

HIPERKINETIČNI SINDROM: OD EPIDEMIOLOGIJE DO ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI

HYPERKINETIC SYNDROME: FROM EPIDEMIOLOGY TO PHARMACOTHERAPY

AVTOR / AUTHOR:

Asist. dr. Matej Štuhec, mag. farm., spec. klin. farm.

*Oddelek za klinično farmacijo, Psihiatrična bolnišnica
Ormož, Ptujška cesta 33, 2270 Ormož*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matejstuhec@gmail.si.

1 OPREDELITEV MOTNJE

ADHD je ena izmed najbolj pogostih razvojnih motenj pri otrocih, mladostnikih in odraslih s poglavitnimi simptomi 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 opaziti tudi v odrasli dobi (1). ADHD je splošno poznana in uporabljena kratica za motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo. V Sloveniji je v preglednem

POVZETEK

Hiperkinetčna motnja ali sindrom (HKM) je pomembna nevropsihiatrična motnja pri otrocih in mladostnikih ter odraslih. V večini evropskih držav je motnja opredeljena kot HKM in v Severni Ameriki kot motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD). Kljub določenim diagnostičnim razlikam v obeh klasifikacijah številni avtorji navajajo pri objavah skoraj izključno kratico ADHD, ki je posledično uporabljena tudi v tem članku. Prevalenca ADHD v svetu med otroki in mladostniki je 8–10 % in med odraslimi 2,5–4 %. Ne glede na določene razlike v kriterijih med obema klasifikacijama se za zdravljenje uporabljajo enaka zdravila. Glede na smernice za zdravljenje bolnikov z ADHD zdravljenje vključuje zdravljenje z zdravili in nefarmakološko zdravljenje. Atomoksetin (ATX) in metilfenidat (MPH) v različnih oblikah imata dovoljenje za promet z zdravilom v Sloveniji, Evropi in številnih drugih državah. ADHD se lahko zdravi tudi z amfetamini, bupropionom (BUP), klonidinom, tricikličnimi antidepresivi in nekaterimi drugimi zdravili. Pri izbiri najustrežnejšega zdravila za zdravljenje morajo zdravniki in klinični farmaceuti tudi upoštevati farmakokinetične in farmakodinamične parametre zdravil in njihov vpliv na citokromski sistem. V izbiri ustreznega zdravila za zdravljenje ADHD pridobljene vrednosti učinkov iz metaanaliz ne smejo biti edino merilo izbora, vendar predstavljajo uporabne informacije v izbiri posameznih zdravil za zdravljenje bolnikov z ADHD.

KLJUČNE BESEDE:

hiperkinetični sindrom, motnja pozornosti s hiperaktivnostjo, epidemiologija, zdravljenje z zdravili.

ABSTRACT

Hyperkinetic disorder or syndrome is an important neuropsychiatric disorder in childhood, adolescence and adulthood. In contrast to North America, Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is identified as hyperkinetic disorder in most European countries and is therefore consequently used also in this paper. ADHD worldwide prevalence in the children and adolescents is 8–10% and in adults 2.5–4%. Regardless of the differences in diagnostic criteria, the same medicines are used to treat ADHD



and hyperkinetic disorder. According to the treatment guidelines, the management of ADHD consists of nonpharmacological options, and pharmacotherapy, including stimulants and nonstimulants. Atomoxetine (ATX) and methylphenidate (MPH) in different forms have been approved for treatment of children and adolescents with ADHD in Slovenia, throughout Europe, and in many other countries. In addition, ADHD is also treated with amphetamines, bupropion (BUP), clonidine, tricyclic antidepressants and some other drugs. 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 and their effects on cytochrome system. 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.

KEY WORDS:

hyperkinetic disorder, attention deficit hyperactivity disorder, epidemiology, pharmacotherapy

znanstvenem članku mogoče zaslediti za ADHD slovensko kratico MPHA, ki pa zaradi redke uporabe, razen v citiranem preglednem članku, ni uporabljena v tem tekstu (2). Posledično je tudi v tem slovenskem tekstu uporabljena angleška kratica ADHD.

V večini svetovnih držav se uporabljata dve mednarodni klasifikaciji bolezni za diagnosticiranje ADHD in HKM, in sicer: Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, četrta izdaja (angl. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, s kratico DSM-IV), ki motnjo poimenuje ADHD, in Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10), ki motnjo poimenuje hiperkinetična motnja (HKM), ki obsega naslednje šifre v MKB-10: F90.0 oziroma motnja pozornosti in aktivnosti, F90.1 oziroma hiperkinetična motnja vedenja, F90.8 oziroma druge vrste hiperkinetična motnja in F90.9 oziroma neopredeljena hiperkinetična motnja. Kljub določenim razlikam v strogo kriterijev za ADHD in HKM se za zdravljenje ADHD uporabljajo identična zdravila (1, 3). Tudi v britanskih smernicah za zdravljenje iz leta 2008 se uporablja kratica ADHD (1).

V zadnjem desetletju avtorji uporabljajo v objavljenih znanstvenih člankih izključno termin ADHD, zato je uporabljena tudi v tem delu. Nemški avtorji uporabljajo MKB-10 klasifikacijo in izraz HKM, vendar v zadnjem času v objavah uporabljajo DSM-IV klasifikacijo in ADHD ter s tem enačijo ADHD in HKM. Kljub določenim diagnostičnim razlikam v obeh klasifikacijah nemški avtorji navajajo pri objavah skoraj izključno kratico ADHD, čeprav že od leta 1998 uporabljajo MKB-10 klasifikacijo in je poznano, da so MKB-10 kriteriji strožji (4). Glede na navedeno sta v nadaljevanju opisana epidemiologija in zdravljenje ADHD, pri čemer same razlike med ADHD in HKM niso bistvene, saj se za zdravljenje ADHD in HKM uporabljajo enaka zdravila (1, 2, 3).

2 EPIDEMIOLOGIJA MOTNJE

Zaradi različnih klasifikacij motnje in metodologije epidemioloških raziskav je mogoče pričakovati razlike v epidemiologiji motnje. Velike razlike v razširjenosti ADHD med razvitimi državami je mogoče pojasniti predvsem v razlikah v diagnostičnih kriterijih, ki se uporabljajo v različnih državah. Ameriška raziskava z reprezentativnim vzorcem, kjer so raziskovalci vključili otroke in mladostnike starosti 8–15 let ($n = 3082$), je pokazala, da je 8,7 % otrok in mladostnikov izpolnjevalo kriterije za diagnozo po DSM-IV (5). V Španiji so raziskovalci za izračun prevalence uporabili vzorec 1509 otrok (MKB-10 klasifikacija) in kot rezultat prevalence so navedli interval zaupanja 1,2 % ($IZ = 0,6-1,8$) (6). V Združenem kraljestvu so v letu 2010 objavili raziskavo z 964 otroki in mladostniki, kjer je bila izračunana prevalence ADHD 8 % (7). V Nemčiji so v letu 2007 izvedli raziskavo med otroki in mladostniki, kjer so raziskovalci izračunali prevalenco 4,8 % (8). V vseh navedenih raziskavah so ugotovili, da so fantje pogostejše diagnosticirani kot dekleta. Prevalenca ADHD v svetu med odraslimi je bila ocenjena 2,5–4 %, kar je v povprečju manj kot pri otrocih in mladostnikih (9). Razlike je mogoče pojasniti z etiologijo motnje, poznim prihodom zdravil z indikacijo za odrasle z ADHD, zmanjšanju jakosti določenih simptomov v odraslem obdobju (predvsem hiperaktivnosti) ter slabšim prepoznavanjem odraslih bolnikov z ADHD.

Glede na rezultate prevalence v svetu je mogoče sklepati, da je ADHD najpogostejše diagnosticirana v ZDA in Združenem kraljestvu, kar je mogoče razložiti predvsem v razli-

kah v diagnostičnih kriterijih in dolgotrajne zgodovine zdravljenja v teh državah. A rezultati novejšega obsežnega sistematičnega pregleda kažejo, da geografske razlike niso vzrok razlik v različni prevalenci med Evropo in Severno Ameriko, zato je potrebno raziskovati kvaliteto prepoznavanja in zdravljenja ADHD tudi v ostalih svetovnih državah (10).

3 ZDRAVLJENJE MOTNJE IN UČINKOVITOST ZDRAVIL

Zdravljenje ADHD vključuje zdravljenje z zdravili in nefarmakološko zdravljenje (npr. kognitivno–vedenjska terapija) ali kombinacijo obojega. V nadaljevanju prispevka je opisano samo zdravljenje z zdravili. Pri odraslih je potrebno najprej potrditi prisotnost simptomov ADHD, ki so se pojavljali že v otroštvu (pred dvanajstim letom starosti). Pri otrocih starosti 6 let ali več se lahko prične z zdravljenjem z zdravili. Pri odraslih se čimprej priporoča zdravljenje z zdravili, nefarmakološko zdravljenje je v drugem planu; pri otrocih in mladostnikih se prične zdravljenje z nefarmakološkimi ukrepi (1, 3, 11). Zdravljenje z zdravili poteka v skladu s smernicami za zdravljenje motnje, pri čemer sta poglobljena cilja zdravljenja ustrezen odziv na zdravilo in doseganje remisije. Za doseganje odziva se uporabljajo številne mednarodne lestvice, npr. ADHD Self Report Scale (slo. samoocenjevalna lestvica ADHD) za odrasle, 4. izdaja ADHD vprašalnika (ang. ADHD Rating Scale – IV s kratico ADHD-IV), ki je namenjen staršem in učiteljem, in Connersov vprašalnik za otroke in mladostnike (rešujejo starši, učitelji in mladostniki). V raziskavah se za doseganje odziva uporablja različni odstotek zmanjšanja števila točk po izbranem vprašalniku, npr. 40 % ali 50 % zmanjšanje števila točk v obdobju 4–6 tednov zdravljenja. ADHD-IV je namenjen staršem in učiteljem za ocenjevanje ADHD pri otrocih od 5. do 18. leta starosti in vključuje 18 vprašanj, ki se nanašajo na kriterije za določanje ADHD, kot so definirani v DSM-IV. S Connersovimi vprašalniki se ocenjuje ADHD pri otrocih in mladostnikih od 3. do 17. leta starosti. Na voljo so različne verzije, ki so namenjene staršem in učiteljem, razlikujejo pa se po številu trditev. Tako za starše kot učitelje se lahko uporabljajo daljši in krajši vprašalniki. Čeprav vprašalnike rešujejo starši, učitelji in bolniki, imajo glavno vlogo pri ocenjevanju odziva zdravniki, ki ocenijo morebitni napredek glede na dobljene podatke iz vprašalnikov. Za doseganje remisije se pogosto uporablja Lestvica globalnega

kliničnega vtisa (angl. Clinical Global Impression Scale). Pri uporabi vprašalnikov je potrebno ovrednotiti razliko pred zdravljenjem in po zdravljenju. Zaradi obsežnosti in števila različnih vprašalnikov je ta vsebina bolj natančno opisana drugje (11). Zdravljenje z zdravili se razdeli na titracijsko, vzdrževalno in zaključno obdobje. V titracijski fazi je cilj vzpostavitev režima odmerjanja (odmerek, odmerni interval). V vzdrževalnem obdobju je potrebno spremljati poleg učinkovitosti še dolgotrajno varnost zdravil. Prehod v zaključno obdobje je odvisen od bolnika in zdravnika, saj še vedno ni jasnih smernic, kako dolgo naj bi trajalo zdravljenje po prvem predpisu zdravila. Nekateri avtorji člankov in zdravniki zagovarjajo vmesne prekinitve takrat, kadar so svojci doma, da lahko bolj učinkovito spremljajo, kakšen je odziv na zdravljenje in kako se bolnik odziva brez zdravil, drugi spet zagovarjajo zdravljenje vsaj eno leto, kar je vključeno tudi v zadnjih britanskih smernicah (11). V novejših smernicah za zdravljenje ni več jasne stalne podpore tej strategiji zdravljenja (stalnih vikend prekinitev), nasprotno predlagajo vsakoletno vrednotenje o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja (1). Na drugi strani smernice iz ZDA pri otrocih in mladostnikih vključujejo priporočilo o prekinitvi zdravljenja po šestih mesecih zdravljenja (12).

Zdravila za zdravljenje ADHD vključujejo stimulanse in nestimulanse. Med stimulanse spadajo amfetamini in MPH ter njegovi derivati. Med nestimulanse spadajo ATX, BUP, klonidin (CLN), guanfacin in nekatera druga zdravila. Stimulansi so zdravila prvega izbora v zdravljenju otrok in mladostnikov z ADHD (dokaz Ia), 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, 3, 12). Kljub temu so tudi stimulansi pri odraslih zdravila prve izbire v najnovejših britanskih smernicah (11). Posledično je uporaba nestimulansov večja v odrasli populaciji (13, 14). Od nestimulansov smernice vključujejo najprej uporabo ATX, čemur sledijo ostala zdravila iz te skupine, npr. BUP (dokaz Ia za BUP in ATX ter dokaz Ib za klonidin in guanfacin) (11, 15).

Zdravila za zdravljenje ADHD izkazujejo veliko učinkovitost v primerjavi z zdravili za zdravljenje ostalih psihiatričnih motenj v dvojno slepih randomiziranih kliničnih raziskavah, saj je število oseb, ki jih je potrebno zdraviti, da dosežemo en odziv na zdravljenje (kratica NNT, angl. number needed to treat) za ADHD zdravila sledeča: pri otrocih in mladostnikih 3, za amfetamine 2, za ATX 6 (16). V štiriletnem spremljanju



bolnikov z ADHD je 85 % bolnikov še vedno imelo simptome ADHD. Bolniki z ADHD, ki so prejeli štiri ali šest zdravil zaporedoma ob predhodnem neuspešnem zdravljenju, so bili v remisiji v 70,4 % in 82,4 % (17). Pri odraslih z ADHD vsa zdravila izkazujejo slabšo učinkovitost kot pri otrocih, kar posledično pomeni več neuspešnih zdravljenj pri odraslih (11). V zadnji objavljeni metaanalizi iz tega področja avtorjev Štuhec in drugih, ki so raziskovali učinkovitost in sprejemljivost zdravil za ADHD med otroci in mladostniki, so znašale velikosti učinka napram placebo, izražene kot standardizirane razlike povprečij (SMD) z njihovimi intervali zaupanja (IZ): 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. LDX se je izkazal kot zelo učinkovit, SMD je bil -1,28 (95 % IZ, -1,84, -0,71) (18). V obeh metaanalizah od Faraone in drugih so bile izračunane podobne vrednosti, le stimulansi so imeli večjo izračunano vrednost (0,9–1) (18, 19, 20). Stimulansi so imeli tudi večji izmerjeni učinek pri odraslih kot nestimulansi. Rezultati metaanalize, kjer so primerjali učinkovitosti učinkovin napram placebo, so potrdili MPH v obliki s takojšnjim sproščanjem (IR) kot zdravilo prve izbire v zdravljenju odraslih z ADHD (21). Kljub dejstvu, da je bila navedena metaanaliza objavljenja v letu 2008, je bilo vključenih večino zdravil, ki se uporabljajo tudi danes, zatoorej 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 (18). Vključevanje tovrstnih raziskav lahko bistveno poveča ocenjeno učinkovitost določene terapije, kot je to primer za ATX pri otrocih in mladostnikih v metaanalizi Hanwelle in drugih (22). Navedena sponzorirana metaanaliza je ena izmed redkih, ki je vključevala tudi enojno slepe raziskave, je npr. pokazala, da MPH v celoti ni bolj učinkovita terapija kot ATX (primerjava s placebo), kar je v nasprotju z rezultati podatkov iz smernic za zdravljenje ADHD in drugih metaanaliz na tem področju (3, 11, 18, 22, 19, 20).

V Sloveniji je MPH na voljo kot farmacevtska oblika s takojšnjim sproščanjem (IR) in kot oblika s prirejenim sproščanjem (OROS), ki je kombinacija takojšnjega in podaljšane sproščanja (angl. Osmotic release oral delivery sistem) in ATX, ki ima edini indikacijo za zdravljenje odraslih z ADHD (23). Natančni priporočeni odmerki za zdravljenje ADHD, titracijske sheme in prilagajanje odmerkov so opisani drugje (1, 3, 11, 13). V nadaljevanju so opi-

sani natančni mehanizmi delovanja zdravil za zdravljenje ADHD in farmakokinetične značilnosti zdravil.

4 FARMAKODINAMIKA ZDRAVIL

Natančen vzrok ADHD ni poznan. Najverjetneje gre za pomanjkanje ali premajhno aktivnost dopamina in noradrenalina v prefrontalnem korteksu v centralnem živčnem sistemu (CŽS), ki je odgovoren za zmanjšanje pozornosti in povečanje impulzivnosti in hiperaktivnosti, ki so poglavitni simptomi ADHD (24). Posledično je mogoče pričakovati, da bodo zdravila, ki lahko omogočijo povečano koncentracijo monoaminov v tem delu CŽS, primerna za zdravljenje simptomov ADHD.

Delovanje MPH je povezano z blokado ponovnega privzema dopamina in noradrenalina v presinaptične nevrone v prefrontalnem korteksu, zato je posledično povečana

ALI STE VEDELI?

- ADHD je ena izmed najbolj neprepoznanih in nezdravljenih duševnih motenj v Evropi.
- Zdravila za ADHD spadajo med najbolj učinkovita zdravila.
- Zdravila za ADHD so kljub številnim pomislekov bolnikov, staršev in javnosti relativno varna zdravila.
- Neverjetno je, da na našem prostoru in v številnih državah tega dela Evrope ni na voljo nobenih raziskav o kakovosti predpisovanja zdravil in epidemiologiji ADHD.
- V Sloveniji nimamo smernic za zdravljenje ADHD, ki jih bo potrebno oblikovati in vključiti najboljše slovenske raziskovalce in strokovnjake iz tega področja iz različnih profilov (zdravniki, farmacevti, psihologi in ostali).
- Trenutni trend predpisovanja zdravil za ADHD v Sloveniji nakazuje potrebo po raziskovanju morebitnega neustreznega predpisovanja zdravil in potrebe po novih zdravilih v Sloveniji, ki so nujno potrebna za izboljšanje kvalitete zdravljenja teh bolnikov.
- Pomanjkanje indikacij stimulansov za odrasle z ADHD in izostanek amfetaminov v Sloveniji je skrb vzbujajoče, saj ni na voljo trenutno najbolj učinkovitih zdravil za zdravljenje ADHD.

koncentracija monoaminov v zunaj nevronskega prostora (sinaptični špranji). MPH se veže na monoaminski transporter privzema na alosterični način (analogno vezavi antidepresivov). Posledica povečane koncentracije dopamina in tudi noradrenalina v sinaptični špranji. Povečanje koncentracije dopamina v striatumu in nucleus accumbens lahko vodi v odvisnost, a je zaradi farmakokinetike in farmakodinamike delovanje zdravila v obliki prirejenega sproščanja impulzov izločanja neurotransmiterjev iz presinaptičnega nevrona (nihanje maksimalne in minimalne koncentracije) malo verjetno pri MPH, ker stimulacija ni neprekinjena. Za razliko od MPH amfetamini delujejo kot kompetitivni inhibitorji privzema monoaminov v presinaptični nevron na monoaminski črpalki in posledično prihaja do transporta amfetaminov v presinaptični nevron. Posledica razlik v delovanju derivatov MPH in amfetaminov je dodatna intrinzična aktivnost amfetaminov, kar se kaže tudi v večji učinkovitosti, ki je bila raziskovana v številnih raziskavah in metaanalizah (14, 16, 18). Uporaba amfetaminov se sicer priporoča za zdravljenje pri otrocih in mladostnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z MPH neuspešno. Na drugi strani je pri odraslih z uporabo amfetaminov malo podatkov (12). Najpomembnejši predstavnik nestimulansov je ATX, ki je edina učinkovina na voljo za zdravljenje odraslih ADHD v Sloveniji. ATX deluje na način, da v noradrenergičnem sistemu blokira noradrenergični presinaptični transporter in tako poveča količino noradrenalina v sinaptični špranji v prefrontalnem korteksu (izboljšanje simptomov). V prefrontalnem korteksu ni na voljo veliko transporterjev za dopamin, zato se v tem predelu dopamin prenaša v presinaptični nevron s pomočjo noradrenergičnega transporterja in posledično deluje ATX tudi v tem predelu na povečanje koncentracije dopamina v sinaptični špranji in s tem poveča aktivnost dopamina na posinaptičnih dopaminskih receptorjih. ATX ima za razliko od stimulansov manjši potencial do odvisnosti pri bolnikih, ki so zlorabljali nedovoljene snovi, saj za razliko od stimulansov ne poveča koncentracije dopamina v nucleus accumbens (tam so na voljo dopaminski transporterji na presinaptičnih nevronih in posledično ATX tam ne deluje) (14).

BUP deluje tako, da zavira ponoven privzem noradrenalina in v precej manjši meri dopamina (manj kot 20 %) ter antagonistično na nikotinske in alfa-1 receptorje, čeprav njegov mehanizem delovanja pri ADHD še vedno ni natančno poznan. BUP zavira v večini privzem noradrenalina in v manjši meri dopamina, zato ne povzroča odvisnosti, ki je povezana z večjo okupacijo dopaminskih receptorjev (povzroča več kot 50 %). V zdravljenju ADHD se uporablja kot

zdravilo tretje izbire za stimulansi in ATX in izkazuje majhno učinkovitost v zdravljenju ADHD pri otrocih in mladostnikih in večji učinek pri odraslih (14, 18, 20).

5 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI IN FARMAKOKINETIKA

Poznavanje farmakokinetike je ob primerljivi učinkovitosti številnih zdravil na tem področju ključno in odloča o izbiri ustreznega zdravila, saj predvsem v primeru različnih oblik MPH terapevtski učinki sledijo farmakokinetičnim profilom MPH. Farmakokinetični parametri MPH in ATX so zbrani v preglednici 1. Pri zdravilih, ki vključujejo MPH, razlike v farmakokinetičnih profilih neposredno odločajo o razlikah v delovanju stimulansov. Stimulansi imajo zaradi svojega delovanja in farmakokinetičnih lastnosti, predvsem IR-MPH, hiter nastop delovanja (kratka biološka razpolovna doba in čas za doseganje maksimalne koncentracije v plazmi) in posledično pričakovani učinek, ki je v večini primerov v kratkem obdobju po jemanju zdravila. Pri bolnikih, ki imajo bolj izrazite simptome v določenem obdobju dneva, je bolj primerna oblika s takojšnjim sproščanjem (IR-MPH), v primerih, kadar so simptomi enakomerno razporejeni tekom celotnega dneva, je bolj primerna oblika s prirejenim sproščanjem (OROS-MPH), čeprav se priporoča najprej uvedba IR-MPH pri določitvi potrebnega odmerka in šele nato prehod na oblike s podaljšanim sproščanjem v primerih, ko je to smiselno glede na trajanje simptomov. Neposredna povezava med delovanjem zdravil, ki vključujejo MPH, je povezana z deleži IR-MPH in oblike s podaljšanim sproščanjem. Za doseganje optimalnega delovanja številnih različnih oblik MPH je potrebno upoštevati izraženost simptomov ADHD tekom dneva in posledično uporabiti ustrezno obliko v vzdrževalnem obdobju zdravljenja. Za ugotovitev potrebnega odmerka MPH se priporoča uporaba oblike IR-MPH, čemur sledi mogoč prehod na druge oblike. Pri bolnikih, ki imajo simptome izražene tekom celotnega dneva enakomerno, bo OROS-MPH bolj primerna oblika, v nasprotju bo IR-MPH oblika bolj primerna, če so simptomi samo izraženi, npr. zjutraj v šoli. Nobena izmed oblik MPH-ja ne izstopa v učinkovitosti (18, 20, 25). ATX ima počasnejše delovanje od stimulansov (2–4 tedne ali več), zato je potrebno bolnike za doseganje odziva na zdravljenje zdraviti dalj časa kot pri stimulansih. ATX se v večini primerov jemlje enkrat dnevno, in sicer zjutraj. V primerih neželenih učinkov se priporoča jemanje zvečer (1,

Preglednica 1: Farmakokinetični parametri zdravil za zdravljenje ADHD (11, 13, 24).
Table 1: Pharmacokinetic parameters of drugs for ADHD treatment (11, 13, 24).

Farmakokinetični parametri	IR-Metilfenidat (IR-MPH)	OROS-Metilfenidat (OROS-MPH)	Atomoksetin (ATX)
biološka uporabnost (%)	30	30	63–94
vezava na plazemske proteine (%)	15	15	98
biološka razpolovna doba (h)	2–3	5–7	5–6
metabolizem	s hidrolizo	s hidrolizo	4-hidroksiatomoksetin
izločanje	glavni presnovek v seču	glavni presnovek v seču	O-glukuronid z urinom
čas za doseg maksimalne koncentracije (h)	2	6–8	1–2
volumen porazdelitve	13 L/kg	13 L/kg	0,85 L/kg
linearnost kinetike v terapevtskih odmerkih	linearna	linearna	linearna
tipični odmerek v vzdrževalnem obdobju zdravljenja (v mg na dan)	5–10 mg trikrat na dan Odrasli (maksimalni odmerki)	18–54 mg na dan Odrasli (maksimalni odmerki)	manj kot 70 kg; 1,2 mg/kg/dan več kot 70 kg; 80 mg na dan Odrasli (maksimalni odmerki)
povprečno trajanje delovanja odmerka (h)	3–4	12	10–12

22). Bistvene razlike med ATX in MPH so tudi v metabolizmu zdravil, kar lahko odloča o izbiri zdravila predvsem v primerih neželenih učinkov, neučinkovitosti in interakcijah z ostalimi zdravili. MPH nima vpliva na citokromski encimski sistem, medtem ko je ATX induktor CYP450 2D6 sistema, kar se kaže s povečanim obsegom farmakokinetičnih interakcij pri sočasnem jemanju ATX in induktorjev CYP450 2D6 sistema. Pri bolnikih, ki so dobri presnavljalci s CYP450 2D6, močni zaviralci CYP450 2D6 povečajo plazemske koncentracije ATX v stanju dinamičnega ravnovesja pri sočasnem jemanju zdravil. Bolj nevarni neželeni učinki pri ATX so: hepatotoksičnost, samomorilnost in vplivi na kardiovaskularni sistem (1, 3). Na drugi strani pri stimulansih izstopajo: izguba telesne mase, povečanje krvnega tlaka in utripa. Posledično je pred uvedbo teh zdravil potrebno opraviti celotni pregled kardiovaskularnega stanja pri bolniku in natančno pregledati morebitno prisotnost kardiomiopatije in izmeriti QT interval (1, 24). Obsežne mogoče interakcije med sočasnim jemanjem zdravil in MPH in ATX ter opis podrobnih neželenih učinkov so natančno opisane drugje (3, 11, 24).

6 TRENDI PREDPISOVANJA ZDRAVIL V SLOVENIJI

O trendih predpisovanja zdravil za ADHD v posameznih državah je mogoče sklepati iz farmakoepidemioloških raziskav. V večini držav Vzhodne in Srednje Evrope, razen Nemčije, ni na voljo raziskav porabe zdravil za ADHD. Zdravila za ADHD v Sloveniji uvajajo izključno specialisti psihiatrije in otroške in mladostniške psihiatrije. IR-MPH je po številnih smernicah zdravilo izbora v uveljavljenem obdobju in izkazuje visoko učinkovitost tudi pri odraslih (1, 3, 20). Posledično nova zdravila na tržišču ne smejo v celoti zamenjati IR-MPH (26). V Nemčiji tega trenda ni bilo zaslediti, saj je še vedno 83,2 % bolnikov prejelo IR-MPH kot prvo zdravilo v obdobju 2005–2009 (26). Kakšni so trendi predpisovanja zdravil za ADHD v Sloveniji, je opisano v članku Štuhec in drugih, kjer so raziskovalci ugotovili, da se spreminja trend porabe posameznih zdravil za ADHD v Sloveniji, predvsem celokupna poraba zdravil narašča v obdobju 2008–2012 (27). Poraba IR-MPH je kljub nasprotnim priporočilom naglo upadala v Sloveniji in je v letih 2011 in 2012 predstavljala manj kot 15,0 % celokupne porabe zdravil za ADHD. Uporaba

ATX nenehno narašča. Vedno večja poraba ATX je vprašljiva, saj ATX razen v redkih primerih ni prvo zdravilo izbora (1, 3, 11, 12). Obsežno predpisovanje ATX v nekaterih slovenskih regijah je lahko posledica zelo aktivnega farmacevtskega marketinga v korist predpisovanja ATX in posledično manjšega predpisovanja IR-MPH. Plačnik zdravil v Sloveniji bi lahko zahteval ocenjevanje smotrnosti in upravičenosti, torej omejil predpisovanje ATX le na primere, ko je to skladno z veljavnimi smernicami (1, 3, 12). Takšnega trenda predpisovanja ni zaslediti v nobeni razviti evropski državi, npr. Nemčiji (26). Iz raziskave in primerjave z razvitimi državami je bilo ugotovljeno, da trend padanja porabe IR-MPH ni primerljiv z zahodnimi državami, kar je opozorilo na morebitno prisotnost neustreznega predpisovanja zdravil za ADHD v Sloveniji, ki se ga je potrebno zavedati in s timskim sodelovanjem (vključevanjem specialistov družinske medicine in farmacevtov) reševati težave na tem področju, kar bo razbremenilo majho število specialistov, ki se ukvarjajo z zdravljenjem ADHD v Sloveniji (24).

Glede na zahtevnost zdravljenja z zdravili za ADHD in velik odstotek bolnikov, ki zdravil ne jemljejo redno, to področje predstavlja izziv za zdravnike in klinične ter lekarniške farmacevte. Čeprav področje klinične farmacije ni izrazito dejavno na tem področju v Sloveniji in tudi širše, so na voljo številni pozitivni dokazi sodelovanja kliničnega farmacevta in zdravnika v načrtovanju zdravljenja bolnikov z ADHD in na širšem področju psihiatrije (28). Na navedenem slovenskem primeru je opisana pozna diagnostika, neustrezno zdravljenje zaradi pozne diagnostike bolnice z ADHD, nepravilna uporaba zdravil in slab klinični izid pri bolnici. Primer opisuje tudi podaljšanje QTc intervala pri bolnici, ki je prejela terapevtske odmerke ATX in uspešno vključevanje kliničnega farmacevta v zdravljenje (29). Omenjena praksa kaže na potrebo po medsebojnem sodelovanju na tem področju. Zdravljenje ADHD zahteva tudi dobro poznavanje farmakokinetike in farmakodinamike zdravil in ostalih zdravil, ki lahko vstopajo v klinično pomembne interakcije.

7 SKLEPI

Zdravila za ADHD spadajo med redko predpisana zdravila v svetu in tudi v Sloveniji, a njihova poraba strmo narašča. V zdravljenju ADHD morajo stimulansi ostati prva izbira v večini primerov, saj kažejo v večini primerov boljšo učinkovitost kot nestimulansi. Za doseganje želenih 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. Pri tej nalogi je vključevanje kliničnega farmacevta lahko pomembno. 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, s čimer se omejuje dostop bolnikov do bolj učinkovitih zdravil. Glede na rezultate nacionalne porabe zdravil bi bilo smiselno zasnovati kvalitativno raziskavo kvalitete predpisovanja zdravil za ADHD v Sloveniji.

8 LITERATURA

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. 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.
4. 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.
5. Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, et al. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 857–864.
6. Cardo E, Servera M, Vidal C, et al. [The influence of different diagnostic criteria and the culture on the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder]. *Rev Neurol* 2011; 52: S109–117.
7. Alloway T, Elliott J, Holmes J. The prevalence of ADHD-like symptoms in a community sample. *J Atten Disord* 2010; 14: 52–56.
8. Schlack R, Hölling H, Kurth BM, et al. Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2007; 50: 827–835.
9. McCarthy S, Wilton L, Murray ML, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children,

- adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatrics* 2012; 12: 78.
10. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942–948.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Stephen M. Stahl. *Essential Psychopharmacology. The prescriber's Guide*. Cambridge UK, 2005: 1–571.
 14. Stephen M. Stahl. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge UK, 2013: 1–608.
 15. 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.
 16. McGough JJ, Faraone SV. Estimating the size of treatment effects: moving beyond p values. *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6: 21–29.
 17. 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.
 18. Stuhec 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.
 19. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, et al. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed* 2006; 8: 4.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Register zdravil Republike Slovenije. Feb 2015. Dosegljivo 16.3.2015 na: http://www.ivz.si/register/RZ_ATCN.HTM.
 24. Štuhec M. Pregled zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo = A review of medications used in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Zdravniški vestnik* 2013; 82: 243–254.
 25. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23: 61–68.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Štuhec M. Identifikacija in ozadje neželenih učinkov zdravil pri psihiatričnih bolnikih = An identification of the adverse drug reactions and its background in psychiatric patients. *Farmacevtski vestnik* 2014; 65: 11–17.
 29. Štuhec M, Svab V. Atomoxetine-induced life-threatening long QT syndrome. *Ir J Med Sci* 2013; 182: 535–537.