit ADHD a poruch chování

V léčbě ADHD s výraznější hyperaktivitou a impulzivitou zejména při farmakorezistenci na stimulancia užíváme s dobrými výsledky především risperidalu, karbamazepinu a lithia.

Nízké dávky risperidonu vedou k blokadě presynaptických inhibičních receptorů a tím zvyšují noradrenergí transmissi. Je proto důležité dodržovat dávkování do 1 mg/den. V léčbě je podle posledních výzkumů preferována kombinace stimulancií s dlouhodobým účinkem a nízké dávky risperidonu do 1 mg/den (tabulka 8).

Karbamazepin

Pozitivní výsledek můžeme častěji očekávat při podávání karbamazepinu u pacientů s epileptiformními EEG grafy i u pacientů bez epileptických záchvatů. Nežádoucí účinky jsou při zachování uvedených hladin většinou malé. Je nutné kontrolovat bílou řadu krevního obrazu, zejména v prvních 1–2 měsících léčby. Někdy se může vyskytnout nápadná únavnost nebo bolesti hlavy.

Lithium

Lithium se vyznačuje antiagresivním účinkem, dále pak stabilizuje nálady pacientů, zejména u pacientů s cyklothymními rysy osobnosti, má antisuicidální efekt a snižuje impulzivitu, což ukazuje na možnost užití u farmakorezistentních impulzivních a agresivních pacientů. Je vždy nutno sledovat hladiny lithia a výskyt nežádoucích účinků (tabulky 9 a 10).

Další psychofarmaka zkoumaná pro eventuální užití v léčbě ADHD

U Fluoxetinu lze očekávat určitý účinek vzhledem k ovlivnění serotoninového systému, který se nepochybně rovněž účastní v etiopatogenezi ADHD (graf 1– významné genetické polymorfismy v etiologii ADHD). Studií je však malý počet a fluoxetin může připadat v úvahu u pacientů s komorbidní anxiety.

Buspiron pro svůj noradrenergí a dopaminergí účinek je perspektivní látkou v léčbě ADHD. Kontrolovaných studií je však dosud malý počet. Výzkum užití inhibitorů acetylcholinesterázy a centrálních aktivátorů nikotinových receptorů je zatím teprve v začátcích a jejich užití v klinické praxi nepřipadá v úvahu.

Tabulka 11. Časné a pozdní nežádoucí účinky lithia

Časné účinky	Pozdní účinky
průjmy	polydipsie
nauzea a zvracení	polyurie
třes prstů rukou	struma, event. hypotyreoidismus
mírná únavnost	zvyšování hmotnosti
slabost v dolních končetinách	padání vlasů
	edémy
vymizí většinou do 2–4 týdnů po započetí léčby lithiem	myokardiopatie
	zapomnětlivost
	teratogenní účinky

Tabulka 12. Další psychofarmaka zkoumaná pro eventuální užití v léčbě ADHD

fluoxetine	1 studie, efekt nelze hodnotit
bupiron	5HT _{1A} receptor, dopaminerg. receptor, alfa adrenenerg. receptor, 0,5 mg/kg/den, 1 studie, výsledky nejasné
centrální aktivátory nikotinových receptorů	1. výsledky – nežádoucí účinky nelze hodnotit
inhibitory acetylcholinesterázy	tacrine, donepezil (75 mg/den, výsledky nejasné)

Závěr

Psychofarmakoterapie hyperkinetického syndromu představuje v mnoha případech indikovanou a nezbytnou součást terapie. Úspěšnost této léčby je plně srovnatelná s terapií psychofarmaky

u dospělých. Léčba stimulancií nezvyšuje, ale naopak snižuje rizika závislosti v časně dospělosti. Biologické zvláštnosti v etiologii hyperkinetické poruchy vysvětlují účinnost léků ze skupiny stimulancií a rovněž objasňují, proč stimulancia nezvyšují, ale

naopak snižují riziko drogové závislosti. Stimulancia lze užít stejně dobře u dětí, dospívajících i dospělých. Důležitá je přesná diagnostika vyžadující klinickou zkušenost a užití standardizovaných škálovacích postupů. Nežádoucí účinky stimulancií do značné míry eliminují stimulancia s pomalým vylučováním. Tyto léky v budoucnu pravděpodobně částečně nahradí dosud užívaná stimulancia s krátkým poločasem vylučování. U 20–30 % pacientů jsou úspěšné léky jiných lékových skupin. Je pravděpodobné, že v budoucnu bude probíhat další diferenciací farmak a budou častěji užívána také farmaka s odlišným mechanismem účinku, jako jsou například bupiron, fluoxetin a klonidin. U pacientů s kombinací ADHD a poruch chování bude preferována kombinace stimulancia a nízké dávky risperidonu event. dalšího neuroleptika. Stále více se budou uplatňovat antiepileptika a lithium. Velkou perspektivu v léčbě představuje atomoxetin (Stratera), který již nyní patří k lékům často užívaným ve Spojených státech a v některých evropských zemích.

doc. MUDr. Ivo Paclt, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK,
Ke Karlovu 11, 128 50 Praha 2
e-mail: pacitovi@email.cz

Literatura

- Bradley C. The Behavior of Children Receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry*, 1937; 94: 577–585.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 2005; 57, (11): 1: 1313–1323.
- Paclt I, Florian J. Deficit pozornosti u hyperaktivních dětí. *Česká a slovenská psychiatrie*. 1996; 1: 23–40.
- Paclt I. Vývojové a biochemické aspekty hyperkinetické poruchy (habilitační spis), UK Praha, 2003: 112 s.
- Paclt I, Florian J. Psychofarmakoterapie dětského a dorostového věku, Grada, 1998: 408 s.
- Rutter M, et al. *Child and adolescent psychiatry*, fourth edition, Blackwell, Science, 2003; 1209 s.
- Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ*, 2001; 165, (11): 1475–1488.
- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 2003; (111), 1: 179–185.
- Souhrn sdělení s problematikou ADHD: 16th Worl Congress of the IACAPAP International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, STEINKOPFF DARMSTADT, 2004; 401 s. Abstr. book.