

Doporučený postup převodu z léčby Ritalinem na léčbu Stratterou u dětí s ADHD

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN Brno

K léčbě atomoxetinem by mělo být přistoupeno u pacientů s ADHD, kteří nereagují na stimulancia, u pacientů, kteří mají komorbidní poruchy (tiky, anxieta, enurézu, poruchy spánku, problémy s jídlem) nebo u kterých je riziko abúzu drog. Atomoxetin by měl být nasazován zkrácenou formou, v postupně zvyšujících se dávkách při současném snižování dávek metylfenidátu. Volba metody převodu záleží na úsudku lékaře a měla by odpovídat individuálním potřebám pacienta.

Klíčová slova: atomoxetin, stimulancia, ADHD, převod, léčba.

Recommended procedure for switching from Ritaline to Strattera treatment in children with ADHD

Atomoxetine may be considered for patients with ADHD who are unresponsive to stimulant treatment, have co-morbid conditions (tic, anxiety, enuresis, sleep disturbances, eating problems) or where there is potential for drug abuse. Atomoxetine should be initiated by a schedule of dose increases and cross-tapering with methylphenidate. The switching method selected is at the discretion of the clinician and should be made on a patient-by-patient basis.

Key words: atomoxetine, stimulants, ADHD, switching, therapy.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(3): 145–147

Úvod

U dětí s hyperkinetickou poruchou/ADHD, které dosud nebyly medikamentózně léčeny, jsou stimulancia tradičně považována za léky první volby, v České republice je řadu let používán v této oficiálně schválené indikaci metylfenidát (f. o. Ritalin). Zavedení nestimulačního preparátu atomoxetinu (f. o. Strattera) do pedopsychiatrické praxe pro léčbu ADHD umožnilo:

- 1) U dosud neléčených pacientů s ADHD individuálně volit mezi metylfenidátem a atomoxetinem s ohledem na klinický a psychosociální obraz poruchy.
- 2) Převést pacienty, kteří nereagují dostatečně na léčbu stimulanty, na léčbu nestimulačním preparátem – atomoxetinem.

Důvody pro převedení z léčby metylfenidátem na atomoxetin

O vhodných kandidátech pro léčbu atomoxetinem, pokud je indikován jako lék první volby, byla v poslední době publikována řada podrobných článků v našem odborném tisku (1, 2, 3). Hlavní indikace lze stručně shrnout následovně:

- nesnášenlivost a kontraindikace Ritalinu dle SPC,
- přítomnost některých komorbidních poruch (tiky, anxieta nebo deprese, enuréza),
- kde je vhodný kontinuální, dlouhodobý účinek preparátu,
- předchozí behaviorální problémy při ukládání ke spánku nebo v ranních hodinách,

- kdy pacienti vnímají při této léčbě zlepšení kvality života,
- u dětí, které mají nechutenství, problémy s jídlem, nekonzumují přiměřený počet kalorií vzhledem k růstu,
- údaje o abúzu drog nebo závislosti v anamnéze,
- pokud je nebezpečí rekreačního zneužití léků (nejen pacientem, ale i dalšími osobami),
- pokud není nutná bezprostřední (urgentní) reakce u závažných případů.

Na léčbu atomoxetinem by měli být především převedeni nonrespondenti na stimulancia nebo pacienti, u kterých je tato léčba provázena některými nepříjemnými nežádoucími účinky (např. insomnií, retardací růstu, abdominálními bolestmi, dysforií, tiky, agitovaností). Rovněž u dětí, které mají při léčbě stimulancií behaviorální problémy pozdě večer nebo brzy ráno, je výhodnější použít atomoxetin, jehož klinický účinek přetrvává 24 hodin (i ráno po probuzení) (4).

Specifické výhody atomoxetinu u dětí s ADHD a komorbidními poruchami demonstrují dosavadní výsledky randomizovaných, dvojitého slepých studií:

- u dětí s ADHD a tikovými poruchami vedle signifikantního zlepšení symptomů ADHD byl patrný trend ke zlepšení tiků (5, 6). I když riziko rozvoje tiků při léčbě stimulanty látkami nepotvrzují všechny studie, zdá

- se bezpečnější volit u dětí s tikovými poruchami nestimulační preparáty,
- u dětí s ADHD a komorbidními úzkostnými poruchami došlo vedle signifikantní redukce symptomů ADHD také ke zmírnění úzkostné symptomatologie (7),
- podle výsledků polysomnografické, kontrolované studie atomoxetin, na rozdíl od metylfenidátu, méně oddaloval u dětí nástup spánku (8),
- k signifikantnímu zlepšení symptomů ADHD došlo při léčbě atomoxetinem u dětí s hyperaktivitou a poruchami autistického spektra (9),
- Sumner a Schul (10) popsali po atomoxetinu v „off label“ indikaci v kontrolované studii s placebem signifikantní zlepšení noční enurezy u dětí.

Vzhledem k anorektickému účinku stimulantů by měl být atomoxetin preferován u dětí, které trpí nechutenstvím, mají v anamnéze problémy s jídlem a nekonzumují přiměřený počet kalorií vzhledem k normálnímu růstu.

Pokud nelze spolehlivě zajistit opakované užití Ritalinu během dne (včetně úschovy) nebo pokud se v průběhu léčby Ritalinem objeví podezření na zneužívání látky pacientem (případně rodinnými příslušníky, nebo „kšeftování“ s tabletami s kamarády), je rovněž bezpečnější volbou atomoxetin.

Postup převodu ze stimulancia na atomoxetin v otevřené studii

Metodu převodu ze stimulancií na atomoxetin demonstruje postup následující jednoduché, otevřené studie: Quintana, et al (11) hodnotili tolerabilitu a změny symptomů ADHD u 62 pacientů ve věku 6–17 let, kteří původně užívali stimulancium (48 % metylfenidát nebo 52 % amfetamin) a potom byli převedeni na léčbu atomoxetinem. Na původní stimulancium měli nedostatečnou nebo jen částečnou reakci, avšak jiný druh léčby pro ně nebyl do té doby dostupný. V následující převáděcí fázi pacienti užívali 1 týden původní stimulancium v plné dávce společně s atomoxetinem v dávce 0,5 mg/kg/den a další týden poloviční dávku stimulancia společně s atomoxetinem v dávce 1,2 mg/kg/den. V dalších 5 týdnech pacienti užívali pouze atomoxetin v dávce 1,2 mg/kg/den a současně byly hodnoceny změny symptomů ADHD (Rating scale version IV).

Signifikantní zlepšení symptomů ADHD bylo patrné již během převáděcí fáze. Na konci studie 68 % rodičů pacientů v dotazníku uvádělo vyšší míru spokojenosti s léčbou atomoxetinem ve srovnání s původní terapií. Z nežádoucích účinků se objevilo mírné, avšak signifikantní zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku, které bylo patrné již během převáděcí fáze a v 8. týdnu léčby, kdy pacienti užívali atomoxetin v dávce 1,2 mg/kg/den. Protože zvýšení tlaku a pulzu může být také přítomné u pacientů užívajících stimulancia, je nutné monitorovat tyto hodnoty ještě před začátkem převádění na atomoxetin, pak během celé převáděcí fáze a nadále při léčbě atomoxetinem. Jeden pacient ukončil léčbu během převáděcí fáze, vzhledem k výskytu únavy jako nežádoucího účinku.

Metody převodu z léčby stimulanciem na léčbu atomoxetinem

Pacienti mohou být převedeni ze stimulancia na atomoxetin buď zkříženou formou (postupným snižováním dávky stimulancia se současným zvyšováním dávky atomoxetinu), nebo náhlým přerušením původní medikace s následným nasazením atomoxetinu. Vhodnost každého způsobu změny medikace je nutné posoudit individuálně, s přihlédnutím ke klinickému obrazu poruchy (12).

1. metoda

Náhlé ukončení léčby stimulanciem a nasazení atomoxetinu další den, případně po delší vymývací pauze.

Schéma 1. Metoda převodu ze stimulancií na atomoxetin v otevřené studii u dětí a adolescentů s ADHD (11)

	1. týden	2. týden	3–8 týden
Pouze stimulans	Stimulans +0,5 mg/kg/den STRATTERA	½ stimulans +1,2 mg/kg/den STRATTERA	Pouze STRATTERA

Od 3. týdne pacienti užívali pouze atomoxetin v dávce 1,2 mg/kg/den.

Tato metoda může být použita, pokud má pacient méně závažné symptomy ADHD, případně lze využít „lékové prázdniny“.

Náhlé vysazení stimulancií však může být spojeno s rekurencí symptomů ADHD a syndromem z vysazení. Je známo, že rebound symptomů ADHD se objevuje po abruptivním vysazení stimulancií, zatímco nejsou údaje o této komplikaci při přerušení léčby atomoxetinem.

2. metoda

Nasazení atomoxetinu při současném ponechání stimulancia a titrace atomoxetinu k doporučené dávce. Potom vysazení stimulancia, buď náhle, nebo postupná redukce dávky.

Vhodnost použití: umožňuje optimální kontrolu symptomů ADHD, znamená relativně vyšší zátěž v období současně podávaných preparátů.

3. zkřížená metoda

Nasazení atomoxetinu k užívanému stimulanci. Postupné zvyšování dávek atomoxetinu při současně redukci dávek stimulancia.

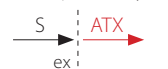
Vhodnost použití: umožňuje optimální kontrolu symptomů ADHD a zatěžuje organismus méně než předchozí metoda.

Použití atomoxetinu a stimulancia v kombinaci

I když je dostatek důkazů o účinku a snášenlivosti samotných stimulancií a samotného atomoxetinu, méně je známo o výsledném efektu jejich vzájemné interakce, když jsou podávány současně.

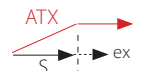
Některé důkazy potvrzují, že krátkodobá, současná léčba metylfenidátem a atomoxetinem může být dobře snášena – jako je tomu během zkřížené fáze. Samostatná léčba metylfenidátem i atomoxetinem je spojena s kardiovaskulárním efektem, včetně zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence. Tato hemodynamická reakce byla hodnocena v randomizované, dvojité slepé, kontrolované, třífázové studii s placebem (13). Dvanáct dospělých, zdravých osob užívalo metylfenidát (60 mg/den), placebo a atomoxetin (60 mg 2× denně) v jedné ze tří 5denních period

Schéma 2. Metody převedení pacientů ze stimulancií na atomoxetin

Metoda	Vhodnost použití
Stop stimulancia: nasazení ATX další den, případně po delší vymývací pauze.	Pacient má méně závažné symptomy ADHD event. má „lékové prázdniny“. 

ATX – atomoxetin, S – stimulans

Schéma 3. Metody převedení pacientů ze stimulancií na atomoxetin

Metoda	Vhodnost použití
- Postupná metoda - Nasazení ATX a jeho titrace k doporučené dávce, potom vysazení stimulancia, buď náhle, nebo postupná redukce dávky.	Vhodné pro optimální kontrolu symptomů ADHD. 

ATX – atomoxetin, S – stimulans

Schéma 4. Metody převedení pacientů ze stimulancií na atomoxetin

Metoda	Vhodnost použití
Zkřížená metoda: nasazení ATX při současném ponechání stimulancia. Postupná redukce dávek stimulancia a postupné zvyšování dávek atomoxetinu.	Vhodné pro optimální kontrolu symptomů ADHD. 

ATX – atomoxetin, S – stimulans

v randomizovaném výběru. Ve 3., 4. a 5. dnu v každé periodě také užívali jeden ze studijních preparátů. Mezi jednotlivými periodami byla zařazena 7–17denní období bez léků. Metylfenidát i atomoxetin užívané samostatně působily 5. den zvýšení krevního tlaku a pulzu, účinek atomoxetinu byl však méně výrazný ve srovnání s metylfenidátem. Kardiovaskulární reakce

u zdravých dospělých při kombinované léčbě metylfenidátem a atomoxetinem byla srovnatelná s reakcí při administraci samotného metylfenidátu. Ke třem nejvíce častým nežádoucím účinkům při léčbě metylfenidátem i atomoxetinem patřila tachykardie, sucho v ústech a žízeň, které se vyskytovaly s větší frekvencí při léčbě metylfenidátem. Zatím nejsou důkazy o vyšší frekvenci výskytu těchto nežádoucích účinků při kombinované léčbě oběma preparáty. Je však nutné připomenout, že studie byla prováděna u dospělých.

U dětí s ADHD by měla být kombinovaná léčba monitorována se zvýšenou opatrností. Ojedinelé údaje a kazuistická sdělení uvádějí, že kombinace metylfenidátu s atomoxetinem u dětí byla v průběhu 3–5 měsíců dobře snášena a účinná v redukci symptomů ADHD (13, 14).

V pedopsychiatrické praxi je obecně preferována a doporučována monoterapie atomoxetinem, avšak v určitých klinických situacích, při pečlivém monitorování nežádoucích účinků, je možné zvolit racionální, kombinovanou léčbu atomoxetinu se stimulanciem.

Atomoxetin – riziko při přerušení léčby a syndrom z vysazení

V sérii čtyř dlouhodobých, placebem kontrolovaných studií u dětí a dospělých s ADHD byla sledována schopnost atomoxetinu vyvolat po přerušení terapie rekurentní symptomy ADHD (přítomné před léčbou – rebound efekt).

Wernicke, et al (15) publikovali výsledky studie, ve které děti a adolescenti byli vyšetřeni po 9 týdnech léčby atomoxetinem a následně za 1 týden po vysazení atomoxetinu při léčbě placebem. Dospělí byli vyšetřeni po 10 týdnech léčby atomoxetinem a následně za 4 týdny po přerušení léčby. Symptomy ADHD se sice v obou skupinách po vysazení atomoxetinu zhoršily, avšak nedosáhly během relativně krát-

ké doby po vysazení shodné hladiny závažnosti, která byla přítomná před léčbou. Lze soudit, že u pacientů se projevilo spíše postupné zvýraznění symptomatologie než akutní rebound efekt. Během přerušení léčby byla úroveň nežádoucích příznaků z vysazení nízká a nelišila se signifikantně mezi pacienty, u kterých byla abruptivně vysazena léčba, a mezi pacienty, kteří užívali placebo.

Závěr

Podle údajů z literatury z posledních let lze předpokládat, že u non-respondentů na metylfenidát bude léčba atomoxetinem cca u 50 % pacientů úspěšná (12). Přibližně 75 % respondentů na metylfenidát reaguje stejně dobře na atomoxetin. Volba metody převodu z léčby metylfenidátem na léčbu atomoxetinem záleží na úsudku lékaře a měla by být přizpůsobena individuálním potřebám pacienta. Pro většinu pacientů se jeví nejvýhodnější zkřížená metoda, při které se postupně snižuje dávka stimulancia a současně se titruje atomoxetin k doporučené denní dávce.

Schéma 5. Doporučení pro klinickou praxi

Preferovat **zkříženou formu** převádění ze stimulancia na atomoxetin

- menší příznaky z odnětí (stimulancia!)
- menší zátěž dávkami při dočasné kombinaci

Literatura

1. Drtílková I. Kdy volit Stratteru pro léčbu hyperkinetické poruchy/ADHD. Psychiat. pro Praxi 2008; 9(3): 143–146.
2. Malá E, Kučera Z. Atomoxetin. Remedia 2007; 6: 542–550.
3. Hrdlička M. Postavení atomoxetinu v léčbě hyperkinetické poruchy u dětí a adolescentů. Česk. a Slov. Psychiat., 2007; 103(5): 230–239.
4. Kelsey KD, Sumner CR, Casat CD. Once-Daily Atomoxetine Treatment for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Including an Assessment of Evening and Mor-

ning Behavior: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Pediatrics 2004; 114: 1–8.

5. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. Neurology 2005; 65: 1941–1949.

6. Bangs ME, Kurlan R, Linder S, et al. Atomoxetine treatment in children with ADHD and tic disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol 2004 (Suppl. 1): 441.

7. Geller D, Donnelly C, Lopez F, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with ADHD and comorbid anxiety disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46(9): 1119–1127.

8. Sangal RB, Owens J, Allen A. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep on children with ADHD. Program and abstracts of the Associated Professional Sleep Societies 18th Annual Meeting; June 5–10, 2004; Philadelphia, Pennsylvania. Abstract 197.

9. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45(10): 1196–1205.

10. Sumner C, Schuh K, Sutton V, et al. Controlled Study of the Effects of Atomoxetine on Bladder Control in Children With Nocturnal Enuresis Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2006; 16(6): 699–711.

11. Quintana H, Cherlin E, Duesenberg D, et al. Transitioning from methylphenidate or amphetamine to atomoxetine in children and adolescents with ADHD: a preliminary tolerability and efficacy study. Clin Ther 2007; 29(6): 1168–1177.

12. Prasad S, Steer CH. Switching from neurostimulant therapy to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. Pediatr Drugs 2008; 10(1): 39–47.

13. Kelly RP, Yeo KP, Teng CH. Hemodynamic effects of acute administration of atomoxetine and methylphenidate. J Clin Pharmacol 2005; 45(7): 851–855.

14. Nissen S. ADHD drugs and cardiovascular risk. N Engl J Med 2006; 354(14): 1445–1448.

15. Wernicke JF, Adler L, Spencer T, et al. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with ADHD: a prospective, placebo-controlled assessment. J Clin Pharmacol 2004; 24(1): 30–35.

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
idrtilkova@fnbrno.cz

