Farmakoterapie

Biologické základy hyperkinetické poruchy a možnosti farmakologické léčby

Doc. MUDr. Ivo Paclt, CSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Paclt I. ***Biologické základy hyperkinetické poruchy a možnosti farmakologické léčby.*** *Remedia 2005; 15: 484–490.*

Sdělení podává přehled nejdůležitějších biologických poznatků ve vztahu k etiopatogenezi hyperkinetické poruchy (ADHD) s ohledem na používanou farmakoterapii.

Klíčová slova: *ADHD – neuroanatomie – biochemie – genetika a psychofarmakologie.*

Summary

Paclt I. ***Biological basics of the hyperkinetic disorder and possibilities of medical treatment.*** *Remedia 2005; 15: 484–490.*

The most relevant biological knowledge related to the etiopathogenesis of hyperkinetic disorder (Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD) is reviewed in relation to available drugs.

Key words: *ADHD – neuroanatomy – biochemistry – genetic and psychopharmacology.*

Úvod

ADHD – hyperkinetická porucha: definice, výskyt, etiopatogeneze

Děti trpící hyperkinetickým syndromem s poruchou pozornosti (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) mají největší potíže s tím, aby udržely pozornost, resp. vytrvaly v úsilí zaměřeném na daný úkol. (Dřívější termíny lehká dětská encefalopatie (LDE), minimální mozková dysfunkce (MMD) vycházely z etiopatogenetických představ o syndromu, zatímco termín hyperkinetický syndrom vychází přísně ze symptomatického popisu.) Hyperkinetický syndrom se vyskytuje asi u 6 % dětské populace v poměru chlapců a dívek 3 až 5 : 1. Děti trpící ADHD chronicky trpí nepozorností, nadměrnou aktivitou a impulzivitou. Tyto charakteristiky se u nich výrazně projevují již v raných stadiích vývoje, a to zřetelněji, než odpovídá jejich mentálnímu věku. Symptomy vystupují výrazněji v situacích, které kladou požadavky na udržení pozornosti, kontrolu pohybů a utlumení impulzů (školní úlohy, pobyt v kolektivu, nutnost přizpůsobení se určitým normám nebo pravidlům apod.).

Hyperkinetický syndrom se často vyskytuje s následujícími komorbidními poruchami (**tab. 1**). Tomu je nutné přizpůsobit příslušnou farmakoterapii.

Hyperkinetická porucha dítěte zásadním způsobem ovlivňuje nejen školní problémy, ale i rodinné interakce (**tab. 2, 3**).

Primární charakteristika ADHD

1. Deficit pozornosti

Děti trpící ADHD mají problémy s udržením pozornosti ve výraznější míře než ostatní děti stejného věku a pohlaví. Avšak souborný pojem deficit pozornosti je multidimenzionální a může se vztahovat k deficitu čilosti, vzrušivosti, výběrovosti podnětů, soustředěné pozornosti, k těkavosti, k nedostatečnému rozsahu chápání atd. Děti trpící ADHD mají největší potíže s udržením pozornosti či volního úsilí zaměřeného na plnění daných úloh. Tyto potíže se obvykle projevují už při hravých testech typu World-Testu, při nichž má dítě k dispozici volnou plochu a množství rozmanitých hraček, a to tím, že takové dítě si hraje s hračkami kratší dobu (tj. méně vytrvá) a často a rychle „přebíhá“ od jedné hračky ke druhé. Avšak nejdramatičtěji se tyto obtíže projeví v situacích, jež nutí děti, aby udržely pozornost a soustředily se na těžkopádné, nudné, opakované úlohy, jako je například školní práce bez bezprostředního dohledu učitele, domácí úlohy nebo (obecněji) stálý (a nepříliš zajímavý) pracovní výkon. Potíž nespočívá ve zvýšené těkavosti ani ve snadnosti, s níž se dítě odvrací od úkolu k vnějším podnětům, třebaže mnozí rodiče a učitelé takové dítě takto popisují. Výzkum v typických případech zjišťuje, že tyto děti nejsou v důsledku vnější stimulace těkavější než normální děti. Avšak irelevantní stimulace v rámci úlohy sníží či zhorší výkon dítěte spíše než stimulace mimo úkolové materiály. Významné je rovněž snížení vytrvalosti při plnění úloh, zvlášť takových, které nepřinášejí bezprostřední pozitivní odezvu, jež je pro dítě významná. Dále je zřejmé, že pozornost dítěte s ADHD je snadno odvedena k jinému „zajímavějšímu“ úkolu. Problémem je tedy nejen porucha pozornosti, ale i vytrvalosti.

2. Hyperaktivita

Druhým základním rysem ADHD je nadměrná nebo vývojově nepřiměřená úroveň motorické či hlasové aktivity. Neklid, nepokojné vrtění se a všeobecně patrné pohyby těla, které nejsou nezbytné ani potřebné, jsou u těchto dětí běžným jevem. Tyto pohyby bývají často irelevantní vůči zadané úloze či vůči celkové situaci a v dané chvíli se zdají bezúčelné. Rodiče často popisují tyto děti obraty jako „stále je vzhůru a pořád někde rejdí“, „dělá, jakoby měl v zadku motorek“, „pořád někam leze“, „chvilku klidně neposedí“, „moc poví-

dá“, „často si pro sebe brumlá a vydává podivné zvuky“ a „pořád se nějak kroutí“. Když jsou pozorovány při školní práci, pozorovatelé zjišťují, že tyto děti jsou často mimo lavici, pohybují se po třídě bez svolení učitele, bez ustání při práci pohybují rukama i nohama, hrají si s předměty, které nemají žádný vztah k zadanému úkolu, povídají si s jinými dětmi, a to tak, že jim často skáčou do řeči nebo si berou slovo, i když na nich není řada. Přímá pozorování jejich sociálních interakcí s jinými dětmi rovněž ukazují celkově nadměrný řečový projev a komentáře.

3. Impulzivita

S tímto problémem (ne)vytrvalosti ve volním úsilí je vzájemně propojena nedostačivost v útlumu chování reagujícího na situační požadavky neboli nebrzděnost a nadměrná impulzivita v porovnání s ostatními dětmi téhož věku a pohlaví. Podobně jako pozornost je i impulzivita svou povahou rovněž multidimenzionální.

Zůstává nejasné, které aspekty impulzivity jsou postiženy u dětí trpících ADHD. Po klinické stránce bývá často patrné, že tyto děti rychle odpovídají v různých situacích, aniž by čekaly, až budou dokončeny instrukce, či aniž by adekvátně zhodnotily, co se od nich v dané situaci vůbec vyžaduje. Výsledkem bývají často omyly vzniklé z nepozornosti. Tyto děti mohou rovněž selhávat při uvažování o potenciálně negativních, destruktivních či dokonce život ohrožujících následcích, které mohou vznikat při určitých činnostech [15].

Diagnostická kritéria (DSM IV)

Diagnostická kritéria ADHD dle DSM IV jsou uvedena v **tab. 4**. Na základě těchto kritérií lze ADHD rozdělit do tří podtypů:

a) kombinovaný typ ADHD – kritéria 1A i 1B jsou naplněna minimálně 6 měsíců;
b) ADHD s převahou poruchy pozornosti – splněna jsou po dobu 6 měsíců kritéria 1A;
c) ADHD s převahou hyperaktivity a impulzivity – splněna jsou po dobu 6 měsíců kritéria 1B.

Při posuzování závažnosti ADHD nehraje roli jen počet splněných kritérií, ale i míra odlišnosti jednotlivých projevů od normální populace (**tab. 5**).

Při posuzování kritérií se doporučuje používat standardizovaných posuzovacích škál (rating scales) kvůli určení míry odchylky daného dítěte od jeho vrstevníků téhož pohlaví a mentálního věku. Získávání informací od různých pečovatelů (rodiče, učitelé), kteří dohlížejí na chování dítěte v různých prostředích, je rovněž velice důležité. Tyto postupy mohou být standardizované (škála Connersové).

„Výrazný stupeň“ je definován jako skóre přesahující devadesátý sedmý percentil chronologického a mentálního věku dítěte při posuzování školního chování, měřeno dobře standardizovanými metodami.

Hyperaktivní porucha spojená s úbytkem pozornosti musí trvat delší časové období (nejméně 6 měsíců). Je-li pozorována u dětí z menšinových etnických skupin či kultur (romské etnikum), musí být posuzována ve vztahu k ostatním dětem z téhož prostředí a v témže mentálním věku. Aby se porucha pozornosti mohla kvalifikovat jako ADHD, musí nepříznivě ovlivňovat školní výkon dítěte a musí se (zároveň) projevovat výrazným rozporem mezi intelektuálními schopnostmi dítěte a jeho (její) učební produktivitou (kapacitou). Tato porucha se často projevuje velkými, vývojově neúměrnými potížemi, pokud jde o naslouchání příkladům a instrukcím a řízení se jimi a rovněž pokud jde o organizování, plánování, zahajování, setrvání, dokončení a ověřování akademických úkolů, jako je čtení, písemné kompozice, matematika nebo rukopis.

Děti, jejichž *primární* postižení splňuje jiné diferenciálněd iagnostické podmínky (například poruchy učení, vážné emoční poruchy nebo mentální retardace), pod poruchu úbytku pozornosti nespadají. Z této diagnostické kategorie jsou rovněž

Tab. 1 KOMORBIDNÍ PORUCHY HYPERKINETICKÉHO SYNDROMU S PORUCHOU POZORNOSTI

– opoziční porucha chování	40–70 %
– porucha chování	20–56 %
– psychopatie	20 % (přibližně)
– delikvence, antisociální aktivity	18–30 %
– úzkostné poruchy	10–40 %
– depresivní poruchy	0–45 % (ve 20 letech 27 % genetické vztahy)
– bipolární porucha	0–27 % (údaje nepřesné, neexistují prospektivní follow-up studie)
další komorbidní poruchy:	
– poruchy učení	24–70 %
– poruchy čtení	15–30 %
– lexikální poruchy (expresivní deficit)	10–54 %
– somatické a koordinační pohybové problémy, neobratnost	50 %
– snížená somatická výkonnost ve srovnání s dětmi stejného věku	
– náhodné otravy	třikrát zvýšené riziko

podle [14] – Barkley, 2004

Tab. 2 ŠKOLNÍ PROBLÉMY

– performanční (výkonové) (90 %)
– snížení intelektové výkonnosti (IQ snížené o 10–15 bodů)
– časté problémy s provozní pamětí – zapomnětlivost – 100 %
– poruchy učení (viz výše)

Tab. 3 RODINNÉ VZTAHY

– výrazné zvýšení počtu konfliktů rodič–dítě (dítě–rodič)
– zvýšení počtu rodičovských příkazů a snížení citlivosti k potřebám dítěte
– více dětské nespolupráce a negativismu
– pokles pravděpodobnosti a délky trvání vzájemné shody
– větší rodičovský stres
– snížení sebedůvěry v rodičovské roli

vyloučeny ty děti, jejichž porucha pozornosti je závislá na nedostatku příležitostí ke vzdělávání nebo na nedostatečném kontaktu s (úředním) jazykem (té které země), v němž jsou podávány oficiální instrukce. Vyloučeny jsou též děti s akutním návalem potíží, jež jsou evidentně reakcí:

– na stresující události spojené s funkcí rodiny (tj. rozvod rodičů, úmrtí člena rodiny nebo blízkého příbuzného);
– na narušení prostředí, v němž dítě žije (tj. změna bydliště nebo školy);
– na zneužití či zneužívání (tělesné týrání, sexuální zneužití, včetně citové deprivace) nebo popř. na přírodní či lidmi zaviněné katastrofy (tj. posttraumatické stresové reakce);
– na bolestivé nebo jinak traumatizující onemocnění (například akutní chirurgický výkon, chronické onemocnění atd.).

Diagnostická kritéria pro ADHD ICD-10 a DSM IV

Klasifikace ICD-10 1992-WHO používá podobný soupis příznaků jako DSM IV. Avšak identifikuje pouze subtyp A dle DSM IV (**obr. 1**). ICD-10 tedy vyžaduje všechny uvedené symptomy, poruchu pozornosti, hyperaktivitu a impulzivitu. Nepojednává hyperaktivitu a impulzivitu jako společnou dimenzi. Kritéria poruchy pozornosti, hyperaktivity a impulzivity musí být přítomna jak ve škole, tak i doma [6]. Hyperkinetická porucha (HKD) dle ICD-10 je tedy závažnější poruchou než ADHD a ADHD je diagnostikována častěji než hyperkinetická porucha. Definice hyperkinetického syndromu dle ICD-10 je běžnější v Evropě, zatímco DSM IV kritéria jsou uplatňována především v USA.

Etiologie hyperkinetické poruchy

Zdá se pravděpodobné, že v etiologii poruchy hrají roli nejen faktory genetické, ale také prenatální a perinatální. Větší význam mají pravděpodobně *dlouhodobé noxy provázené hypoxií (patologie v těhotenství).* Nelze však pominout ani význam dalších etiologických faktorů, jako je například alergie, infekce nebo závažnější úraz hlavy.

Zásadní význam mají genetické polymorfismy, z nichž některé můžeme již považovat za prokázané (**graf 1**). Hyperkinetická porucha je polygenně podmíněná porucha, která je dále ovlivňována výše uvedenými zevními faktory. Projevy hyperkinetické poruchy mohou být potencovány faktory sociálními a výchovnými. Rodinná interakce je zpětně zhoršována chováním neléčeného hyperkinetického dítěte.

Pouze výzkum některých kandidátských genů (DRD3, DRD4, DAT1, DRD5, DBH, 5HTT, 5HTR1B, SNAP25) přinesl relativně konzistentní výsledky potvrzující dědičnost syndromů ADHD [4]. Některé kandidátské geny (geny acetylcholinových receptorů – CHRNA4, CHRNA7, genů glutamátových receptorů, genu tryptophan hydroxylázy, tyrozin hydroxylázy, katechol-o-methyl-transferázy a norepinefrinového transportního genu) nevykázaly asociaci s ADHD. Výsledky výzkumu ostatních genů (DRD2, MAO, ADR2A, GABAA3, GABAB3) jsou nejasné. Tyto geny by mohly pomoci vysvětlit polygenní etiologii některých podskupin ADHD a etiologii ADHD s komorbidními poruchami.

Hypoteticky může být určitá podskupina ADHD identifikována korelací některých fenotypických charakteristik: behaviorálních, farmakogenetických a biochemických s určitými kandidátskými geny.

Změny biochemických markerů byly popsány u některých podskupin ADHD a u některých onemocnění komorbidních s ADHD. 1) U dětí s ADHD bylo popsáno snížení plazmatické hladiny 3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycolu (MHPG) a zvýšení metabolitu dopaminu – homovanilové kyseliny (HVA). 2) Děti s extrémně nízkou hladinou MHPG byly nonrespondéry na léčbu stimulancii. 3) Otázkou je, jestli je spojení mezi velmi nízkou hladinou MHPG a genotypem DAT 10/10 – nonrespondéry na stimulancia. 4) Plazmatická hladina noradrenalinu a MHPG může být zvýšená u pa-

Tab. 4 KRITÉRIA PODLE DSM IV PRO DIAGNÓZU ADHD

I. Buď A a/nebo B
A. 6 či více z následujících symptomů nepozornosti musí být pozorováno minimálně 6 měsíců
Nepozornost
1. Často nedává pozor nebo dělá ve škole, v práci apod. chyby z nedbalosti.
2. Činí mu (jí) potíže soustředit se ať už na úkoly nebo při hrách.
3. Často to vypadá, že neposlouchá, co se mu (jí) říká.
4. Činí mu (jí) potíže řídit se instrukcemi jiných osob (a není to kvůli opozičnickému, negativistickému chování ani kvůli nepochopení), například mu (jí) dělává potíže dokončit nějakou práci.
5. Často má potíže zorganizovat si činnost.
6. Často se vyhýbá činnostem či nesnáší činnosti vyžadující velké mentální úsilí (domácí úkoly, úkoly ve škole).
7. Často ztrácí věci, které jsou nezbytné pro školní práci či pro různé důležité činnosti vůbec, ať už doma, nebo ve škole (například hračky, tužky, knihy, domácí úlohy).
8. Lehce ho (ji) od úkolu vyruší vnější podnět.
9. Často zapomíná dělat běžné denní činnosti.
B. Šest nebo více příznaků hyperaktivity či impulzivity musí být přítomno po dobu delší než 6 měsíců v rozsahu, který je nepřiměřený stupni mentálního vývoje dítěte.
Hyperaktivita
1. Často si neklidně pohrává s rukama, bezúčelně pohybuje nohama anebo se vrtí na židli. V době dospívání můžeme omezit kladnou odpověď na tuto položku pouze na takové případy, kdy adolescent hovoří o tom, že prožívá subjektivní pocity vnitřního neklidu.
2. Často vstává ze židle, když má sedět.
3. Často někde pobíhá a na něco leze v nevhodnou dobu a na nevhodném místě.
4. Dělá mu (jí) potíže hrát si tiše.
5. Dělá, že je řízen motorem.
6. Často je nadměrně povídavý(á), překotně hovoří.
Impulzivita
1. Často vyhrkne odpověď na otázku ještě předtím, než ji ten, kdo se ptá, vůbec stačil dovyslovit (což vede k častým chybám).
2. Často vyžaduje pozornost a činí mu (jí) potíže čekat, než se mu (jí) jí dostane.
3. Často přerušuje jiné anebo jim skáče do řeči, například se plete do her jiných dětí.
II. Některé symptomy byly přítomny před 7. rokem věku.
III. Symptomy se projevují ve více prostředích.
IV. Nesplňuje kritéria všezachvacující vývojové poruchy (Pervasive Development Disorder).

cientů s ADHD a komorbidními poruchami: dyslexie, poruchy chování. 5) Snížení hladiny serotoninu v séru bylo pozorováno u ADHD pacientů a jejich rodičů, kteří vykazovali hyperkinetický syndrom v dětství. 6) Opoziční porucha komorbidní s ADHD vykazuje nižší sérovou hladinu 5HT než ADHD bez opoziční poruchy. 7) 5HT hladina může být potenciálním markerem impulzivního chování. 8) Snížená aktivita DBH v séru byla nalezena u ADHD a u nesocializované poruchy chování. 9) Socializovaná porucha chování nebyla spojena s nízkou aktivitou dopamin β-hydroxylázy (DBH) [17].

Další možnosti při studiu etiologie ADHD jsou studie farmakogenetických markerů a korelace farmakogenetických a biochemických markerů. Problém participace jednotlivých transmiterových systémů v etiologii ADHD může být studován pomocí léků užívaných v terapii ADHD se specifickým mechanismem účinku. Jsou to dopaminergní léky (stimulancia), noradrenergní lék (atomoxetin) a serotoninergní léky (inhibitory reuptake serotoninu, především citalopram, který je nejvíce specifickým inhibitorem reuptake serotoninu). A naopak diferenciace určité skupiny pomocí kandidátských genů může pomoci predikovat nonrespondéry na určité léky.

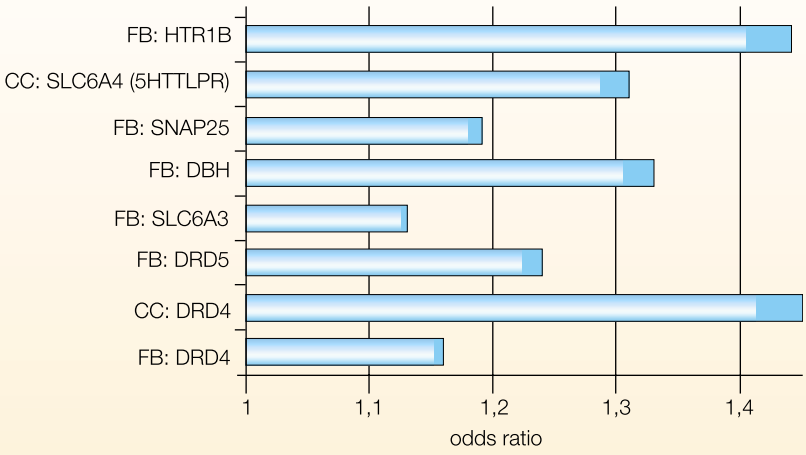
Neuroanatomické struktury a hyperkinetická porucha

V etiopatogenezi ADHD jsou v prenatálním a možná také postnatálním vývoji fixovány určité genetické, resp. environmentální vlivy, které se projeví funkčně významnými modifikacemi některých mozkových struktur. K těmto strukturám patří prefrontální mozková kůra, bazální ganglia a mozeček (**obr. 2**). Tyto struktury mají oproti zdravé populaci stejného věku snížený objem o 7–10 % [6]. Dále pak jsou uvedené struktury odlišné také poměrem velikosti na obou stranách (u zdravých osob dominuje strana pravá, u hyperkinetických osob strana levá.) Hyperaktivita a snížená kontrola motoriky souvisí s dysfunkcí bazálních ganglií, která pravděpodobně obsahují snížené množství dopaminu (dopaminová hypotéza ADHD.) Lobus posterior inferior mozečku a area VIII až X vermis cerebelli byly zmenšené u jedinců s ADHD.

Frontální mozková kůra, která souvisí s procesy pozornosti, byla také výrazným způsobem změněna u jedinců s hyperkinetickou poruchou. Tyto oblasti zahrnují gyrus cinguli anterior (struktury zodpovídající za exekutivní kontrolní funkce), pravý frontální lalok, který odpovídá za pozornost a vigilitu, a levý dorzolaterální region, který souvisí s kognitivními procesy a krátkodobou verbální pamětí. Všechny tyto struktury byly zmenšené oproti kontrolním

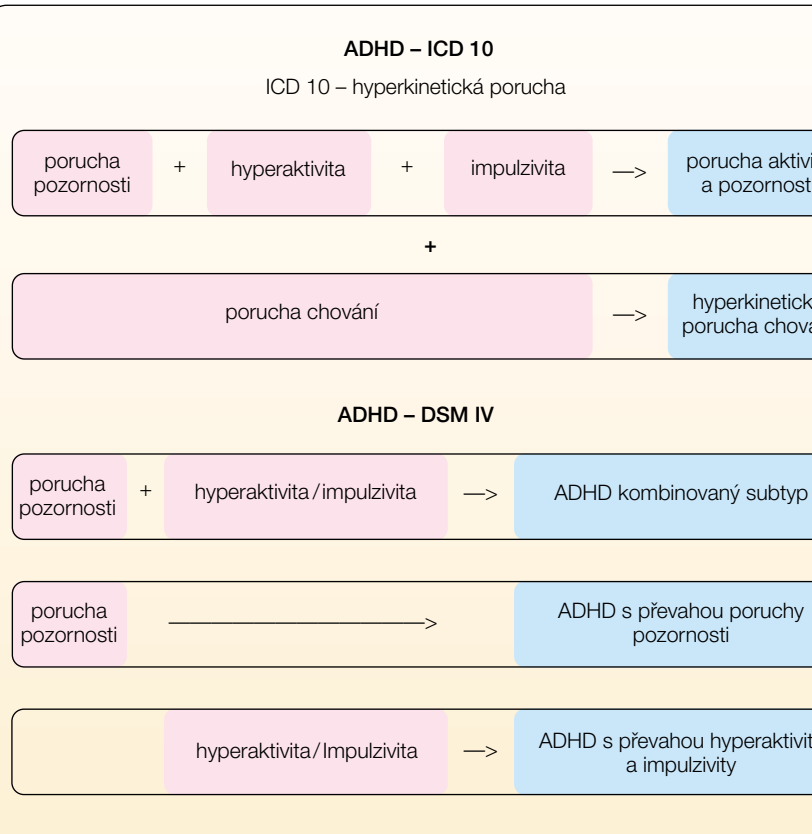
Tab. 5 KRITÉRIA ZÁVAŽNOSTI DEFICITU POZORNOSTI – HYPERAKTIVITY

mírný	Jen málo symptomů, pokud vůbec nějaké z těch, které jsou potřebné ke stanovení této diagnózy, se projevuje v nadměrné míře. Školní a společenská angažovanost dítěte trpí v tomto stupni choroby jen minimálně anebo vůbec ne.
střední	Symptomy či míra (společenské) funkční újmy kolísají mezi „mírnou“ a „vážnou“.
vážný	Ze symptomů potřebných ke stanovení této diagnózy se mnoho projevuje v nadměrné míře. Újma, ať už se týká činností doma, ve škole nebo přátelství s vrstevníky, je (téměř) všezachvacující.

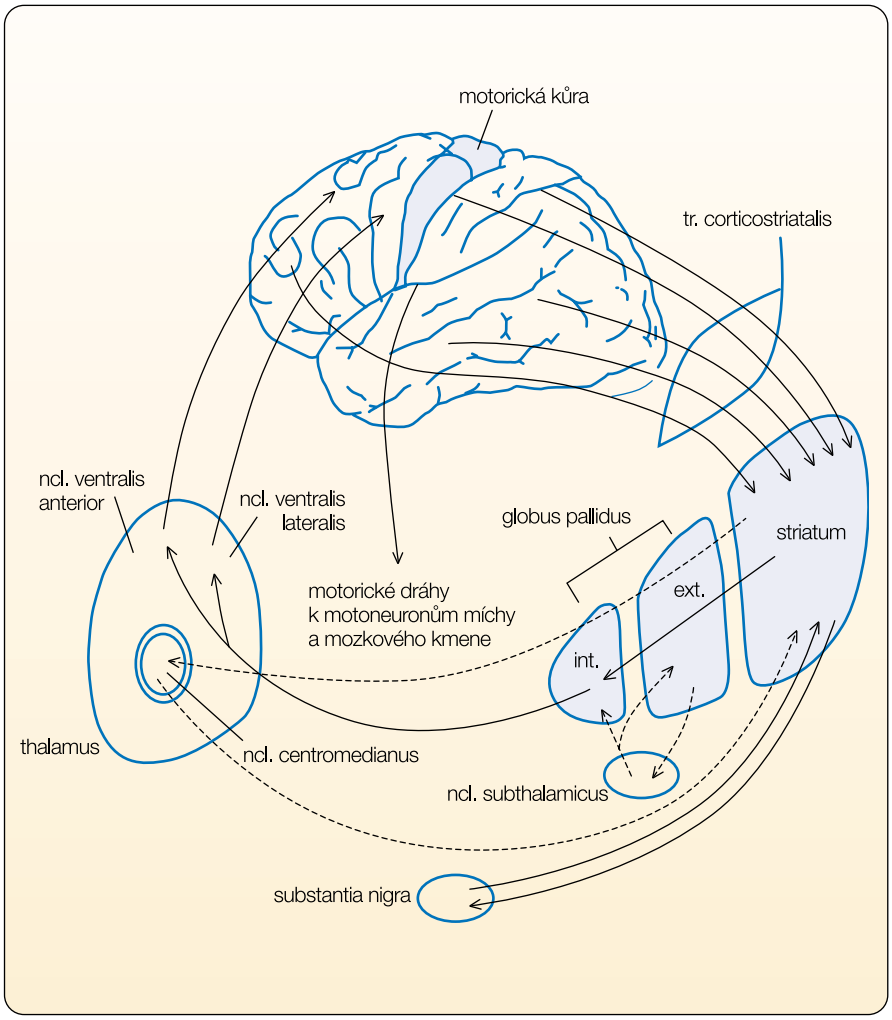


FB – family-based studie, CC – case-control studie, DRD4 – dopaminový D_4-receptor, DRD5 – dopaminový D_5-receptor, SLC6A3 – dopaminový transportér, DBH – dopamin β-hydroxyláza, SNAP25 – synaptosomálně asociovaný protein 25, SLC6A4 – serotoninový transportér, HTR1B – serotoninový 1B receptor

Graf 1 *Prokázané polymorfismy u ADHD: HTR1B, 5HTTLPR, SNAP25, DBH, SLC6A3, DAT, DRD5, DRD4; podle [4] – Faraone, et al., 2005*



Obr. 1 *Srovnání definic hyperkinetického syndromu*



Obr. 2 *Neuroanatomické motorické spoje u ADHD*

skupinám (zhruba o 7–12 %). I tyto struktury mozkové kůry jsou bohaté na dopaminové receptory. Pacienti s poruchami učení se naopak vyznačují zmenšenými parietookcipitálními laloky mozkové kůry. V některých studiích byly také zachyceny analogické změny corpus calosu [6]. Není zatím jasné, zda uvedené změny přetrvávají v průběhu vývoje, a to jak u pacientů, u nichž dochází k normalizaci psychopatologických projevů, tak u pacientů, u kterých hyperkinetická porucha, resp. ADHD přetrvává.

Psychofarmakoterapie ADHD

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 irelevantní. Modifikuje se funkce v rozhodujících strukturách CNS, bazálních gangliích, locus coeruleus a prefrontálním a parietálním kortexu.

Stimulancia

Zlatým standardem farmakoterapie ADHD jsou stimulancia s krátkým poločasem vylučování [12]. Tato psychofarmaka zlepšují pozornost, nevedou k útlumu, snižují hyperaktivitu a impulzivitu, a tím také zlepšují školní adaptaci a prospěch dětí [10]. Přehled stimulancií užívaných ve světě i u nás ukazuje **tab. 6**.

V tabulce je také uveden amphetaminil, který byl dříve u nás úspěšně užíván [8]. Účinnost stimulancií s krátkým poločasem vylučování potvrdilo do roku 1999 celkem 62 randomizovaných kontrolovaných studií, kterých se účastnilo 2897 pacientů [12]. V posledních 4 letech byly publikovány ještě další kontrolované studie, které dokládají účinnost stimulancií u 70–80 % léčených dětských pacientů. Nežádoucí účinky stimulancií *s krátkým poločasem* (**tab. 7**) vylučování lze eliminovat podáváním mezi jídlem, vynecháním večerní dávky a event. i tzv. lékovými prázdninami. Tyto lékové prázdniny představují přechodné vysazení léků (většinou v délce 6–7 týdnů) o letních prázdninách. Léky se znovu nasazují asi jeden týden před začátkem školního roku. Toto opatření eliminuje možné snížení hmotnosti, eventuálně nepatrné snížení výšky ve srovnání s neléčenou populací [4, 5]. 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.

Dřívější obavy, že užívání stimulancií v dětství a v adolescenci vede ke zvýšenému riziku návyku, byly vyvráceny [13].

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 podávané léky s prodlouženým poločasem vylučování. Tyto léky je možné podávat pouze jeden-

Tab. 6 STIMULANCIA S KRÁTKÝM POLOČASEM VYLUČOVÁNÍ (ZLATÝ STANDARD TERAPIE)

amphetamin	Adderall *
dexamphetamin	Dexetrin, Dextrostat *
dexmethylphenidat	Fokalin *
amphetaminil	Aponeuron **
methylphenidat	**Ritalin**

* není k dispozici v ČR, ** výroba zastavena

Tab. 7 NEJDŮLEŽITĚJŠÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY STIMULANCIÍ S KRÁTKÝM POLOČASEM VYLUČOVÁNÍ

nežádoucí účinek	výskyt
snížení chuti k jídlu	30 %
nespavost	17 %
bolesti žaludku	9 %

pozn.: Nekontrolované studie uvádějí méně nežádoucích účinků, než odpovídá skutečnosti.

podle [12] – Schachter, et al., 2001

krát denně ráno, neruší spánek, nedochází k výkyvům hladiny a tím i ke změnám klinické účinnosti. V ČR však zatím nejsou tyto léčivé přípravky registrované.

Další možnosti psychofarmakoterapie ADHD

Terapie stimulancii je vysoce účinná u 70–80 % pacientů s ADHD. Ve zbývajících 20–30 % případů rezistentních na samostatnou léčbu stimulancii je vhodné užít další léky, event. užít léčbu kombinovanou. Nejčastěji užívané léky mimo stimulancia jsou uvedeny v **tab. 8**. Tyto léky jsou užívány také v případě nežádoucích účinků stimulancií.

Atomoxetin

Vedle stimulancií je v současné době ve světě nejčastěji užíván **atomoxetin**. Tento lék se vyznačuje výbornou snášenlivostí, spektrum nežádoucích účinků je podobné jako u stimulancií, ovlivnění chuti k jídlu je méně výrazné stejně jako ostatní nežádoucí účinky, jeho užívání není provázeno 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 (do 1 roku) registrován také v České republice. Účinnost měřená subškálou pozornosti a subškálou hyperaktivity a impulzivity v dávkování 0,5 mg/kg/den, 1,2 mg/kg/den a 1,8 mg/kg/den je uvedena v **grafu 2**. 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 antidepresiva

Stále je možné využít také některých tricyklických antidepresiv, zejména u pacientů s tiky a anxietou, resp. depresí. Důležité je monitorování EKG před zahájením léčby a v jejím průběhu (**tab. 9**).

β_2-agonisté

Clonidin je látka, která byla užívána opakovaně v zahraničí, existuje dostatečný počet kontrolovaných studií, jeho širšímu užití brání výskyt nežádoucích účinků, byl v ČR užíván pouze výjimečně, na druhé straně jeho účinnost u některých farmakorezistentních, impulzivních a agresivních pacientů může vést v budoucnu k jeho častějšímu užívání.

Psychofarmaka užívaná zejména u farmakorezistentních pacientů a u komorbidní poruchy chování

V léčbě ADHD s výraznější hyperaktivitou a impulzivitou zejména při farmakorezistenci na stimulancia užíváme s dobrými výsledky zejména risperidon, carbamazepin a lithium.

Tab. 8 DALŠÍ LÁTKY UŽÍVANÉ PRO LÉČBU ADHD

látka	vlastnosti
atomoxetin *	málo nežádoucích účinků, žádné kardiovaskulární, selekt. reuptake noradrenalinu
tricyklická antidepresiva (desipramin, imipramin, noradrenalin, dosulepin)	nežádoucí účinky potenciálně kardiotoxické
β_2-agonisté * (clonidin a guanfacin)	nežádoucí kardiovaskulární účinky, komplikovaná komedikace s methylphenidatem

* není t. č. k dispozici v ČR

Tab. 9 TRICYKLICKÁ ANTIDEPRESIVA POUŽÍVANÁ V LÉČBĚ ADHD

výhody	prokázaná efektivita včetně užití u ADHD s komorbiditami: anxieta, 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

Risperidon

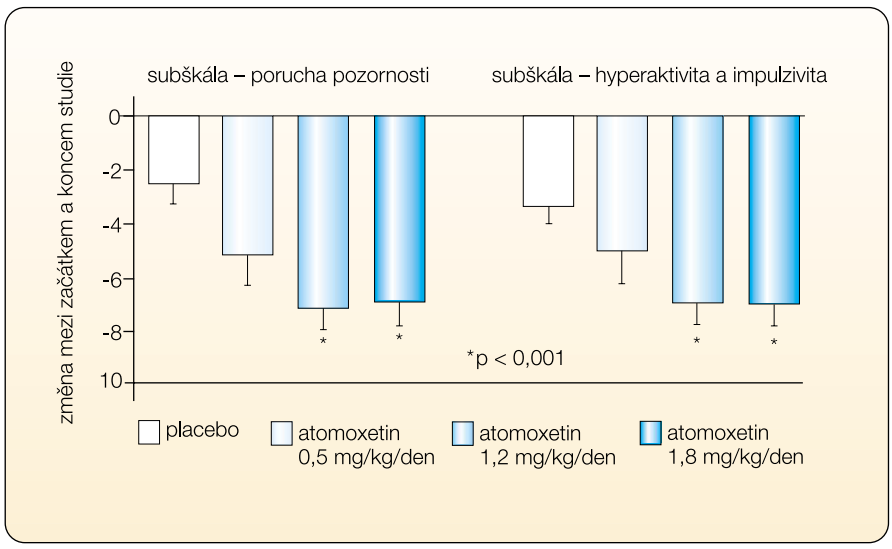
Nízké dávky risperidonu vedou k blokádě presynaptických inhibičních receptorů, a tím zvyšují noradrenergní transmisi. Je proto důležité dodržovat dávkování do 1 mg/den. V léčbě je dle posledních výzkumů preferována kombinace stimulancií s dlouhodobým účinkem a nízké dávky risperidonu do 1 mg/den.

Carbamazepin

Pozitivní výsledek můžeme častěji očekávat při podávání carbamazepinu u pacientů s epileptiformními EEG grafy i u pacientů bez epileptických záchvatů. Klinické studie potvrdily v dětské a dorostové psychiatrii účinnost carbamazepinu u poruch chování [7]. Nežádoucí účinky jsou při zachování uvedené hladiny většinou malé. Je nutné kontrolovat bílou řadu krevního obrazu, zejména v prvních 1–2 měsících léčby. Někdy se může vyskytnout nápadná únavnost, event. bolesti hlavy. Plazmatické hladiny carbamazepinu by měly být monitorovány a měly by se pohybovat mezi 4 a 10 ng/ml.

Lithium

Lithium se vyznačuje antiagresivním účinkem, dále pak stabilizuje nálady pacientů, zejména u pacientů s cyklotymními rysy osobnosti, má antisuicidiální efekt a snižuje impulzivitu, což ukazuje na mož-



Graf 2 *Atomoxetin ve srovnání s placebem, ovlivnění ADHD měřené subškálou pozornosti a subškálou hyperaktivity a impulzivity*

Tab. 10 ČASNÉ A POZDNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PODÁVÁNÍ LITHIA

časné účinky	pozdní účinky
průjmy	polydipsie
nauzea a zvracení	polyurie
třes prstů rukou	struma, event. hypothyroidismus
mírná únavnost	zvyšování hmotnosti
slabost v dolních končetinách	padání vlasů
	edémy
	kardiomyopatie (vymizí většinou do 2–4 týdnů po započetí léčby lithiem)
	zapomnětlivost
	teratogenní účinky

nost užití u farmakorezistentních impulzivních a agresivních pacientů. Je vždy nutno sledovat hladiny lithia a výskyt nežádoucích účinků (**tab. 10**).

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 stimulancii nezvyšuje, ale naopak snižuje rizika závislosti v časné 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 účinné látky. Tyto léky v budoucnu pravděpodobně částečně nahradí dosud užívaná stimulancia s krátkým poločasem vylučování. Velkou perspektivu v léčbě představuje atomoxetin, který již nyní patří k lékům často užívaným ve Spojených státech a v některých evropských zemích. U pacientů s kombinací ADHD a poruch chování bude preferována kombinace stimulancia a nízké dávky risperidonu, event. dalšího neuroleptika, u farmakorezistentních pacientů i další farmaka. Farmakoterapie bude stále častěji důležitou součástí prevence rozvoje následné psychopatologie v oblasti poruch chování, poruch osobnosti a drogových závislostí u pacientů s hyperkinetickou poruchou.

Účast autora na 16. kongresu IACAPAP v Berlíně v roce 2004 byla podpořena firmou Eli-Lilly ČR.

Literatura

[1] Bradley C. The Behavior of Children Receiving Benzedrine. Am J Psychiatry 1937; 94: 577–585.

[2] Diagnostic criteria from DSM-IV. American Psychiatric Association, Washington, 1994.

[3] Duševní poruchy a poruchy chování podle MKN-10 s; 567–580: in Raboch J, Zvolský P, et al. Psychiatrie. Praha, Galen, 2001.

[4] Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005; 57: 1313–1323.

[5] Faraone SV, Monuteaux M, McLeod S, et al. The effects of stimulants on height: A review of the literature. Pediatric CNS Educational Symposium. Janssen-Cilag 2005.

[6] Jensen PS, Cooper JR, et al. Attention deficit hyperactivity disorder. Civic Research Institute, Kingston, New Jersey, 2002.

[7] Paclt I, Uhlíková P. Thymoprofylaktika a antiepileptika v dětské a dorostové psychiatrii. Remedia 2000; 10: 430–435.

[8] Paclt I, Florian J. Deficit pozornosti u hyperaktivních dětí. Česká a slovenská psychiatrie 1996; 1: 23–40.

[9] Paclt I. Vývojové a biochemické aspekty hyperkinetické poruchy (habilitační spis). UK Praha, 2003.

[10] Paclt I, Florian J. Psychofarmakoterapie dětského a dorostového věku. Praha, Grada, 1998.

[11] Rutter M, et al. Child and adolescent psychiatry, fourth edition. Blackwell Science, 2003.

[12] Schachter HM, Pham B, King J, et al. 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.

[13] Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, et al. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. Pediatrics 2003; 111: 179–185.

[14] Souhrn sdělení s problematikou ADHD: 16th World Congress of the IACAPAP International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. Steinkopff Darmstadt 2004; 401 s. Abstr. book.

[15] National Institute of Mental Health. http://www.nimh.nih.gov/publicat/adhd.cfm

[16] Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet 2005; 366: 237–248.

[17] Paclt I, Koudelova J, Krepelova A, et al. Biochemical markers and genetic research of ADHD. Neuro Endocrinol Lett 2005; 26: 423–430.