

v těhotenství, se týkala léčby hypertenze a nebyly v ní zaznamenány žádné vrožené vývojové vady (1).

Kojení

Relativní dávka pro kojence (RID) poskytuje odhad expozice kojenců léčivu. Tato hodnota porovnává dávku, kterou kojenec obdržel prostřednictvím mateřského mléka, s dávkou, kterou obdržela matka. Při hodnotě RID nižší než 10 % se stupeň expozice léčivu v mateřském mléce nepovažuje za klinicky významný.

Methylfenidát se v lidském mléce vylučuje pouze v malém množství, přičemž ve všech případech byla zjištěna hodnota RID < 1 %, a v krvi kojenných dětí většinou nebývá detekován. Amfetaminy přecházejí do mateřského mléka mnohem snadněji než methylfenidát. Dle dostupných zpráv bylo prokázáno, že RID amfetaminů zůstává pod hranicí 10 %, v plazmě kojenců byly zjištěny pouze nízké hladiny amfetaminů. Nebyly zaznamenány žádné negativní dopady na raný vývoj dětí (1).

O bezpečnosti užívání atomoxetinu, guanfacinu a viloxazinu během kojení je málo údajů, proto se jejich užívání během kojení nedoporučuje (1).

Stimulancia

Stimulancia představují základní pilíř farmakoterapie ADHD napříč věkovými kategoriemi. Jedná se o látky s rychlým nástupem účinku, které se v klinické praxi užívají více než 50 let a vykazují robustní efekt na zlepšení pozornosti, snížení impulzivity a hyperaktivity, a tím i zlepšení celkového psychosociálního fungování (34). Jsou účinné až u 80 % pacientů s ADHD (35).

Dlouhodobé užívání stimulancií není spojeno se zvýšeným rizikem zneužívání psychoaktivních látek – naopak snižuje jeho pravděpodobnost u dospívajících i dospělých s ADHD (36).

Stimulancia se dělí na krátkodobě (účinek cca 4 hodiny) a dlouhodobě působící (účinek cca 10–14 hodin). Krátkodobě působící stimulancia mohou vyvolat tzv. rebound efekt – přechodné zhoršení symptomů ADHD po odeznění účinku (37). Proto je vhodnější používat dlouhodobě působící stimulancia, kde jsou rizika rebound efektu minimální. Dlouhodobě působící stimulancia jsou obecně lépe tolerována a predikují delší dobu setrvání v léčbě (4). U pacientů diagnostikovaných až

v dospělosti bývá terapeutická odpověď slabší než u těch, kteří byli léčeni v dětství či adolescenci (38).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální poruchy, jako je snížená chuť k jídlu, bolesti břicha, nauzea a zvracení. Dále se mohou vyskytnout poruchy spánku, bolesti hlavy a kardiovaskulární nežádoucí účinky (zejména tachykardie a hypertenze). Oční nežádoucí účinky mohou zahrnovat rozmazané vidění, dilataci zornic, poruchy akomodace a změny nitroočního tlaku (34).

Methylfenidát

Methylfenidát inhibuje zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu blokádou presynaptických transportérů dopaminu (DAT) a noradrenalinu (NET), čímž zvyšuje jejich extracelulární koncentrace zejména v prefrontální kůře a mezolimbických strukturách (39). Působí rovněž na serotoninergní, opioidní a cholinergní systémy, což může přispívat k zmírnění úzkostných a depresivních symptomů. Tento efekt může přetrvávat i několik měsíců po ukončení léčby (40).

Terapeutické dávky methylfenidátu nejsou schopné aktivovat reward systém CNS a nejsou spojeny s rizikem vzniku závislosti. Avšak dávky výrazně překračující terapeutické rozmezí mohou vyvolat závislost (41). Methylfenidát s krátkodobým účinkem představuje vyšší riziko pro rozvoj závislosti a rebound efektu ve srovnání s dlouhodobě působícími formami.

Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně za 2 hodiny u tablet s okamžitým uvolňováním, nebo za 5 hodin u tablet s prodlouženým uvolňováním. Současná konzumace stravy zvyšuje expozici, ale urychluje absorpci. Lék se metabolizuje na kyselinu ritalinovou, která je farmakologicky neaktivní a vylučuje se převážně močí (41).

Kombinace methylfenidátu s inhibitory monoaminoxidázy představuje vysoké riziko, protože methylfenidátem indukované zvýšení hladin noradrenalinu a dopaminu může vyvolat hypertenzní krizi. Současné užívání disulfiramu, který inhibuje dopamin-beta-hydroxylázu, je rovněž rizikové, protože může způsobit emoční labilitu a psychotické příznaky (39). Současné užívání methylfenidátu a látek obsahujících kofein (včetně energetických nápojů a volně prodejných přípravků obsahujících pseudoefedrin a fenypropolanolamin) může mít aditivní efekt při užívání spolu s methylfenidátem, což zvyšuje

riziko nežádoucích účinků, proto by tato kombinace měla být pečlivě monitorována (39).

Methylfenidát s prodlouženým uvolňováním je v České republice schválen pro léčbu ADHD u dětí od 6 let a mladistvých a od roku 2022 rovněž i u dospělých. Forma s krátkodobým účinkem je registrována výhradně pro léčbu ADHD u dětí od 6 let a dospívajících.

Amfetaminy

Amfetaminy zvyšují dostupnost dopaminu a noradrenalinu inhibicí jejich zpětného vychytávání prostřednictvím transportérů DAT a NET, kde působí jako kompetitivní inhibitory a pseudosubstráty. Navíc inhibují aktivitu monoaminoxidázy, čímž zpomalují degradaci monoaminů (42).

Při vysokých dávkách amfetaminů dochází k inhibici VMAT2 (vesikulární monoaminový transportér 2), uvolnění dopaminu z vezikul do cytoplazmy a následné reverzi transportu DAT, což vede k masivnímu efluxu dopaminu do synapse. Tyto farmakologické účinky vysokých dávek amfetaminů nejsou spojeny s žádným terapeutickým efektem při léčbě ADHD, nýbrž s mechanismy vedoucími k posilování chování, zvýšené odměně, euforii a riziku vzniku a progresu závislosti (43).

Vysoké dávky amfetaminů (> 30 mg dextroamfetaminu odpovídající 70 mg lisdexamfetaminu) zvyšují riziko psychotických či manických symptomů, což vyžaduje zvýšenou klinickou obezřetnost (44).

Lisdexamfetamin dimesylát (LDX) je farmakologicky neaktivní proléčivo, tvořené spojením d-amfetaminu a L-lysinu. V erytrocytech se po vstřebání enzymaticky štěpí na aktivní d-amfetamin i při nízkém hematokritu. Díky vysoké chemické stabilitě a pomalému uvolňování nevyvolává euforii, a to ani při intranazálním podání a má nízký potenciál zneužití (45).

Biologická dostupnost není ovlivněna potravou, ale dochází k mírnému posunu Tmax (přibližně o 1 hodinu). Účinek přetrvává 1,5–13 hodin u dětí a 2–14 hodin u dospělých. Koncentrace d-amfetaminu v plazmě je úměrná podané dávce LDX a vykazuje nízkou intra-individuální i interindividuální variabilitu. LDX není metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP450) a nepředpokládá se, že by ovlivňoval farmakokinetiku léčiv interagujících s enzymy CYP450 nebo P-glykoproteinem. Podávání LDX