

Concerta v léčbě hyperkinetické poruchy

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN Brno a LF Masarykovy univerzity v Brně

Concerta je metylfenidát s prodlouženým účinkem, užívaný jedenkrát denně, určený pro léčbu ADHD u dětí od 6 let a mladistvých. Concerta (methylfenidát OROS) využívá orální systém s osmotickým, kontrolovaným uvolňováním metylfenidátu přibližně do 12 hodin, což umožňuje dostatečně dlouhou dobu kontroly symptomů ADHD během dne. Ve srovnání s metylfenidátem IR přináší nová léková forma metylfenidátu OROS četné výhody: jednoduché dávkování zvyšuje adhezi léčby, snižuje riziko stigmatizace i zneužití přípravku a stabilita plazmatických hladin přispívá k výraznějšímu účinku na neurokognitivní a behaviorální symptomy ADHD, tolerabilitu léku a compliance.

Klíčová slova: metylfenidát, OROS systém, Concerta, ADHD.

Concerta in the treatment hyperkinetic disorder/ADHD in children and adolescents

CONCERTA® is a once-daily, long-acting formulation of methylphenidate and indicated for the treatment of ADHD in children from six years and adolescents. The osmotic release oral system (OROS) methylphenidate formulation is designed to deliver methylphenidate in a controlled manner for approximately 12 hours, thereby allowing extended coverage of symptoms ADHD during the day. Compared to methylphenidate IR the new OROS formulation of methylphenidate brings numerous benefits: simple dosage improves adherence to treatment, reduces risks of stigmatization and misuse and the stability of serum levels of the medication contributes to a more pronounced effect on neurocognitive and behavioral symptoms of ADHD and improves tolerability and compliance.

Key words: methylphenidate, OROS system, Concerta, ADHD.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(2): 77–82

Úvod

Dětská a adolescentní psychiatrie v naší republice získala v posledních letech dva významné moderní preparáty pro léčbu hyperkinetické poruchy/ADHD. V roce 2007 to byl atomoxetin, (f.o. Strattera), první nestimulační preparát oficiálně schválený pro léčbu ADHD, v roce 2009 metylfenidát s prodlouženým účinkem (f.o. Concerta), využívaný originální tablety s postupným, řízeným, osmotickým uvolňováním aktivní látky.

Použití psychostimulancií u dětí s hyperkinetickou poruchou/ADHD je v pedopsychiatrii léčbou nejlépe podloženou důkazy, jejíž efekt prokázalo již v roce 2002 více než 160 publikovaných, randomizovaných, kontrolovaných studií (1). Psychostimulancia příznivě ovlivňují základní, „jádrové“ symptomy hyperkinetické poruchy/ADHD, kterými jsou poruchy pozornosti, hyperaktivita a impulzivita, v kognitivní oblasti zlepšují vigilitu, reakční čas, krátkodobou paměť, výsledky verbálních i nonverbálních úkolů a školní výkon. Mimo to zmírňují projevy impulzivní agresivity, příznivě ovlivňují oblast sociálních interakcí a zvyšují vytrvalost a úspěšnost při studijním výkonu. Smíšené nebo nepřesvědčivé výsledky se týkaly vlivu na náladu, anxieta, návaly vzteku, na poruchy chování nesouvisející s impulzivitou nebo poruchami pozornosti a na specifické poruchy učení (2). K výhodám léčby psychostimulačními látkami patří vysoký počet respondérů (70–90%) a rychlý, často až bezprostřední nástup účinku.

Ve 14měsíční, kontrolované studii MTA (3), srovnávající efekt multimodální léčby u dětí

s ADHD a sponzorované americkým Národním institutem pro duševní zdraví (National Institute of Mental Health – NIMH), byl prokázán vysoký počet respondérů na stimulancia (více než 70%) a efekt farmakoterapie byl signifikantně vyšší než samotná behaviorální terapie a běžná komunitní péče.

Methylfenidát je celosvětově nejvíce užívaným psychostimulanciem v léčbě ADHD. Na rozdíl od řady jiných zemí, ve kterých jsou pro léčbu ADHD k dispozici stimulancia s krátkým, středně dlouhým nebo dlouhým účinkem, v ČR byla až do roku 2009 dostupná pouze standardní forma metylfenidátu s krátkým účinkem 3–4 hodiny (methylphenidati hydrochloridum) pod firemním označením Ritalin, dříve Centedrin.

Vzhledem ke krátkému vylučovacímu poločasu je nutné Ritalin podávat 2–3× denně. V průběhu dne dochází k výraznému kolísání plazmatické hladiny preparátu, které brání dosahnout kontinuálního klinického efektu. Po užití ranní dávky dochází u školních dětí s ADHD ke krátkodobému zlepšení pozornosti, které však již před polednem odeznívá a bez dalšího užití preparátu během vyučování se schopnost koncentrace pozornosti a školní výkon snižuje. Další, odpolední dávka obvykle bývá nutná pro zvládnutí domácích úkolů.

Dodržování pravidelného časového režimu při opakovaném užívání preparátu během dne je pro děti s ADHD velmi náročné, protože ve srovnání s vrstevníky jsou mnohem roztěkanější,

nepozornější, často jednají chaoticky, impulzivně a nesystematicky. Na léky mohou zapomínat nebo je odmítat. Po vynechání dávky nebo přerušení léčby bezprostředně dochází ke zhoršení symptomatologie (rebound fenomén).

Protože metylfenidát podléhá předpisům pro skupinu omamných a psychotropních látek skupiny II, neměl by se dostat do rukou nepovolaným osobám, což hrozí nejen v případech, kdy má dítě tablety u sebe, ale i v případech, kdy jsou předávány do úschovy různým vyučujícím. Při využití asistence učitele se učitel vystavuje odpovědnosti a následným možným právním konsekvencím. U starších dětí existuje riziko zneužívání tablet v prostředí part.

Nutnost opakovaného užívání tablet před učitelem nebo spolužáky může být spojeno s různými stresujícími a zahanbujícími situacemi, dítě se může cítit stigmatizováno a léčbu odmítat.

Nevýhody spojené s nutností opakovaného podávání krátce působících stimulancií během dne vedly k vývoji forem s prodlouženým uvolňováním, které je možné podávat pouze jednou denně v ranní dávce. Vedle Concerty a Strattery jsou v přípravě také clonidin a bupropion s dlouhodobým účinkem.

Prodloužený účinek přináší řadu výhod pro léčbu v běžné praxi, zejména:

- jednodušší aplikace pro pacienty i rodiče
- není nutná dávka ve škole
- větší stabilita účinku v průběhu dne
- lepší dodržování léčebného režimu a spolupráce

- nižší potenciál abúzu/zneužití
- lepší adherence přispívá k vyššímu efektu léčby

Krátký účinek může být jen výjimečně výhodný pro určité pacienty, například:

- pro pacienty preferující flexibilní dávkování
- při použití pro jednorázovou podporu (as boosters)
- titrace velmi nízkých dávek a sledování bezprostřední reakce může být výhodnější u velmi malých dětí

Concerta®

Od května 2009 je v ČR k dispozici nově vyvinutá retardovaná forma metylfenidátu (Concerta®), využívající tablety s postupným, řízeným osmotickým uvolňováním aktivní látky za použití originální technologie OROS (Osmotic-controlled Release Oral delivery System). Léčivá látka je obsažena v neabsorbovatelném obalu, který ji kontrolovaně uvolňuje. Po perorálním podání Concerty dochází k uvolnění metylfenidátu z povrchového pláště tablety, což zajistí počáteční maximální koncentraci léčivé látky asi za 1 až 2 hodiny. Metylfenidát obsažený ve dvou vnitřních vrstvách se postupně uvolňuje během několika následujících hodin. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 6 až 8 hodin, po nichž plazmatická hladina metylfenidátu postupně klesá. Klinický účinek Concerty přetrvává až 12 hodin, což umožňuje dostatečně dlouhou dobu kontroly symptomů ADHD během dne.

Indikace a proskripce

Dle SPC (4) je Concerta indikována jako součást celkového léčebného programu pro poruchu pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) u dětí (od 6 let věku) a mladistvých, pokud se ostatní léčebná opatření jeví jako nedostatečná. Diagnóza musí být provedena na základě kritérií MKN-10 (4) nebo manuálu DSM-IV (5) a je nutno ji založit na kompletní anamnéze a celkovém zhodnocení stavu pacienta.

Concertu může v režimu zvýšené úhrady, tedy bez doplatku pacienta, předepisovat psychiatr se specializovanou způsobilostí pro dětskou a dorostovou psychiatrii nebo neurolog se specializovanou způsobilostí pro dětskou neurologii. V základní úhradě může Concertu předepsat (stejně jako Ritalin) psychiatr, neurolog, sexuolog a pediater.

Vzhledem k tomu, že diagnóza ADHD není vždy snadná a více než u poloviny případů ADHD se vyskytují různé komorbidní psychiatrické poruchy, které rozhodují o strategii léčby

(5), alespoň první vyšetření pacienta by měl provádět erudovaný dětský psychiatr včetně volby vhodného preparátu. Farmakoterapie komplikovaných případů by měla být vždy prováděna v dětské psychiatrické ambulanci. Dětem léčeným u dětského psychiatra může být také průběžně poskytována psychoterapie, režimová opatření a edukace rodičů, které jsou součástí komplexní péče a přispívají k většímu efektu léčby.

Dle SPC (4) je volba mezi léčbou přípravkem Concerta nebo lékovou formou s okamžitým uvolňováním metylfenidátu (Ritalinu) ponechána na ošetřujícím lékaři. Pokud se lékař rozhodne pro dlouhodobě působící přípravek Concerta a preferuje léčbu ADHD bez doplatku pacienta, může využít režimu zvýšené úhrady, která podléhá indikačnímu omezení „P2“ pro děti nad 6 let a mladistvé ve školním věku, pokud se léčba nertardovaným metylfenidátem (Ritalinem) po 4 týdnech jeví jako nedostatečná. Léčba je ukončena, pokud pacient nezaznamená zlepšení po dobu 4 týdnů. Na recept s modrým pruhem je nutno uvést text „ZVÝŠENÁ ÚHRADA“ a kód diagnózy. Je zřejmé, že odborné hledisko se plně nekryje s preskripčním omezením „P“, které se opírá především o farmakoekonomické aspekty.

V řadě zahraničních vodítek léčby ADHD, například v AACAP 2007 (8), NICE 2009 (9) nebo v evropských vodítkách léčby (10), je doporučováno, aby byly preferovány preparáty s prodlouženým účinkem, protože obecně zajišťují spolehlivější adherenci, omezují stigmatizaci pacientů a v případě stimulancií omezují rizika jejich zneužití. Lékaři mohou užít retardované formy bez zahájení léčby krátkodobými preparáty.

V souladu s většinou zahraničních guidelines je v českých vodítkách léčby hyperkinetických poruch (11) metylfenidát (Ritalin nebo Concerta) doporučován jako lék první volby u poruchy pozornosti s hyperaktivitou (F.90.0) i u hyperkinetických poruch chování (F.90.1), pokud nejsou přítomny kontraindikace pro léčbu metylfenidátem nebo některé komorbidity (tiky, ankxieta, závislosti...) a další specifické problémy – u kterých je naopak doporučován jako lék první volby atomoxetin.

Z odborného hlediska lze volit Concertu již v prvním kroku léčby, zejména když nelze zajistit kontrolu opakovaného užití Ritalinu během dne, zabezpečit jeho bezpečnou úschovu a nelze vyloučit riziko zneužití tablet. Po nasazení Ritalinu je třeba kontrolovat, zda dítě léky pravidelně užívá nebo na léky „zapomíná“, případně je odmítá užívat před učiteli a spolužáky. Je nutné posoudit, jestli účinek Ritalinu dostatečně pokrývá i období pozdních odpoledních hodin.

Dávkování

K dispozici jsou tablety s obsahem 18 mg, 36 mg a 54 mg účinné látky, které umožňují v průběhu léčby postupné dosažení optimální dávky. Tablety nelze dělit, je nutné je polykat celé a zapít dostatečným množstvím vody. Vzhledem k tomu, že tableta Concerty není deformovatelná a v zažívacím traktu nemění tvar, neměla by se používat u pacientů s existujícím zúžením zažívacího traktu (riziko gastrointestinální obstrukce) nebo u pacientů s dysfagií.

Dávku lze upravit v rozmezí od 18 mg do maximálně 54 mg/den, podávaných jednou denně ráno. Doporučená zahajovací dávka Concerty u pacientů, kteří zatím nedostávali metylfenidát, je 18 mg jednou denně. Zvyšování dávky dle individuální odpovědi je obecně doporučováno v přibližně týdenních intervalech. Denní dávka nad 54 mg se nedoporučuje.

Není-li během měsíčního podávání, ani po náležité úpravě dávky, pozorováno zlepšení, je nutno podávání přípravku ukončit.

Doporučená dávka Concerty u pacientů, kteří již užívají metylfenidát IR (Ritalin) třikrát denně v dávkách 15 až 45 mg/den, je uvedena v tabulce 1.

Při přechodu z metylfenidátu IR na metylfenidát OROS nelze jen přepočítat dávku dle hmotnosti. Metylfenidát OROS má v porovnání s metylfenidátem IR 90% biodostupnost, takže adekvátně musí být navýšena i dávka (lékař by se měl přiklonit spíše k vyšší dávce, pokud mu dávkování vychází podle hmotnosti mezi 18 a 36 mg) (19).

Přehled klinického profilu Concerty

Ve srovnání s Ritalinem přináší Concerta četné výhody pro praxi a umožňuje léčbu metylfenidátem i v případech, ve kterých by byla volba krátce působícího přípravku spojena s problémy. Klinický profil Concerty a její výhody lze shrnout následovně:

1. Po orálním užití 1 kapsle ráno jsou hladiny plazmatické koncentrace relativně konstantní během dne (12). Vzhledem k minimální fluktuaci aktivní látky v plazmě nedochází k opakovaným, strmým vzestupům a poklesům hladiny preparátu v séru, které mají negativní vliv na behaviorální a kognitivní symptomy, tolerabilitu léku a compliance (13).
2. Účinek se objevuje již během první hodiny po užití a přetrvává ve stacionární podobě, nezávisle na jídle, 10–12 hodin.
3. Kapsle s různým obsahem účinné látky umožňují postupnou titraci a dosažení optimální individuální dávky.

4. Jedna ranní dávka Concerty je dostačující a eliminuje nutnost dalšího užívání preparátu během školního vyučování a v odpoledních hodinách – délka působení je tedy srovnatelná s užitím cca 3 denních dávek konvenčního metylfenidátu, přičemž její efekt je v některých parametrech vyšší ve srovnání s krátkce působícím metylfenidátem (adherence, kognitivní funkce, počet remisí...) (13, 23, 24, 25).
5. Protože odpadají problémy spojené s opakovaným užitím a úschovou tablet, dítě užívá lék diskrétně, pouze za kontroly rodičů, což zamezuje stigmatizaci. Pacienti i rodiče také ocení snadnou administraci přípravku.
6. Užití ranní dávky pod dohledem rodičů zamezuje zneužití a manipulaci s přípravkem. Rovněž speciální forma tablet, které lze jen obtížně otevřít nebo rozmačkat, omezuje rizika.
7. Farmakokinetické studie u zdravých dobrovolníků s použitím PET (pozitronové emisní tomografie) prokázaly rozdíly v subjektivním vnímání účinku po užití metylfenidátu IR nebo metylfenidátu OROS, provázené objektivními změnami dopaminové aktivity ve strukturách mozku, které jsou spojovány se vznikem závislosti. Strmý vzestup dopaminové aktivity po užití standardního metylfenidátu vyvolávaly výraznější pocity excitace a euforie, podobně jako po užití kokainu, naproti tomu po užití retardované formy byly tyto pocity tlumeny (14).
8. Výsledky některých studií zmiňují nižší anorektický účinek Concerty ve srovnání s krátkodobě působícím metylfenidátem (snížení chuti k jídlu při léčbě metylfenidátem může souviset s nižším přírůstkem na váze a dosažením předpokládané výšky vzhledem k věku (15)), dle jiných studií se však anorektické účinky neliší.

Kontraindikace

Dle SPC (4) je Concerta kontraindikována v následujících případech:

- u pacientů se stavy úzkosti a neklidu, protože přípravek může tyto stavy zhoršit
- u pacientů s rodinnou anamnézou nebo diagnózou Tourettova syndromu

- u pacientů, u kterých se momentálně vyskytuje těžká deprese, mentální anorexie, psychotické syndromy nebo sebevražedné sklony, protože přípravek může tyto stavy zhoršit
- u pacientů se známou lékovou závislostí nebo alkoholizmem
- u pacientek během těhotenství
- u pacientů s hypertyreoidizmem, s glaukodem, s těžkou anginou pectoris, se srdečními arytmiemi a těžkou hypertenzí

Je kontraindikována kombinace s neselektivními, ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a minimálně 14 následujících dní po vysazení neselektivních inhibitorů MAO (riziko vzniku hypertenzní krize). Vzhledem k možnému vzestupu krevního tlaku je nutno přípravek Concerta užívat opatrně spolu s vazopresorickými látkami.

Léčba metylfenidátem může být problematická také u dětí, které trpí nechutenstvím, mají problémy s jídlem a nekonzumují přiměřený počet kalorií vzhledem k růstu, u dětí, které mají výrazné behaviorální problémy při ukládání ke spánku nebo v ranních hodinách (efekt Concerty večer odeznívá), nebo u dětí, jejichž rodiče z různých důvodů stimulancia odmítají.

Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je bolest hlavy vyskytující se u přibližně 13 % pacientů. K relativně častým nežádoucím účinkům patří nazofaryngitida, insomnie, tik, agrese, úzkost, afektivní labilita, bolest břicha, zvracení, nauzea, průjem a snížení tělesné hmotnosti. Psychotické komplikace po podání stimulancií jsou naprosto raritní a měly by rychle ustoupit po vysazení preparátu. Zcela výjimečně se může objevit vypadávání vlasů, leukocytóza, pruritus, kožní vyrážky, event. zvýšená teplota. U dětí s epilepsií – pokud je to nutné – je vhodné podávat stimulancia v kombinaci s antikonvulzivou.

Ačkoli příčinná souvislost nebyla prokázána, při dlouhodobém podávání stimulancií u dětí byla hlášena retardace růstu (tj. opoždění přírůstku hmotnosti a/nebo výšky). Proto je nutno pacienty vyžadující dlouhodobou léčbu pečlivě sledovat.

V posledních letech probíhala v odborném tisku diskuze o míře kardiotoxického rizika při léčbě stimulancií, v souvislosti s 11 případy náhlé smrti u pediatrických pacientů, kteří užívali metylfenidát od ledna 1992 do února 2005. Šest pacientů trpělo kardiovaskulárním onemocněním (16). I když příčinná souvislost nebyla jednoznačně prokázána, FDA v roce 2006 vydala upozornění, že při léčbě ADHD stimulanciemi by měla být věnována zvýšená pozornost pacientům, kteří provádějí namáhavá cvičení a aktivity, užívají další stimulancia nebo mají v rodinné anamnéze případy náhlého úmrtí na srdeční příhody.

Zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku jsou pravděpodobně vystaveni nejen pacienti s ADHD s preexistující kardiopatií, kteří jsou léčeni metylfenidátem, ale také sympatikomimetiky vůbec, psychofarmaky i centrálními antihypertenzivy z řady alfa adrenergních agonistů. Před zahájením léčby je doporučováno provést EKG (dle úvahy lékaře, normální EKG nevyloučí rizika) a jsou nutné pravidelné kontroly po 3 měsících, cílené na sledování tepové frekvence, krevního tlaku a anamnézu potíží. Zejména u pacientů s hypertenzí, užívajících přípravek Concerta, je nutno v pravidelných intervalech monitorovat krevní tlak. V předklinickém hodnocení jak Concerta, tak i metylfenidát podávaný třikrát denně zvyšovaly klidový tep v průměru o 2 až 6 tepů/min. a v porovnání s placebem zvyšovaly během dne systolický i diastolický krevní tlak o 1 až 4 mm Hg (17).

Na SPC Concerty je formulováno upozornění: U dětí se strukturálními srdečními změnami byly při užití obvyklých dávek stimulancií centrálního nervového systému hlášeny případy náhlého úmrtí. Ačkoli některé strukturální srdeční abnormality mohou samy o sobě vést ke zvýšenému riziku náhlého úmrtí, užívání stimulancií u dětí a mladistvých se známými strukturálními srdečními změnami se nedoporučuje.

Srovnávací studie

Účinnost Concerty na symptomy ADHD a její bezpečnost byla potvrzena v otevřených i kontrolovaných studiích s placebem (18–22) a většina srovnávacích studií uvádí lepší compliance a vyšší míru účinku Concerty ve srovnání s krátkce působícím metylfenidátem IR (13, 23–25).

Pelham, et al. (23) srovnávali efekt standardního metylfenidátu (IR), užívaného 3x denně, s metylfenidátem OROS (Concertou) u 68 dětí ve věku 6–12 let v dvojité slepé studii s placebem. Děti, které užívaly 5 mg, 10 mg nebo 15 mg metylfenidátu IR/den, byly převedeny na metylfenidát OROS v odpovídajících dávkách 18 mg, 36 mg nebo 54 mg jedenkrát denně. Oba

Tabulka 1. Doporučená konverze dávky při převodu z léčby Ritalinem na léčbu Concertou

Předchozí denní dávka metylfenidátu IR (f. o. Ritalin)	Doporučená dávka metylfenidátu OROS (f. o. Concerta)
5 mg metylfenidátu třikrát denně	18 mg jednou denně
10 mg metylfenidátu třikrát denně	36 mg jednou denně
15 mg metylfenidátu třikrát denně	54 mg jednou denně

preparáty byly signifikantně účinnější než placebo. Concerta byla většinou rodičů preferována před léčbou metylfenidátem IR a v Connersové stupnici pro rodiče prokázala v některých položkách významně lepší efekt. Vedlejší účinky obou preparátů byly podobné, vliv na kvalitu spánku a chuť k jídlu nebyl významně odlišný.

Remschmidt, et al. (24) v otevřené studii převedli 105 dětí s ADHD (6–16 let), které byly stabilizované na dávkách standardního metylfenidátu (10–60 mg/den), na léčbu metylfenidátem OROS (18 mg, 36 mg nebo 54 mg/den). Změny psychopatologie byly hodnoceny 21. den po změně léčby lékaři, učiteli a rodiči. Zlepšení symptomů ADHD potvrdil pokles celkového skóre psychopatologie na škálách stupnice Connersové pro učitele a rodiče. Asi 75 % rodičů a lékařů hodnotilo výsledky léčby jako dobré nebo vynikající.

Steele, et al. (13) v 8týdenní, multicentrické otevřené studii srovnávali randomizované u 147 subjektů efekt standardního metylfenidátu s metylfenidátem s prodlouženým uvolňováním (OROS). Dávky byly titrovány během 4 týdnů k optimální hladině a další 4 týdny byla ponechána stacionární dávka preparátu. Změny behaviorální psychopatologie a symptomů ADHD byly hodnoceny řadou škál (IOWA Conners, Conners Parent Rating Scale, Parent Stress Index, Visual Analogue Scale for social play; CGI...). Po 8 týdnech léčby bylo patrné signifikantně výraznější zlepšení sledovaných symptomů ve skupině léčené metylfenidátem OROS ($p = 0,0002$).

Prospěch z převodu ze standardního metylfenidátu IR na metylfenidát OROS v neurokognitivní oblasti dokládají výsledky otevřené studie (25) u 102 dětí s ADHD. Za 28 dní po převodu na metylfenidát OROS bylo zjištěno signifikantní zlepšení reakčního času a vizuálních i auditorních parametrů v performančních testech.

Autoři uvádějí možné souvislosti především se zlepšením compliance a více konstantními hladinami metylfenidátu v séru, s omezením rizika rebound efektu při vynechání dávky. Pelham, et al. (23) a Steele, et al. (13) rovněž popsali negativní vliv opakovaných strmých vzestupů a poklesů hladiny preparátu v séru na behaviorální symptomy, tolerabilitu léku a compliance.

Stein, et al. (26) sledovali efekt různých hladin dávek metylfenidátu OROS v kontrolované studii u dětí s různými subtypy ADHD ve věku od 5 do 16 let. Zjistili, že u dětí s kombinovaným typem ADHD byl patrný jasný, lineární vztah mezi efektem a dávkou. K signifikantní redukci skóre na škále ADHD-RS-IV došlo u 2/3–3/4 souboru při dávce 36 nebo 54 mg/den. Naopak

děti se subtypem ADHD s převažující poruchou pozornosti optimálně reagovaly na nižší dávky metylfenidátu OROS a z vyšších neměly prospěch. U 60 % došlo k signifikantnímu poklesu na škále ADHD-RS-IV při dávkách 36 mg na den nebo nižších. Mírné nežádoucí účinky ve srovnání s placebem se objevovaly při všech hladinách dávek metylfenidátu. S výjimkou výskytu nespavosti a snížení chuti k jídlu, které se častěji vyskytovaly při vyšších dávkách metylfenidátu OROS, nežádoucí účinky hodnocené dle škály pro rodiče neměly přímou souvislost s dávkou.

U mladších a menších dětí se při vyšších dávkách metylfenidátu častěji objevovaly problémy se spánkem a nechutenství. Na rozdíl od tepové frekvence, která se zvýšila současně s vyšší dávkou, u výše krevního tlaku nebyla pozorována uvedená závislost.

Vliv dávek stimulancií na různé symptomy ADHD popsali již v roce 1977 Sprague, et al. (27), kteří zjistili, že krátkodobá paměť se při léčbě metylfenidátem nejvíce zlepšila při dávce 0,3 mg/kg, zatímco nejvýraznější zmírnění hyperaktivity nastalo až po vyšší dávce 1,0 mg/kg.

Pro ambulantní praxi je velmi důležité dosažení individuální optimální dávky, protože při poddávkování je pacient mylně považován za nonrespondéra a zbytečně převáděn na jiné druhy léčby. Vzhledem k tomu, že subtyp ADHD se samostatnou poruchou pozornosti (dle DSM IV) se vyskytuje podstatně méně často než hyperaktivně-impulzivní a kombinovaný, lze očekávat prospěch z nízkých dávek metylfenidátu jen u malé části pacientů. Mimo to, dle naší klasifikace MKN 10 není subtyp s poruchou pozornosti do kategorie hyperkinetických poruch zařazen a pro naše pacienty s diagnózami F 90.0 i F 90.1 budou převážně vhodnější dávky vyšší.

Srovnávací studie s atomoxetinem

Kelner, et al. (28) v multicentrické, prospektivní, otevřené studii hodnotili efekt metylfenidátu s osmotickým prodlouženým uvolňováním (OROS-MPH) a atomoxetinu u 1 323 dětí s ADHD po dobu 3 týdnů. Dle randomizace 2:1 OROS metylfenidát užívalo 850 dětí a atomoxetin 473 pacientů. Průměrné dosažené denní dávky na konci studie byly 36,7 mg ve skupině léčené ATX a 32,7 ve skupině léčené OROS-MPH.

OROS-methylfenidát byl ve všech třech týdenních hodnoceních významně lepší než ATX v poklesu skóre škály ADHD-RS. Je však nutné podotknout, že krátká doba studie (3 týdny) znevýhodnila atomoxetin, protože jeho efekt se plně dostavuje až mezi 4. a 6. týdnem léčby. Na konci studie pokleslo celkové skóre ADHD-RS o 20,24

po léčbě metylfenidátem a o 16,0 po léčbě atomoxetinem ($p < .001$). Pro nežádoucí účinky přerušilo studii 4,8 % pacientů léčených metylfenidátem a 5,5 % léčených atomoxetinem.

Starr, et al. (29) srovnávali efekt metylfenidátu OROS s atomoxetinem v randomizované studii u afro-amerických dětí s ADHD. Methylfenidátem OROS bylo léčeno 125 dětí v průměrné dávce 32,8 mg/den a atomoxetinem bylo léčeno 58 dětí v průměrné dávce 1,1 mg/kg. Po 3týdenní léčbě oběma preparáty došlo k významnému poklesu symptomů ADHD v obou skupinách. Ve skupině pacientů léčených metylfenidátem OROS však bylo zlepšení globálního skóre ADHD, včetně poruchy pozornosti, signifikantně vyšší než ve skupině léčené atomoxetinem. Incidence nežádoucích účinků byla srovnatelná v obou skupinách. Během krátké doby studie se však efekt atomoxetinu nestačil plně uplatnit.

Nepřímé porovnání účinnosti atomoxetinu a metylfenidátu přinesla metaanalýza autorů Banaschewski, et al. (30). Metaanalýza se zaměřila na nověji používané parametry účinnosti: velikost efektu (effect size, ES na škále od nuly do jedné – 0,2 malý, 0,5 střední, 0,8 velký efekt) a počet pacientů, kolik je nutné léčit, aby právě jeden z nich dosáhl remise (number needed to treat, NNT). Velikost efektu (ES) atomoxetinu byla v metaanalýze vypočtena na 0,7 a NNT na 4,2, zatímco pro metylfenidát byla ES v rozmezí 0,8–1,0 a NNT 4,8. Účinnost obou léků je tedy porovnatelná, i když podle kritérií pro ES dosáhl vyššího skóre metylfenidát, naopak podle kritérií NNT byl poněkud účinnější atomoxetin.

Newcorn, et al. (31) srovnávali efekt atomoxetinu s metylfenidátem OROS v rozsáhlé dvojité slepé, randomizované studii s placebem u pacientů ve věku 6–16 let. Pacienti užívali v dávce 0,8–1,8 mg/den atomoxetin ($n = 222$), metylfenidát OROS v dávce 18–54 mg/den ($n = 220$) a placebo ($n = 74$) po dobu 6 týdnů. Po 6 týdnech byli pacienti léčení metylfenidátem převedeni na léčbu atomoxetinem. Kritériem pro respondéry na terapii byl pokles celkového skóre škály ADHD RS alespoň o 40 %.

Výsledky ukázaly, že počet respondérů na atomoxetin (45 %) a počet respondérů na metylfenidát OROS (56 %) byl významně vyšší než počet respondérů na placebo (24 %), přičemž počet respondérů na metylfenidát byl signifikantně vyšší než počet respondérů na atomoxetin. Oba aktivní preparáty byly dobře tolerovány, počet pacientů, kteří přerušili léčbu pro nežádoucí účinky, se významně nelišil od počtu přerušené léčby u pacientů léčených placebem. Ze 70 pacientů, kteří nereagovali na léčbu metylfenidátem, 30

(43 %) subsekventně dobře reagovalo na léčbu atomoxetinem. Obdobně, 29 (42 %) ze 69 pacientů, kteří dostatečně nereagovali na léčbu atomoxetinem, v předchozí části studie reagovalo dobře na léčbu metylfenidátem. Více než polovina z celého souboru reagovala dobře na léčbu atomoxetinem i metylfenidátem. Menší skupina dětí (22 %) nereagovala dostatečně na žádný ze zkoumaných preparátů. Výsledky napovídají, že existují preferenční respondenti (cca 1/3 souboru) na jeden nebo druhý typ léčby, na podkladě různých farmakokinetických a metabolických rozdílů, odpovědných za senzitivitu vůči látkám z různých farmakologických skupin.

Metylfenidát OROS i atomoxetin u dětí snižovaly chuť k jídlu více než placebo. Po léčbě atomoxetinem se častěji vyskytovala somnolence, naopak po léčbě metylfenidátem insomnie. Léčba oběma preparáty byla spojena s mírným zvýšením kardiovaskulárního tonu, zvýšení tepové frekvence bylo výraznější po léčbě atomoxetinem než po léčbě metylfenidátem (nelze vyloučit souvislost s podáváním atomoxetinu 2x denně). Po obou léčích došlo u dětí k úbytku váhy, a to výrazněji po léčbě metylfenidátem než po léčbě atomoxetinem. Výskyt suicidálních myšlenek nebyl pozorován v průběhu léčby metylfenidátem ani atomoxetinem.

Autoři upozorňují, že atomoxetin byl titrován až do maximální dávky 1,8 mg/kg, která je vyšší než oficiálně doporučená dávka FDA – 1,4 mg/kg, naopak maximální dávka metylfenidátu použitá ve studii byla 54 mg/den, což je dávka poněkud nižší než maximální doporučená dávka pro adolescenty, která je 72 mg/den. Výsledky studie mohly být částečně ovlivněny výběrem pacientů v neprospěch atomoxetinu: nebyli zařazeni pacienti, u kterých bylo známo, že v minulosti nereagovali na metylfenidát a další stimulantia (toto kritérium u atomoxetinu nešlo použít), a také pacienti s komorbidními tiky nebo úzkostmi vzhledem ke kontraindikaci léčbou stimulantii (kteří jsou naopak pokládáni za vhodné kandidáty pro léčbu atomoxetinem).

Závěr

Concerta je spolehlivou volbou u dětí s ADHD, u kterých nejsou kontraindikace pro léčbu metylfenidátem, u kterých potřebujeme rychle zmírnit symptomy ADHD a současně preferujeme preparát s prodlouženým účinkem, který eliminuje nevýhody opakovaných dávek při léčbě Ritalinem. I když účinek Concerty trvající 12 hodin večer odeznívá, umožňuje kontrolu symptomů ADHD v kritických obdobích dne, a to jak během školního vyučování, tak během

odpoledních, mimoškolních aktivit. Jedna raní dávka užitá pod dohledem rodičů omezuje riziko zneužití tablet i stigmatizaci dítěte mezi vrstevníky a přispívá k lepší compliance v průběhu léčby.

Literatura

- Greenhill LL, Pliszca S, Dulcan MK, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(2 suppl): 265–49S.
- Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004; 14: 11–28.
- The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder: Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073–1086.
- Concerta – SPC, poslední revize textu 16. 7. 2008.
- Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka (překl. z anglického originálu). Praha, Psychiatrické centrum 1992: 282.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington, D.C., American Psychiatric Association 1994.
- Hrdlička M. Hyperkinetická porucha – komorbidita a diferenciální diagnostika. In: Raboch J, Zrzavěcká I, Doubek P. Nemocná duše – nemocný mozek: klinická zkušenost a fakta. Sborník 6. sjezdu Psychiatrické společnosti ČLS JEP, Špindlerův Mlýn, 8.–11. 6. 2006. 1. vyd., Praha, Galén 2006: 52–54.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP): Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2007; 46: 894–921.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder. NICE clinical guideline 72. London, NICE 2008.
- Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 2004; 14(Suppl. 1): 7–30.
- Drtílková I, Hrdlička M, Paclt I. Hyperkinetické poruchy u dětí. In: *Psychiatrie, Doporučené postupy psychiatrické péče II* 2006: 141–149. Aktualizace 2009 (v tisku).
- Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (The Comacs study). *Pediatrics* 2004; 113: 206–216.
- Steele M, Weiss M, Swanson J, et al. Randomized, controlled, effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release-methylphenidate in ADHD. *J Clin Pharmacol* 2006; 13(1): e50–e62.
- Spencer TJ, et al. PET Study Examining Pharmacokinetics, Detection and Likeability, and Dopamine Transporter Receptor Occupancy of Short- and Long-Acting Oral Methylphenidate. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 387–395.
- Auiler JF, Liu K, Lynch JM, Gelotte CK. Extended-Release Stimulants: Results from the Concerta®, Adderall XR™ Food Evaluation (CAFE) Study Current Medical Research and Opinion 2002; (18)5: 311–316.
- Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006; 354: 1445–1448.
- Wilens TE, Hammerness PG, Biederman J, et al. Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 253–259.

- Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Modified-Release Methylphenidate in Children With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2002; 109: e39.
- Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham WL, et al. Randomized, controlled trial of Oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108: 883–892.
- Wolraich ML, McGuinn L, Doffing M. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: safety consideration. *Drug Safety*. 2007; 30: 17–26.
- Sachachar R, Tannock R, Cunningham C, Corkum P. Behavioral, situational, and temporal effects of treatment of ADHD with methylphenidate. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1997; 36: 754–763.
- Swanson J, Greenhill L, Pelham WE. Initiating Concerta (OROS methylphenidate HCl) qd in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Research* 2000; 3: 59–76.
- Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, et al. Once-a-Day Concerta Methylphenidate Versus Three-Times-Daily Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings. *Pediatrics* 2001; 107(6): e105.
- Remschmidt H, Hoare P, Dytrich C, et al. Symptom control in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder on switching from immediate-release MPH to OROS® MPH Results of a 3-week open-label study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; 14: 297–304.
- Yeni Kim, Min-Sup Shin, Jae-Won Kim. Neurocognitive effects of switching from methylphenidate-IR to OROS-methylphenidate in children with ADHD. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24: 95–102.
- Stein MA, Sarampote, CHS, Waldman ID, et al. A Dose-Response Study of OROS Methylphenidate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2003; 112(5): e404–e404.
- Sprague RL, Sleator EK. Methylphenidate in hyperkinetic children: differences in dose effects on learning and social behavior. *Science* 1977; 23(198) 4323: 1274–1276.
- Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, et al. Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Advances in Therapy* 2005; 22(5): 498–512.
- Staarr HL, Kemner J. Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: Treatment outcomes in African-American children with ADHD. *Journal of the National Medical Association CODEN JNMAAE* 2005; 97(10)supp: 11S–16S.
- Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 15; 2006: 476–495.
- Newcorn JH, Kratochvil ChJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and Osmotically Released Methylphenidate for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Acute Comparison and Differential Response. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 721–730.

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN
a LF MU v Brně
Jihlavská 20, 625 00 Brno
idrtilkova@fnbrno.cz

