

LÉČBA HYPERKINETICKÝCH PORUCH V SOUČASNÉ PRAXI

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc., MUDr. Pavel Theiner

Psychiatrická klinika FN Brno

U náhodně vybraného vzorku 110 dětí a adolescentů ve věku od 4 do 16 let z jihomoravského regionu, které byly v průběhu posledních 2 let léčeny pro hyperkinetické poruchy v ambulantních a lůžkových psychiatrických zařízeních, jsme vyhodnotili sortiment používaných preparátů. Přestože v kontrolovaných studiích bylo prokázáno, že stimulancia a některá antidepresiva s převažujícím noradrenergickým účinkem, patří k neúčinnějším preparátům v této indikaci (preparáty první volby podle současných algoritmů léčby), výsledky našeho průzkumu ukazují, že téměř 70% pacientů bylo léčeno neuroleptiky, zejména risperidonem. Jsou diskutovány možné příčiny a uváděny indikace risperidonu u hyperkinetických poruch chování.

Úvod do problematiky

Poznatky z běžné pedopsychiatrické praxe naznačují, že léčba hyperkinetické poruchy u dětí v naší republice se výrazně a dlouhodobě odchyloje od oficiálně doporučených postupů léčby pro AD/HD (AD/HD – Attention Deficit / Hyperactivity Disorder), podle kterých psychostimulancia a některá antidepresiva, patří k neúčinnějším preparátům v této indikaci. Většina doporučení (algoritmů nebo guidelines) z posledních let, pochází z amerického kontinentu a opírá se o klasifikační systém psychických poruch podle manuálu DSM IV (1), podle kterého se AD/HD může projevovat třemi subtypy: jako subtyp s převahou poruchy pozornosti, subtyp hyperaktivně-impulzivní a subtyp kombinovaný.

Podle evropské klasifikace MKN10 (2), jsou rozlišovány pouze dva subtypy hyperkinetické poruchy – porucha aktivity a pozornosti a hyperkinetická porucha chování – která není obsažena v manuálu DSM IV. Podle MKN 10 je nutná pro diagnózu přítomnost obou „jádrových“ symptomů hyperkinetické poruchy (porucha pozornosti a hyperaktivita) narozdíl od DSM IV, kde stačí k diagnóze poruchy přítomnost pouze jednoho ze symptomů nebo jejich kombinace.

Epidemiologické údaje ukazují, že v zemích, ve kterých je používán ke klasifikaci manuál DSM IV je prevalence dětí s AD/HD podstatně vyšší (4–19%) než v zemích, ve kterých je používána klasifikace MKN 10 (1–3%). Je to způsobeno tím, že kritéria DSM IV jsou širší a „měkčí“ a zahrnují i subtyp tvořený pouze poruchou pozornosti, který není uveden v evropské klasifikaci. Kombinovanému typu AD/HD, podle klasifikace DSMIV, nejvíce odpovídá Porucha aktivity a pozornosti podle MKN10.

Je zřejmé, že evropské pojetí zahrnuje závažnější případy hyperkinetických poruch a relativně „lehčí“ případy s poruchou pozornosti bez zřetelné hyperaktivity (případně

i nápadnější subtyp hyperaktivně-impulzivní) u nás unikají z klasifikace i z léčby. Tyto děti však reálně existují a vzhledem k poruše v kognitivní oblasti mají různé školní problémy, včetně rizika přetrvávání poruchy do dospělosti. Některé z nich jsou pravděpodobně odesílány do Pedagogicko-psychologických poraden, léčeny různými biofeedbacky nebo nejsou zachyceny vůbec a ve škole podávají dlouhodobě výkon pod úrovní svých intelektových schopností.

Podle výsledků kontrolovaných studií, léčba psychostimulačními látkami nebo některými noradrenergně působícími antidepresivy, současně s tlumením hyperaktivity působí zlepšení v kognitivní oblasti (především porušené pozornosti), což napovídá, že právě tato část dětí by mohla být účinně léčena i medikamentózně. Na druhé straně je nutné upozornit na možné riziko nadužívání medikace u případů dětské nepozornosti a nesoustředěnosti, která ještě nepřekračuje hranice patologie. Například, v USA se objevují tyto úvahy v souvislosti s výrazným vzestupem preskripce stimulancí v průběhu posledních let..

Léčba antidepresivy je u nás v posledních letech – ve srovnání s minulostí – používána méně často, pravděpodobně v souvislosti s obavami z kardiotoxického účinku tricyklických antidepresiv (TCA) a přitom volbu novějších antidepresiv v této indikaci brzdí nedostatek zkušeností, informací a omezený sortiment.

Zajímalo nás, jak se konkrétně odchyloje současná praxe v léčbě hyperkinetických poruch v naší republice od oficiálně doporučených postupů léčby, a proto jsme provedli malou sondou do terapeutické strategie v jihomoravském regionu.

Metodika

U náhodně vybraného vzorku dětí a adolescentů z jihomoravského regionu, které byly v průběhu posledních 2 let léčeny pro hyperkinetické poruchy v ambulantních a lůžkových

psychiatrických zařízeních, jsme vyhodnotili sortiment používaných preparátů.

Jako zdrojové dokumenty byla použita data z chorobopisů a ambulantních karet pacientů na dětském oddělení Psychiatrické kliniky v Brně a údaje ze zpráv ambulantních pedopsychiatrů nebo z léčeben, zasílaných při žádosti o hospitalizaci (parere). Protože cílem naší práce bylo zaznamenat pouze současný trend v preskripci psychofarmak různých skupin u konkrétní diagnózy, nebylo prováděno statistické zpracování výsledků.

Charakteristika souboru

Z grafu 1 je patrné, že sledovaný soubor tvořilo 110 dětí a adolescentů ve věku od 4 do 17 let (průměrný věk 9,7 let), 92 chlapců a 31 dívek. V souboru bylo 31 dětí s diagnózou F 90.0 (Poruchy aktivity a pozornosti) a 79 dětí s diagnózou F 90.1 (Hyperkinetické poruchy chování) podle MKN 10.

Výsledky

Výsledky našeho průzkumu ukazují, že u 67% pacientů s hyperkinetickými poruchami byla ordinována antipsychotika, u 25% stimulancia (metylfenidát) a u 8% jiné preparáty, na příklad nootropika, antiepileptika, trankvilizéry (graf 2).

Z grafu 3 vyplývá, že ve skupině atypických antipsychotik převažovala léčba risperidonem. Risperidonem bylo v této skupině léčeno 40% dětí s poruchou pozornosti a hyperaktivitou (F 90.0) a 54% dětí s hyperkinetickou poruchou chování (F 90.1) Méně často byla volena léčba tiapridem a sulpiridem. Klasická neuroleptika byla použita u 25% dětí s diagnózou F 90.1 a u 20% s diagnózou F 90.0. Nejčastěji byl volen chlorprothixen, propiciazin a thioridazin.

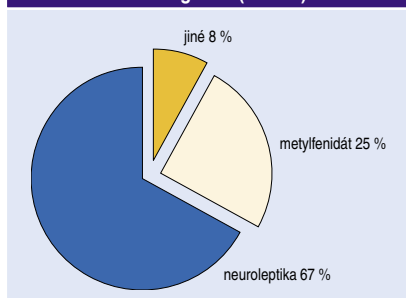
Metylfenidátem bylo léčeno 25% dětí z celého souboru, a to 34% s diagnózou F90.0 a 22% s diagnózou F 90.1.

Jen minimálně byla používána antidepresiva, která tvořila jen 5% z ordinovaných

preparátů. Nejčastěji byl použit imipramin, dosulepin a sertralín.

Graf 4 podává podrobnější přehled o skupině léčené metylfenidátem. Ve skupině s diagnózou F 90.0 bylo 64% respondentů – avšak u 27% nebyl metylfenidát použit jako monoterapie, ale v kombinaci s risperidonem. Ve skupině s diagnózou F 90.1 bylo 50% respondentů na metylfenidát, z nichž 28% užívalo metylfenidát v kombinaci s risperidonem. Je zřejmé, že „čistých“ respondentů na metylfenidát (použitý jako monoterapie) bylo méně,

Graf 2. Skupiny psychofarmak použité k léčbě dětí s hyperkinetickými poruchami v souboru z JM regionu (N=110)



ve skupině s diagnózou F 90.0 to bylo 37% a v skupině s diagnózou F 90.1 jen 22%.

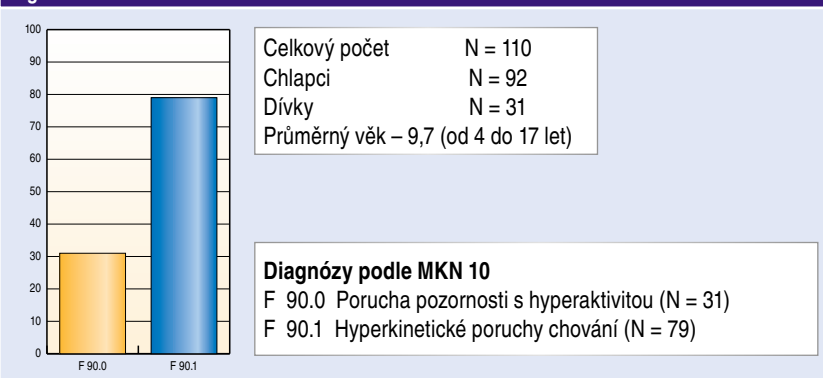
Diskuze

Přestože výsledky tohoto průzkumu z jihomoravského regionu nelze generalizovat, potvrdily naše pozorování z praxe, podle kterého je hyperkinetická porucha u dětí v naší republice léčena převážně antipsychotiky. Oficiální doporučené postupy léčby (guidelines, algoritmy...), které se teoreticky opírají o katecholaminovou hypotézu etiopatogenézy hyperkinetické poruchy, doporučují jako léky první linie psychostimulancia, jako léky druhé linie některá antidepresiva, dále je uváděn klonidin a antipsychotika jsou doporučována jen ve specifických případech (4, 8, 10, 12, 13).

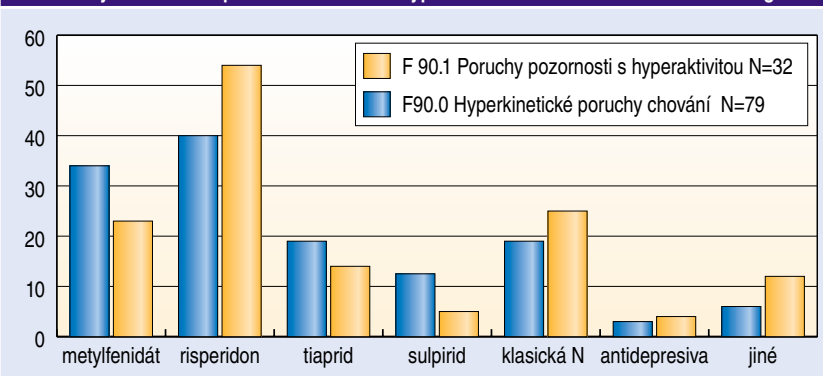
Přestože princip mechanismu stimulancí u ADHD není do všech detailů objasněn, lze předpokládat, že zvyšují hladinu dopaminu a noradrenalinu (subsekventně inhibují aktivitu v locus coeruleus), augmentují aktivitu kortikálního dopaminu a působí down-regulaci striatálního dopaminu.

Metylfenidát se váže poměrně selektivně na dopaminový transportér (čímž blokuje re-uptake dopaminu), a má také určitou afinitu k transportéru pro noradrenalin. Amfetamin také blokuje reuptake dopaminu a noradrenalinu a mimo to významně facilituje uvolňování obou neurotransmiterů z presynaptických zásob. Tento poněkud odlišný mechanismus působení vysvětluje, proč je v případě neúspěchu metylfenidátu možné očekávat efekt od amfetaminu a naopak. V naší republice je

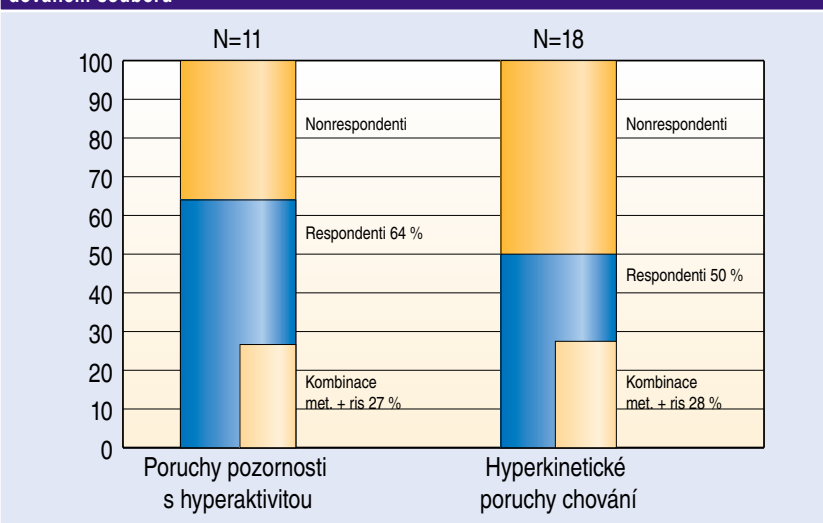
Graf 1. Charakteristika souboru dětí s HP léčených v letech 2002–2003 v jihomoravském regionu



Graf 3. Psychofarmaka použitá k léčbě subtypů HP v sledovaném souboru z JM regionu



Graf 4. Počet respondentů (v %) na metylfenidát u subtypů hyperkinetických poruch v sledovaném souboru



v současné době registrován pouze metylfenidát (f.o. Ritalin), který podléhá předpisům pro skupinu omamných a psychotropních látek skupiny I. Jeho průměrný vylučovací poločas je pouze 2,5 hodiny, z čehož vyplývá potřeba podávat lék 2–3x denně avšak i v tomto případě dochází v průběhu dne k výraznému kolísání plazmatické hladiny preparátu. V řadě zemí je již registrována nová, výhodnější retardovaná forma metylfenidátu – (Concerta®), využívací kapsle s řízeným osmotickým uvolňováním po dobu 12 hodin, která snad bude časem dostupná i v naší republice.

Z průzkumu rovněž vyplývá, že jen minimálně byla ordinována antidepresiva, která působí převážně na noradrenergní, případně i na dopaminergní neurotransmiterový systém. Pravděpodobně obava z kardiotoxického účinku omezuje širší používání tricyklických antidepresiv v této indikaci – imipraminu, nortriptylinu a zejména desipraminu.. Přestože bupropion (s noradrenergním a dopaminergním účinkem), měl příznivý efekt v ojedinělých studiích u ADHD, je s ním dosud málo zkušeností a nemá oficiální schválení v této indikaci.

V *Prescribing Guidelines 2003* (13) je na prvím místě mezi noradrenergími preparáty uváděn atomoxetin (Strattera), který byl v poslední době registrován v některých zemích speciálně pro léčbu AD/HD u dětí i dospělých. Atomoxetin je silný inhibitor presynaptického norepinefrinového transportéru s minimální afinitou k dalším noradrenergím receptorům nebo dalším neurotransmitterovým transportérům a receptorům. Jeho účinnost v léčbě ADHD byla prokázána v dvojité slepých studiích (3, 9, 11). V otevřené randomizované studii je uváděn srovnatelný efekt atomoxetinu s metylfenidátem (9). Perspektivně by měl být registrován pro léčbu ADHD rovněž v naší republice.

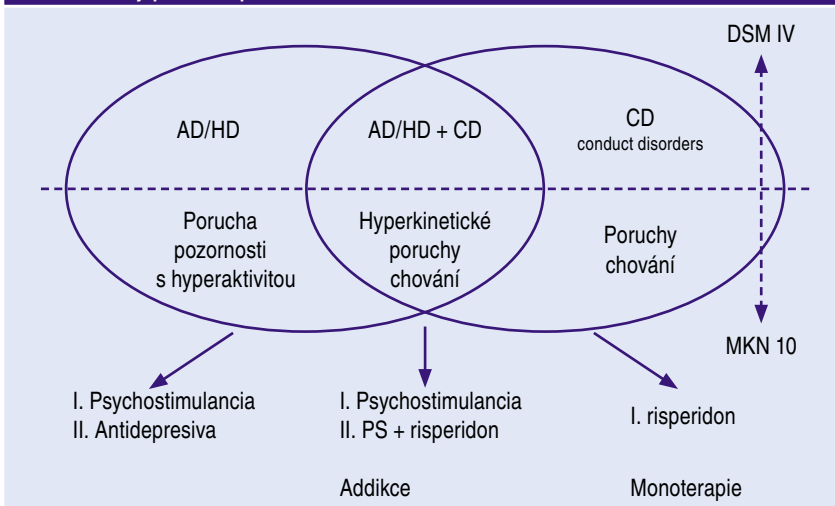
Uvedený rozpor mezi doporučenými postupy léčby a běžnou praxí nelze vysvětlit nedostatečnou informovaností dětských psychiatrů – spíše se zdá, že řada jiných příčin vytváří tuto situaci:

U hyperkinetických dětí obvykle více narušuje sociální adaptaci psychopatologie z oblasti poruch chování, než samotná porucha pozornosti s hyperaktivitou. Snaha lékaře utlumit rychle a spolehlivě nežádoucí behaviorální projevy, pravděpodobně vede k automatické ordinaci antipsychotik, bez ohledu na subtyp a neurobiologii poruchy.

Aby léčba stimulačními látkami byla úspěšná (počet respondentů se pohybuje podle různých studií mezi 70–90%), je třeba v praxi provádět pečlivou diferenciální diagnózu a vyloučit děti psychomotoricky neklidné z jiných příčin, u kterých jsou psychostimulancia neúčinná nebo způsobí prohloubení neklidu. Psychomotorický neklid může být přítomen u některých organických poruch, intoxikací, u poruch chování (bez ADHD), u dětí s hypomanickými nebo manickými příznaky, u dětí úzkostných nebo s příznaky hyperarousalu po stresových zážitcích. Pro potvrzení diagnózy hyperkinetické poruchy by měl být v ambulantní praxi použit alespoň dotazník Connorové pro učitele a rodiče (6, 7) a podle možností provedeny psychologické výkonnostní testy.

V naší praxi pravděpodobně také často dochází k situaci, kdy je na začátku léčby použit krátkodobě metylfenidát, avšak bez dostatečně dlouhé doby postupné titrace a pokud není patrný okamžitý efekt, je dítě převedeno na neuroleptikum. Počáteční dávka metylfenidátu má být 5 mg 2x denně a má být postupně zvyšována. Vzhledem k rychlému poločasu vylučování (který je přibližně 4 hodiny), bývají tři denní dávky účinnější než dvě. Dávky mohou dosáhnout až 50 mg/den, výjimečně je lze i překročit. U mladších dětí, s váhou do 25 kg, by však denní dávka neměla překročit 35 mg/den. Čím je vyšší dávka, tím pečlivější

Tabulka 1. Kdy použít risperidon?



musí být monitoring. Terapeutická reakce by měla být hodnocena průběžně pomocí škály Connorové pro učitele a rodiče (6, 7), měl by být sledován vliv medikace na výšku a váhu a toto srovnáváno s předpokládanou křivkou růstu pro dané věkové období. Je třeba sledovat případné změny chuti k jídlu, spánku, bolesti hlavy, žaludku, případný výskyt tiků a sledovat krevní tlak

Antipsychotika (nikoliv však benzdiazepiny!) mají u dětí s hyperkinetickou poruchou sedativní efekt, avšak při vyšších dávkách vzrůstá riziko nežádoucích účinků, poklesu školní výkonnosti a pravděpodobně se vzdáváme příznivého ovlivnění specifických symptomů poruchy v kognitivní oblasti (zejména při použití preparátů ze starší skupiny klasických neuroleptik.) U prosté poruchy pozornosti s hyperaktivitou, bez poruch chování, by antipsychotika neměla být používána jako léky první linie. Při srovnání klasifikačních systémů, ADHD s komorbidními poruchami chování podle DSM IV, odpovídá v naší klasifikaci MKN 10 subtypu hyperkinetické poruchy chování.

Velmi podrobně je indikace risperidonu diskutována v nejnovější publikaci z roku 2004 „*International consensus statement on AD/HD and disruptive behaviour disorders*“ (10). Podle názoru odborníků, je risperidon doporučován jako addikce ke stimulantům u hyperkinetických poruch chování, zejména pokud jsou poruchy chování výrazné a spojené s agresivitou. Postup má být následující (tabulka 1):

- Současně s psychosociální intervencí zahájit léčbu minimálními doporučenými dávkami stimulancia.
- Je-li do 2–4 týdnů odpověď nedostatečná, titrovat stimulans (nejlépe s prolongovaným účinkem) k maximální doporučené dávce.
- Je-li efekt opět nedostatečný přidat minimální doporučenou dávku risperidonu

- Jestliže nedojde k reduci agresivního chování během 4–6 týdnů, titrovat postupně k maximální doporučené denní dávce risperidonu (avšak nepřekročit). Zvýšit psychosociální intervenci. Při neúspěchu je doporučena hospitalizace.

V případech „čisté“ AD/HD, bez komorbidních poruch, však odborníci jednoznačně preferují psychostimulancia a vybraná antidepresiva (atomoxetin).

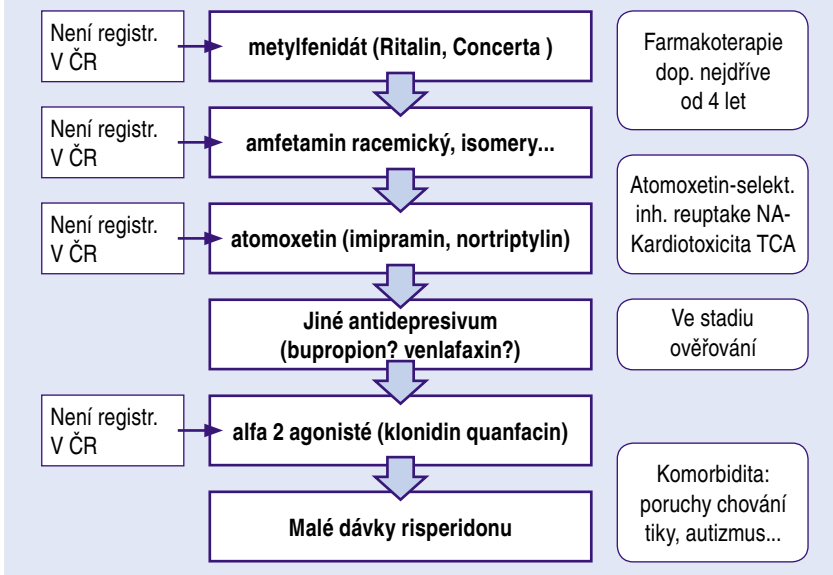
Ačkoliv **agresivita** nepatří přímo k jádrovým příznakům ADHD, bývá u této poruchy přítomna velice často. Agresivita může mít otevřenou formu (napadání jiných osob, fyzické násilí nebo temper tantrum), může mít také formu skrytou, která se například projevuje podvody, lhaním, vandalizmem a krádežemi. Podle některých studií, léčba stimulačními látkami, může redukovat některé druhy agresivního a antisociálního chování.

Connor et al. (5) uvádějí, že na základě výsledků metaanalýzy 28 studií, ve kterých byla použita stimulancia u dětí s ADHD a agresivními projevy, zlepšení v oblasti poruch chování nebylo závislé na zlepšení symptomů ADHD. U dětí s otevřenou formou agresivního chování byl efekt stimulancií poněkud nižší než u skryté formy agresivity, Connor soudí, že ADHD s poruchami chování a agresivitou otevřeného typu by mohly být určitým subtypem v kategorii ADHD více rezistentním na léčbu a s horší dlouhodobou prognózou.

V *Prescribing Guidelines 2003* – The South London and Maudsley NHS Trust (13) se uvádí, že malé dávky risperidonu mohou tlumit hyperaktivitu jiným mechanismem než stimulancia a mohou být použity, jestliže je léčba psychostimulačními látkami neúčinná. Přehled postupu uvádí tabulka 2.

V textu staršího algoritmu „*The Texas Childrens Medication Algorithm Project*“ (12) z roku 2000 je u ADHD s komorbidními

Tabuľka 2. Léčba ADHD – Prescribing Guidelines 2003



poruchami chování a agresivitou také jako možnost zmíněno lithium, karbamazepin a klonidin. Současně je však podotýkáno, že karbamazepin nebyl v této indikaci účinný v jedné

ze tří kontrolovaných studií a efekt klonidinu byl prokázán jen ve dvou malých, otevřených studiích. Vzhledem k těmto skutečnostem je rovněž doporučován risperidon, pokud léčba

psychostimulanty neměla dostatečný efekt. Risperidon prokázal antiagresivní efekt v řadě kontrolovaných studií v dětské a adolescentní populaci a jako monoterapie je schválen pro léčbu poruch chování.

Závěr

Výsledky našeho průzkumu potvrzují, že při léčbě hyperkinetických poruch jsou v našich podmínkách nadužívána antipsychotika. K nižší preskripci psychostimulancií a antidepresiv přispívá (mimo jiné) nedostatečný sortiment registrovaných preparátů, speciálně schválených pro tuto indikaci. Podle současných doporučených postupů léčby bychom měli při volbě terapie přihlížet k subtypům poruchy podle MKN 10 a opírat se o dva doporučené postupy léčby: léčba poruchy pozornosti s hyperaktivitou by měla respektovat schéma pro léčbu AD/HD bez komorbidity a léčba hyperkinetických poruch chování by se měla opírat o schéma léčby AD/HD + CD (conduct disorders).

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. 6520-5

Literatura

3. American psychiatric association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4rd Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
2. Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Diagnostická kritéria pro výzkum. Praha: Psychiatrické centrum, 1996, 179 s.
3. Bymaster F, Jason M, Katner B. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat. A potential mechanism for efficacy in AD/HD. *Neuropsychopharmacology* 2002; (27), 5: 700–710.
4. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108: 1033–1044.
5. Connor DE, Glatt MD, Lopez ID. Psychopharmacology and aggression. A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *J. Am. Acad. Child Adol. Psychiatry* 2002; 41 (3): 253–258.
6. Conners CK, Sitarenios G, Parker J. The revised Conners parent rating scale (CPRS-R): Factor structure, reliability and criterion validity. *J of Abnormal Child Psychology* 1998; 26: 279–291.
7. Conners CK, Sitarenios G, Parker J. Revision and restandardisation of the Conners teacher rating scale (CPRS-R): Factor structure, reliability and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1998; 26: 279–291.
8. Drtílková I. Algoritmy léčby ADHD a komorbidních poruch. *Psychiatrie* 2003; 7 (supl. 1): 16–17.
9. Kratochvíl Ch, Heiligenstein J, Dittman R. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD. A prospective, randomised, open-label study. *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry* 2002; (41) 7: 776–784.
10. Kutcher S, Aman M, et al. International consensus statement on ADHD and disruptive behaviour disorders.: Clinical implications and treatment practice suggestions. *European Neuropsychopharmacology* 2004; 14: 11–28.
11. Michelson D, Faries D, Wernicke J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with AD/HD. A randomised, placebo-controlled, dose. Response study. *Pediatrics* 2001; (108) 5: 1–9.
12. Pliszka SR, Greenhill L, et al. The Texas childrens medication algorithm project: report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of ADHD. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2000; 39 (7): 908–919.
13. The Maudsley Prescribing Guidelines 2003, 7th Edition, London and New York, Martin Dunitz, 2003.