

Hiperkinetična motnja – na izsledkih temelječe zdravljenje z zdravili

Evidence-Based Pharmacotherapy of Hyperkinetic Syndrome

Matej Štuhec

Odsek za klinično farmacijo, Psihiatrična bolnišnica Ormož,
Ptujška cesta 33, 2270 Ormož & Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko,
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana;

Korespondenca:

matejstuhec@gmail.si.

Povzetek

Hiperkinetična motnja je ena izmed najpomembnejših nevropsihiatričnih motenj pri otrocih in mladostnikih ter odraslih. V številnih evropskih državah je motnja opredeljena kot HKM; v Severni Ameriki pa kot motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD). Ne glede na določene razlike v kriterijih med obema klasifikacijama, se za zdravljenje uporabljajo enaka zdravila in najbolj pogosto uporablja kratica ADHD, ki je uporabljena tudi v tem članku. Zdravljenje bolnikov z ADHD v skladu s smernicami vključuje zdravljenje z zdravili (stimulansi in nestimulansi) in nefarmakološko zdravljenje (na primer vedenjsko-kognitivna terapija). Atomoksetin (ATX), metilfenidat (MPH) v različnih farmacevtskih oblikah, amfetamini, bupropion (BUP), klonidin in guanfacin so na voljo v številnih evropskih in ostalih državah. Čeprav se kognitivno-vedenjska terapija pogosto uporablja za zdravljenje ADHD, je zdravljenje z zdravili bolj učinkovito zaradi svoje velikosti učinka (srednja do velika velikost učinka), pri čemer zdravljenje z zdravili omogoča postopen pristop, ki ga je mogoče boljše prilagoditi trenutnemu stanju bolnika. Pri izbiri ustreznega zdravila za zdravljenje ADHD pridobljene vrednosti učinkov iz metaanaliz ne smejo biti edino merilo izbora, a predstavljajo uporabne informacije v izbiri posameznih zdravil za zdravljenje bolnikov z ADHD. Pri izbiri najustrežnejšega zdravila morajo zdravniki in klinični farmacevti upoštevati tudi farmakokinetične in farmakodinamične parametre zdravil. V članku avtor predstavlja kratek pregled na izsledkih temelječega zdravljenja z zdravili.

Ključne besede: hiperkinetična motnja; motnja pozornosti s hiperaktivnostjo; zdravljenje z zdravili; metaanaliza; smernice za zdravljenje.

Opredelitev motnje in pomen zdravljenja z zdravili

ADHD je ena izmed najbolj pogostih razvojnih motenj pri otrocih, mladostnikih in odraslih s poglobljenimi skupinami simptomov nezbranosti, nepozornosti in hiperaktivnosti. Kljub nekdanjemu prepričanju, da je ADHD motnja otrok in mladostnikov, je danes znano, da je v približno polovici primerov ADHD v otroštvu mogoče ugotoviti tudi v odrasli dobi. ADHD je poznana in uporabljena kratica za motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo. (1, 2, 3) Glede

Abstract

Hyperkinetic disorder is one of the most important neuropsychiatric disorders in childhood, adolescence and adulthood. In contrast to North America, where Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is identified as hyperkinetic disorder, in numerous European countries HKM is used. Regardless of the differences in diagnostic criteria, the same medicines are used to treat ADHD and HKM. ADHD is used more often than ADH and is consequently used in this paper. The management of ADHD according to the treatment guidelines consist the nonpharmacological options (e.g. cognitive-behavioral therapy), and pharmacotherapy, including stimulants and nonstimulants. Atomoxetine (ATX), methylphenidate (MPH) in different pharmaceutical forms, amphetamines, bupropion (BUP), clonidine, guanfacine and some other drugs have been available for treatment of ADHD, throughout Europe, and in many other countries. Although the cognitive-behavioral therapy is often used to treat patients with ADHD, pharmacotherapy is more effective because of its medium to high effect size and because it allows for a stepwise approach, which can be better tailored to the patients' current condition. Effect sizes calculated from meta-analyses should not be the only evidence for clinicians when choosing ADHD, medication, but they are a useful tool in choosing pharmacotherapy for ADHD patients. When choosing a treatment choice for ADHD, clinicians and clinical pharmacists should also take into account the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of medicines for ADHD treatment. In this paper, an evidence-based brief pharmacotherapy review is presented.

Key words: Hyperkinetic Disorder; Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Pharmacotherapy; Meta-analysis; Treatment Guidelines.

na določene razlike v strogosti kriterijev za ADHD in hiperkinetično motnjo (dalje HKM) se za zdravljenje ADHD uporabljajo enaka zdravila. (1, 4) V zadnjem desetletju avtorji v objavljenih znanstvenih člankih uporabljajo izključno termin ADHD, zato je uporabljena tudi v tem delu. Nemški avtorji uporabljajo Mednarodno klasifikacijo bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (klasifikacija MKB-10) in izraz HKM, vendar v zadnjem času v objavah izključno uporabljajo Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, četrta izdaja

(angleško The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, s kratico DSM-IV) in ADHD ter s tem enačijo ADHD in HKM. Kljub določenim diagnostičnim razlikam nemški avtorji pri objavah navajajo skoraj izključno kratico ADHD, čeprav že od leta 1998 uporabljajo klasifikacijo MKB-10 in je poznano, da so MKB-10 kriteriji strožji. (5) V nadaljevanju avtor opisuje na izsledkih temelječe zdravljenje z zdravili, pri čemer so same razlike med ADHD in HKM nepomembne, saj se za zdravljenje ADHD in HKM uporabljajo enaka zdravila. (1, 2, 4)

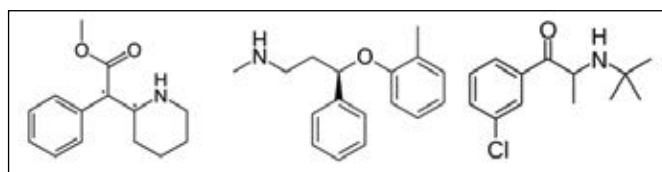
Zdravljenje z zdravili in učinkovitost zdravil

Natančen vzrok motnje ni poznan. Najverjetneje gre za pomanjkanje ali premajhno aktivnost dopamina in noradrenalina v delih centralnega živčnega sistema (CŽS), ki so odgovorni za zmanjšanje pozornosti, povečanje impulzivnosti in hiperaktivnost (na primer prefrontalna skorja), ki so poglaviti simptomi ADHD. Iz tega razloga je mogoče pričakovati, da bodo zdravila, ki lahko omogočijo povečano koncentracijo monoaminov v teh delih CŽS, primerna za zdravljenje simptomov ADHD. (3) Zdravljenje motnje obsega zdravljenje z zdravili in nefarmakološko zdravljenje ali kombinacijo obojega. V tem prispevku je opisano izključno zdravljenje z zdravili. Pri odraslih je potrebno najprej potrditi prisotnost simptomov ADHD, ki so se pojavljali že v otroštvu (pred dvanajstim letom starosti). Zdravljenje z zdravili se lahko prične pri otrocih, starih 6 let ali več. (1) Pri odraslih se čim prej priporoča zdravljenje z zdravili, nefarmakološko zdravljenje je v drugem planu; pri otrocih in mladostnikih se prične pri večini bolnikov zdravljenje z nefarmakološkimi ukrepi, čeprav je zdravljenje z zdravili bolj učinkovito (večja velikost učinka) in je kot prva izbira namenjeno le zelo težkim bolnikom. (1, 3, 4, 6) Zdravljenje z zdravili poteka v skladu s smernicami za zdravljenje motnje, pri čemer sta poglavitna cilja zdravljenja ustrezen odziv na zdravilo in doseganje remisije. Za doseganje odziva in remisije se uporabljajo številne mednarodne lestvice, ki so zaradi obsežnosti bolj natančno opisane drugje. (6) Zdravljenje z zdravili se razdeli na tri obdobja (titracijsko, vzdrževalno in zaključno obdobje). V titracijski fazi je cilj vzpostavitev režima odmerjanja (odmerek, odmerni interval) in je ključno doseči ustrezen odziv na zdravilo. V vzdrževalnem obdobju je poleg učinkovitosti potrebno spremljati še dolgotrajno varnost zdravil, ki v kratkotrajnih raziskavah pogosto ni navedena, saj se določeni neželeni učinki pojavijo šele v dolgotrajnem zdravljenju. Prehod v zaključno

obdobje zdravljenja je odvisen od bolnika in zdravnika, saj še vedno ni jasnih navodil in smernic, kako dolgo naj bi trajalo zdravljenje po prvem predpisu zdravila bolniku. V novejših smernicah za zdravljenje ni več jasne stalne podpore strategiji stalnih prekinitev ob koncih tedna, nasprotno predlagajo vsakoletno vrednotenje o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja. (1) Na drugi strani ameriške smernice pri otrocih in mladostnikih vključujejo priporočilo o prekinitvi zdravljenja po šestih mesecih zdravljenja in ponovno vrednotenje nadaljevanja zdravljenja. (7)

Zdravila za zdravljenje ADHD vključujejo stimulanse in nestimulanse. Med stimulanse sodijo amfetamini in MPH ter njegovi derivati. Med nestimulanse spadajo ATX, bupropion (BUP), klonidin (CLN), guanfacin in nekatera druga zdravila (nekatero učinkovine so prikazane na sliki 1). Stimulansi so zdravila prvega izbora v zdravljenju otrok in mladostnikov z ADHD (dokaz la; več kvalitetnih randomiziranih dvojno slepih raziskav), saj so se izkazala v večini raziskav in metaanaliz za bolj učinkovita zdravila kot nestimulansi, medtem ko je pri odraslih to priporočilo manj jasno, saj je v nekaterih državah na voljo malo zdravil z indikacijo zdravljenja ADHD pri odraslih, kar predstavlja pomembno oviro pri predpisu teh zdravil. (1, 4, 7) Ne glede na navedeno so stimulansi pri odraslih zdravila prve izbire v najnovejših britanskih smernicah. (6) Posledično je uporaba nestimulansov večja v odrasli populaciji. (8, 9) Od nestimulansov smernice vključujejo najprej uporabo ATX, čemur sledijo ostala zdravila iz te skupine, na primer BUP in guanfacin (dokaz la za BUP in ATX ter dokaz lb za klonidin in guanfacin). (6, 10) Natančni mehanizmi delovanja zdravil za zdravljenje ADHD in farmakokinetične lastnosti zdravil so bolj natančno opisane drugje. (3, 6, 9)

Zdravila za zdravljenje ADHD izkazujejo veliko učinkovitost v primerjavi z ostalimi duševnimi motnjami v dvojno slepih randomiziranih kliničnih raziskavah, saj je število oseb, ki jih je potrebno zdraviti, da dosežemo en odziv na zdravljenje v primerjavi s placebom (kratica NNT, angleško number needed to treat) za ADHD zdravila sledeča: pri otrocih in mladostnikih za MPH 3, za amfetamine 2, za ATX 6. (11) V štiri-letnem spremljanju bolnikov z ADHD je 85 % bolnikov še vedno imelo simptome ADHD. Bolniki z ADHD,



Slika 1. Strukturne formule metilfenidata, atomoksetina in bupropiona

ki so prejeli štiri ali šest zdravil zaporedoma ob predhodnem neuspešnem zdravljenju, so bili v remisiji v 70,4 % in 82,4 %. (12) Pri odraslih z ADHD vsa zdravila izkazujejo slabšo učinkovitost kot pri otrocih, kar posledično pomeni več neuspešnih zdravljenj pri odraslih, a razlike niso velike, kar na drugi strani pomeni, da je zdravljenje ADHD z zdravili zelo učinkovito tudi v odrasli dobi. (6)

Metaanalize pri otrocih, mladostnikih in odraslih

Za medsebojno primerjavo s placebom so ključne obsežne metaanalize, ki pomembno vplivajo k spremembam v smernicah za zdravljenje ADHD. Na področju sprejemljivosti in učinkovitosti zdravil pri otrocih in mladostnikih z ADHD obstaja več metaanaliz, vendar sta do marca 2015 obstajali samo dve metaanalizi, ki sta vključevali primerjalno učinkovitost ATX, BUP in MPH v primerjavi s placebom in samo ena metaanaliza, ki je vključevala še lisdeksamfetamin (LDX). (13, 14) V obeh metaanalizah ni bistvenih podatkov o sprejemljivosti zdravil. Za učinkovito zdravljenje z BUP, za katerega je na voljo malo podatkov iz dvojno slepih randomiziranih raziskav, so ti podatki ključni za presojo smotrnosti njegove uporabe predvsem v primeru komorbidnosti (na primer velika depresivna epizoda) ali/in neučinkovitosti ostalih zdravil. V zadnji objavljeni metaanalizi marca 2015 avtorjev Štuhec in ostalih, so avtorji raziskovali sprejemljivost in učinkovitost zdravil za ADHD med otroci in mladostniki. Vrednosti velikosti učinka v primerjavi s placebom, izražene kot standardizirane razlike povprečij (SMD) z njihovimi intervali zaupanja (IZ), so znašale: za BUP -0,32 (95 % IZ, -0,69, 0,05), le-ta se je izkazal za slabo učinkovitega (SMD manj kot 0,5); za ATX -0,68 (95 % IZ, -0,76, -0,59); in za MPH -0,75 (95 % IZ, -0,98, -0,52). Ti učinkovini sta se izkazali kot srednje učinkoviti terapiji pri zmanjšanju simptomov ADHD (ATX, MPH). LDX se je izkazal kot zelo učinkovit, SMD je bil -1,28 (95 % IZ, -1,84, -0,71), kar pomeni, da je vrednost NNT za LDX približno 1,5. (15) V obeh metaanalizah Faraona in sodelavcev so bile izračunane podobne vrednosti, le stimulansi so imeli večjo izračunano vrednost (0,9), kar je posledica vključene raziskave Abikoffa in sodelavcev, kjer so bili vključeni predšolski otroci, kar zmanjšuje velikost učinka učinkovini MPH napram placebo v primerjavi z ATX napram placebo. (13, 14, 15, 16) Ob primerjavi metaanaliz je pomembno omeniti vključitvene kriterije, ki lahko pomembno vplivajo v prenos rezultatov v realno klinično prakso. Navzkrižne (angleško crossover) raziskave so bile izključene, ker imajo sicer lahko

pomemben prispevek, a so primerne v večini le za zdravila s kratkim biološkim razpolovnim časom, kot je MPH, saj bi pri ATX-u zaradi daljšega biološkega razpolovnega časa še vedno ostalo nekaj učinkovine in/ali metabolita v plazmi. (17) Iz navedenih metaanaliz so bile zaradi dolgega razpolovnega časa ATX-a izključene določene raziskave (predvsem dolgotrajne), ki bi najverjetneje povečale učinkovitost ATX. Pomembna omejitev je vključitev kratkotrajnih raziskav (na primer dvotedenskih), ki favorizirajo MPH, ker ima ATX dolg biološki razpolovni čas in potrebuje od 4–6 tedne za optimalno delovanje. (15) Če bi bile vključene na primer samo 6–tedenske raziskave, bi se učinkovitost ATX predvidoma povečala v primerjavi z MPH. Zaradi majhnega števila dostopnih raziskav so bili vključeni vsi različni vprašalniki, ki merijo učinkovitost zdravil, kar se odraža v veliki heterogenosti podatkov, predvsem v primeru MPH. Prav tako so bile izključene raziskave, ki so vključevale komorbidnost, z izjemo opozicionalno-kljubovalnega vedenja (angl. oppositional defiant disorder), kar pomeni, da je ob prenosu rezultatov na bolnike v realnem okolju potrebna posebna previdnost in kritičnost ter ocena realnega stanja, zato je izključitev ostalih motenj pomembna omejitev navedenih metaanaliz. (15)

Stimulansi so imeli pri odraslih večji ocenjeni učinek kot nestimulansi. Rezultati metaanalize, kjer so primerjali učinkovitosti učinkovin v primerjavi s placebom, so potrdili MPH v obliki s takojšnjim sproščanjem (IR) kot zdravilo prve izbire v zdravljenju odraslih z ADHD. (18) Kljub dejstvu, da je bila navedena metaanaliza objavljena v letu 2008, je bilo vključenih večino zdravil, ki se uporabljajo tudi danes, zato so rezultati še vedno pomembni pri izbiri posameznih zdravil. V vseh navedenih metaanalizah so bile izključene enojno slepe raziskave, kar sicer lahko spremeni vrednosti končnih vrednosti učinkov predvsem v škodo MPH-ju. (15) Vključevanje tovrstnih raziskav lahko bistveno poveča ocenjeno učinkovitost določene terapije, kot je to primer za ATX pri otrocih in mladostnikih v metaanalizi Hanwelle in sodelavcev. (19) Navedena sponzorirana metaanaliza je ena izmed redkih, ki je vključevala tudi enojno slepe raziskave. Iz rezultatov so avtorji sklepali, da MPH v celoti ni bolj učinkovita terapija kot ATX (primerjava s placebom), kar je v nasprotju z rezultati podatkov iz smernic za zdravljenje ADHD in drugih metaanaliz na tem področju in kaže morebitno napako (angleško bias) zaradi izbranih vključitvenih kriterijev. (3, 4, 6, 15, 19, 13, 14)

Kljub pričakovanemu biološkemu zmanjšanju učinkovitosti pri jemanju zdravil (v odvisnosti od časa zdravljenja), ki delujejo v CZS (regulacija receptorjev navzdol in navzgor), so ugotovili pri MPH-ju veliko velikost učinka tudi pri trimesečnem zdravljenju in več, kar kaže, da se pri MPH-ju učinkovitost s časom bistveno ne zmanjšuje in se vrednost NNT ohranja skozi čas. (20) Za vztrajanje na terapiji je poleg učinkovitosti pomembno redno jemanje zdravil z dobro prenosljivostjo. V povprečju 1/3 bolnikov z ADHD opusti zdravilo po enem letu zdravljenja; po dveh letih zdravljenja pa več kot 1/2 bolnikov. (21) Prenosljivost je v metaanalizah pogosto zajeta v sprejemljivost zdravila (angleško acceptability), kar pomeni, da sta varnost in učinkovitost zdravljenja vključena v kategorijo sprejemljivost, ki se najbolj pogosto meri v verjetnosti zapustitve klinične raziskave zaradi vseh navedenih razlogov (angleško all-cause discontinuation). V metaanalizah so se kot zelo učinkovita zdravila izkazala tista z dobro sprejemljivostjo, zato je varnostni vidik pomembnejši v dolgotrajnih raziskavah in manj v metaanalizah. Varnostni vidiki so dobro opisani drugje. (1, 15) Prav tako so natančni priporočeni odmerki za zdravljenje ADHD, titracijske sheme in prilagajanje odmerkov opisani drugje. (1, 4, 3, 6, 8) Za neposredno primerjavo med zdravili je potrebno upoštevati rezultate metaanaliz zelo previdno, saj le-te dajejo vpogled v medsebojno razliko učinkovitosti zdravila in placeba (posredna primerjava z ostalim zdravilom). Za bolj natančno primerjavo se v zadnjem času izvajajo mrežne metaanalize (angleško network meta-analyses), ki dajejo vpogled tudi v medsebojno primerjavo strategij zdravljenja (posredne in neposredne raziskave), s čimer imajo rezultati največjo napovedno moč. Na tem področju je bila izvedena mrežna metaanaliza Roskela in sodelavcev, kjer so avtorji ugotovili, da je LDX učinkovitejša strategija zdravljenja pri otrocih in mladostnikih v primerjavi z ATX in MPH. (21) Pomanjkljivost tovrstne metaanalize so vhodni podatki, saj so se avtorji omejili na dihotomno spremenljivko (odziv/ni odziva), ki je odvisna od vnaprej definirane odstotka zmanjšanja števila točk po vprašalniku. Glede na različne definirane odstotke odziva na strategijo zdravljenja je posledično heterogenost podatkov pri tovrstni strategiji višja (I2 test). Rezultati tovrstne metaanalize dajejo vpogled tudi v medsebojno primerjavo dveh strategij (neposredna primerjava), ki ni vezana na placebo kar zmanjša variabilnost zaradi izključitve placeba. Za odločitev o strategiji zdravljenja so pomembne tudi randomizirane dvojno slepe

raziskave, kjer so raziskovalci primerjali ATX, MPH in placebo v eni raziskavi, saj je maksimalno zmanjšana variabilnost vključitvenih kriterijev. Tovrstno raziskavo je zasnoval Newcorn s sodelavci; avtorji so primerjali ATX (n = 222, odmerek = 1,8 mg/Kg/dan), kombinacijo takojšnjega in podaljšanega sproščanja metilfenidata (angleško Osmotic release oral delivery sistem) OROS-MPH (n = 220, odmerek = do 54 mg/dan) in placebo (n = 74) v 6-tedenski raziskavi pri otrocih in mladostnikih (6–16 let). Učinkovitost ATX in OROS-MPH je bila statistično značilno večja kot pri placebo, pri čemer je bilo 45 % bolnikov odzivnih na ATX in 56 % na OROS-MPH; razlika je bila statistično značilna v korist OROS-MPH. Vrednosti učinka (izmerjene kot SMD) so znašale 0,8 za OROS-MPH in 0,6 za ATX. V nadaljevanju raziskave so neodzivne bolnike na OROS-MPH in ATX zdravili z nasprotno strategijo (OROS-MPH z ATX in obratno), pri čemer so ugotovili podobno uspešnost zdravljenja (43 % in 42 %), kar kaže, da je po neuspešnem zdravljenju z eno strategijo mogoče pričakovati uspešno zdravljenje z drugo strategijo. (22)

Prenos rezultatov metaanaliz v psihofarmakoterapijo

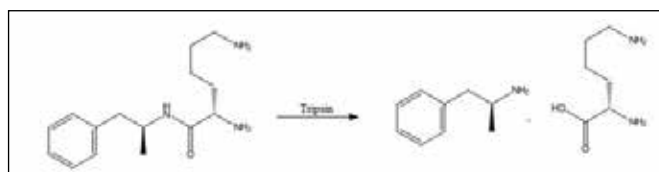
Kljub dejstvu, da so stimulansi prva izbira v zdravljenju otrok in mladostnikov ter odraslih z ADHD, izkazujejo zelo visoko učinkovitost (srednje in visoka učinkovitost), je uporaba nestimulansov v nekaterih državah zaskrbljujoče visoka (ATX). To kaže tudi na morebitno slabo sledenje smernicam zdravljenja. V Nemčiji prejme OROS-MPH kot prvo strategijo 17,7 % bolnikov z ADHD in ATX le manj kot 10 % bolnikov. (23) V Sloveniji je poraba IR-MPH v letu 2012 praktično zanemarljiva (v Nemčiji predpisan 82,3 % bolnikom) in poraba ATX zelo visoka glede na nemške podatke (skoraj 1/3 vseh receptov v letu 2012). (24) Izogibanje IR-MPH privede do povečane porabe sredstev, predvsem v primeru porabe ATX kot prve terapije v zdravljenju ADHD. Nasprotno je mogoče veliko predpisovanje OROS-MPH povezati z lažjo uporabo zdravila (jemanje enkrat dnevno), boljšo kontrolo simptomov čez dan in večjo complianco jemanja zdravila. Ti rezultati Slovenijo postavljajo ob bok Turčiji, kjer ima pri zdravljenju ADHD OROS-MPH 75 % delež med predpisanimi zdravili. (25) V Sloveniji ima od leta 2013 le ATX dovoljenje za promet z zdravilom z indikacijo za zdravljenje odraslih z ADHD, kar je lahko eden izmed razlogov višje porabe ATX, kar pa ni v skladu s smernicami za zdravljenje ADHD. (1, 6) IR-MPH je izmed vseh zdravil za zdravljenje ADHD pri nas najugodnejša

terapija (vsaj petkrat cenejši povprečni dnevni odmerek od ATX v letu 2012), zato je takšen padec v porabi IR-MPH ni v skladu z veljavnimi smernicami in priporočili (predvsem v fazi titracije MPH bi naj uporabljali obliko IR-MPH). (6, 18) Določeni bolniki imajo bolj izrazite simptome zjutraj ali zvečer in je IR-MPH za te bolnike bolj ustrezna oblika kot OROS-MPH, kar jim omogoča visoke koncentracije učinkovine v plazmi in na mestu delovanja (CŽS), kadar so simptomi ADHD najbolj izraziti (na primer dopoldan v šoli ali službi). Temu farmakokinetičnemu profilu v plazmi se ni mogoče približati z zdravilom OROS-MPH ali ATX. Nekateri bolniki imajo težave z neželenimi učinki zdravila OROS-MPH (na primer nespečnost), kar je povezano predvsem z 12-urnim delovanjem zdravila OROS-MPH. Tudi v teh primerih je zdravilo IR-MPH bolj smiselna izbira pri zdravljenju ADHD, sploh kadar so simptomi bolj izraziti ob določenih delih dneva. (6, 23) ATX ima v nasprotju s stimulansi manjši potencial odvisnosti pri bolnikih, ki so zlorabljali nedovoljene snovi v preteklosti, saj v nasprotju s stimulansi ATX ne poveča koncentracije dopamina v nucleusu accumbensu in striatumu (tam so na voljo dopaminski transporterji na presinaptičnih nevronih in posledično ATX tam ne deluje). (9) Posledično je pri teh bolnikih bolj smiselna uporaba ATX.

Bolniki z ADHD potrebujejo najbolj učinkovita zdravila. V Sloveniji ni na voljo nekaterih najbolj učinkovitih zdravil za zdravljenje (na primer LDX) in indikacij za odrasle (vse oblike MPH), kar je skrb vzbujajoče in zahteva prošnje na plačnika zdravil in proizvajalce zdravil po novih zdravilih za ADHD. Prav tako v Sloveniji ni na voljo številnih farmacevtskih oblik MPH-ja (razen IR-MPH in OROS-MPH), ki bi lahko omogočile kvalitetnejše zdravljenje bolnikov (na primer nekatere kombinacije takojšnjega in podaljšanega sproščanja, ki so na voljo v tujini). Za številne bolnike oblika OROS-MPH ni dovolj učinkovita v določenih delih dneva (na primer zjutraj), a hkrati zvečer povzroča sedacijo (visoki odmerki tudi 10–12 h po aplikaciji jutranjega zdravila) in posledično bi bile različne kombinacije sproščanja nujno potrebne za boljši nadzor simptomov ADHD. LDX, ki sodi med amfetamine, je molekula v obliki predzdravila (angleško prodrug), ki se hitro absorbira iz prebavil in se v rdečih krvničkah skoraj popolnoma razgradi do aktivnega presnovka dekstroamfetamina, ki doseže največjo plazemsko koncentracijo šele po 3,5 urah. LDX sodi med amfetamine (Slika 2). Oblika predzdravila omogoča boljše učinkovitost in manjšo verjetnost odvisnosti od zdravila LDX. (6)

Ob tem je potrebno izpostaviti agoniste postsinaptičnih adrenoreceptorjev alfa-2a (na primer guanfacin in klonidin), ki jih v Sloveniji ni na voljo (razen v obliki antihipertenziva), čeprav izkazujejo učinkovitost v primerjavi s placebom. (26) Guanfacin za zdravljenje ADHD ni na voljo v Evropi. V zdravljenju ADHD se lahko uporablja v kombinaciji s stimulansi ali brez. Guanfacin in klonidin imata odobreno indikacijo za zdravljenje otrok in mladostnikov v ZDA. (6) Omejnjeni učinkovini sta še posebej pomembni v primerih negativnih kliničnih izidov zdravljenja z MPH ali/in ATX, saj imata ATX in MPH podoben mehanizem delovanja v prefrontalni skorji. Tam ni na voljo veliko dopaminskih prenašalcev, agonisti postsinaptičnih adrenoreceptorjev alfa-2a pa nasprotno omogočajo mehanizem delovanja, ki je različen od MPH in ATX in s tem dodatno možnost za zdravljenje teh bolnikov (samostojno ali v kombinaciji z MPH). (9) Izračunane vrednosti učinka guanfacina v obliki podaljšanega sproščanja, pridobljene iz dveh dvojno slepih randomiziranih raziskav pri otrocih in mladostnikih, so bile 0,43–0,86, kar kaže na srednjo velikost učinka guanfacina (NNT približno 6). (27)

O zdravljenju odraslih z ADHD z amfetamini, guanfacinom in klonidinom imamo manj podatkov, z izjemo LDX-a, ki je že večkrat preverjeno zdravilo tudi pri odraslih. (6) Posledica razlik v delovanju derivatov MPH in amfetaminov je dodatna intrinzična aktivnost amfetaminov (vpliv na prenašalce v presinaptičnem nevronu in povečano sproščanje iz presinaptičnega nevrona), kar se kaže tudi v večji učinkovitosti, ki je bila raziskovana v številnih raziskavah in metaanalizah, kar kaže na dobro korelacijo med bazično farmakologijo in kliničnimi raziskavami ter metaanalizami pri bolnikih z ADHD. (9, 11, 15) Uporaba LDX se sicer priporoča za zdravljenje otrok in mladostnikov, pri katerih je bilo zdravljenje z MPH neuspešno. (7, 27) Na drugi strani je pri odraslih z uporabo amfetaminov manj podatkov, predvsem pomemben je obseg neželenih učinkov, kar omejuje uporabo amfetaminov pri odraslih. (7, 28) V Sloveniji prav tako ni na voljo BUP z indikacijo za odrasle z ADHD. V zdravljenju ADHD se uporablja kot zdravilo izbire za stimulansi in ATX ter izkazuje majhno učinkovitost v zdravljenju ADHD pri otrocih



Slika 2. Razgradnja lisdeksamfetamina do dekstroamfetamina in L-lizina

in mladostnikih in večji učinek pri odraslih, kar pomeni njegovo uporabnost predvsem pri zdravljenju odraslih z ADHD, ki imajo pridružene ostale motnje (na primer depresija in odvisnost od nikotina). (9, 15, 14) V rezultatih metaanaliz so prav tako izvzete interakcije med zdravili, ki so lahko pomemben del zdravljenja, saj bolniki pogosto prejemajo številna zdravila. Glede interakcij med zdravili je potrebno izpostaviti, da MPH nima vpliva na citokromski encimski sistem, medtem ko se ATX metabolizira s pomočjo sistema CYP450 2D6, kar se kaže s povečanim obsegom farmakokinetičnih interakcij pri sočasnem jemanju ATX in induktorjev in inhibitorjev sistema CYP450 2D6 (na primer BUP in paroksetin). Iz navedenega razloga kombinacija BUP in ATX ni smiselna. Glede na obseg področja je farmakokinetika zdravil dobro opisana drugje skupaj z individualnimi razlikami med bolniki, kar je pogosto ključno za izbiro posameznega zdravila. (3, 4, 6)

Sklepi

Zdravila za ADHD sodijo med najbolj učinkovita zdravila z delovanjem v CZS, zato je pomembno, da čim večje število bolnikov z ADHD prejema zdravila. V zdravljenju ADHD morajo stimulansi v večini primerov ostati prva izbira pri zdravljenju, saj kažejo boljšo učinkovitost kot nestimulansi. Najnovejše raziskave in smernice zahtevajo potrebo po novih zdravilih v Sloveniji, ki jih ni na voljo (LDX, oblike MPH, guanfacin). Zdravilo LDX, ki je bilo izpostavljeno kot najbolj učinkovito zdravilo, v Sloveniji še danes ni na voljo, kar ni ugodno za bolnike z ADHD, prav tako je skrb vzbujajoče pomanjkanje indikacij za stimulanse pri odraslih z ADHD. Za doseganje zelenih kliničnih izidov in načrtovanje zdravljenja z zdravili na področju zdravljenja bolnikov z ADHD je potrebno sodelovanje širokega kroga strokovnjakov, ki bi lahko sodelovali v pripravi slovenskih smernic za zdravljenje, ki jih trenutno še ni na voljo (pedopsihiatri, psihiatri, klinični farmacevti, psihologi, delovni terapevti, družinski zdravniki ...). Glede na rezultate nacionalne porabe zdravil bi bilo v Sloveniji smiselno preveriti kvaliteto predpisovanja zdravil za ADHD v obliki kvalitativne raziskave.

Viri

1. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE clinical guidelines CG72. National Institute for Health and Care Excellence 2008. Dostopno na (marec 2015): <http://www.nice.org.uk/guidance/cg72/chapter/1-recommendations>
2. Štuhec M. Odgovor na pismo izvršnega odbora Združenja za otroško in mladostniško psihiatrijo. Zdravniški vestnik 2013; 82: 527–529.
3. Štuhec M. Hiperkinetični sindrom: od epidemiologije do zdravljenja z zdravili = Hyperkinetic syndrome: from epidemiology to pharmacotherapy. Farmacevtski vestnik 2015; 66:177–184.
4. 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 2006; 15: 476–495.
5. Schubert I, Köster I, Lehmkuhl G. The changing prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate prescriptions: a study of data from a random sample of insureds of the AOK Health Insurance Company in the German State of Hesse, 2000–2007. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 615–621.
6. Bolea-Alamañac, Nutt DJ, Adamou M, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2014; 28: 179–203.
7. Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ, et al. Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46: 1532–1572.
8. Stephen M. Stahl. Essential Psychopharmacology. The prescriber's Guide. Cambridge UK, 2005: 1–571.
9. Stephen M. Stahl. Stahl's Essential Psychopharmacology. Cambridge UK, 2013: 1–608.
10. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics 2011; 128: 1007–1022.
11. McGough JJ, Faraone SV. Estimating the size of treatment effects: moving beyond p values. Psychiatry (Edgmont) 2009; 6: 21–29.
12. Wagner DJ, Vallerand IA, McLennan JD. Treatment receipt and outcomes from a clinic employing the attention-deficit/hyperactivity disorder treatment guideline of the children's medication algorithm project. J Child Adolesc Psychopharmacol 2014; 24: 472–480.
13. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, et al. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. MedGenMed 2006; 8: 4.
14. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. J Clin Psychiatry 2010; 71: 754–763.
15. Štuhec M, Munda B, Svab V, et al. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A meta-analysis with focus on bupropion. J Affect Disord 2015; 178: 149–159.
16. Abikoff HB, Vitiello B, Riddle MA, et al. Methylphenidate effects on functional outcomes in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2007; 17: 581–592.
17. Faraone SV. Interpreting estimates of treatment effects: implications for managed care. P T 2008; 33: 700–711.
18. Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. Psychopharmacology (Berl) 2008; 197: 1–11.

19. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 176.
 20. Maia CR, Cortese S, Caye A, et al. Long-Term Efficacy of Methylphenidate Immediate-Release for the Treatment of Childhood ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atten Disord*. 2014 Dec 10. pii: 1087054714559643.
 21. Roskell NS, Setyawan J, Zimovetz EA, et al. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1673–85.
 22. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *American journal of psychiatry* 2008; 165: 721–730.
 23. Garbe E, Mikolajczyk RT, Banaschewski T, et al. Drug treatment patterns of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents in Germany: results from a large population-based cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22: 452–458.
 24. Štuhec M, Locatelli I, Švab V. Trends in attention-deficit/hyperactivity disorder drug consumption in children and adolescents in slovenia from 2001 to 2012: a drug use study from a national perspective. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015; 25: 254–259.
 25. Oner O, Yilmaz ES, Karada Y, et al. ADHD Medication Trends in Turkey: 2009-2013. *J Atten Disord* doi: 10.1177/1087054714523129, 2014.
 26. Hervas A, Huss M, Johnson M, et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 12: 1861–1872.
 27. Stein D., Lerer B., Stephen M. Stahl. *Essential Evidence-Based Psychopharmacology*. Cambridge UK, 2012: 1–17.
 28. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, et al. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6 :CD007813.
 - 29.
-