Atomoxetin

MUDr. Daniela Zmeškalová, Ph.D.

Dětská a dorostová psychiatrická ambulance, Psychiatrická klinika, LF UP v Olomouci a FN Olomouc

Atomoxetin je selektivní inhibitor presynaptického zpětného vychytávání noradrenalinu, určený k léčbě ADHD (F90.0) u dětí starších 6 let, dospívajících a dospělých. Vedle zlepšení jádrových příznaků ADHD (nepozornosti, hyperaktivity a impulzivity) je prokázán pozitivní efekt na projevy řady komorbidních poruch a zvýšení kvality života. Nejčastější nežádoucí účinky jsou bolesti hlavy a břicha a nechutenství. Pro možné riziko zhoršení kardiovaskulárních parametrů je doporučena pravidelná monitorace krevního tlaku a srdeční frekvence. Velkou výhodou je perzistence atomoxetinu v CNS, která umožňuje jeho podávání v jedné denní dávce. Terapeutický efekt přetrvává 24 hodin, a tak pokryje nejen příznaky ADHD v době školního vyučování, ale například i během odpoledních studijních či volnočasových aktivit a večerní přípravu na spánek.

Klíčová slova: atomoxetin, hyperkinetická porucha, ADHD.

Atomoxetine

Atomoxetine is a selective norepinephrine-reuptake inhibitor indicated for the management of ADHD (F90.0) in children over six years of age, adolescents and adults. There is positive evidence for effectiveness of atomoxetine on core ADHD symptomatology and various comorbid conditions and quality of life. Commonly reported side effects, especially in the beginning of treatment, include headache, stomachache and decreased appetite. Atomoxetine can affect heart rate and blood pressure; cardiovascular status should be regularly monitored. The persistence of the therapeutic effect of atomoxetine through 24 hours enables once-daily dosing and thus can maintain efficacy in treating the symptoms of ADHD beyond the initial hours of the day spent in school, such as during afternoon study time, leisure activities or preparing for bed.

Key words: atomoxetine, hyperkinetic disorder, ADHD.

Zařazení do skupiny léků

Atomoxetin (Obr. 1) je selektivní inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu. V ATC klasifikaci náleží mezi centrální sympatomimetika a je mu přiřazen kód N06BA09. Z hlediska klasifikace založené na neurověděch (NbN-2)

se řadí do farmakologické domény noradrenalinové, z hlediska módu účinku mezi inhibitory zpětného vychytávání (reuptake inhibitors). V USA byl schválen FDA v roce 2002, v ČR je schválen pro léčbu ADHD od 1. 4. 2007.

noradrenalinu. Noradrenalinový transportér je nespecifický, dokáže tedy vracet zpět do presynaptického neuronu noradrenalin i dopamin. Afinita k dalším noradrenergickým receptorům nebo k ostatním transportérům či receptorům neurotransmiterů je minimální (Tab. 1).

Při blokaci zpětného vychytávání noradrenalinu v prefrontální kůře se tak zvýší množství dostupného dopaminu. Ve studiích na potkaních došlo po podání atomoxetinu k trojnásobnému zvýšení hladin noradrenalinu i dopaminu v prefrontální

Obr. 1. Chemická struktura atomoxetinu

Mechanismus účinku

Atomoxetin je silný inhibitor presynaptického transportéru pro noradrenalin (1). Způsobuje zvýšení hladiny noradrenalinu v mozku cestou blokování nebo zpomalení reabsorpce

Tab. 1. Vazebné konstanty atomoxetinu K_i (nmol/l) (dle 1)

Receptory	NAT	5-HTT	DAT	5-HT	A	B	D1	D2	M1	H
Vazebná konstanta	5	77	1451	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
$K_i < 10$ vysoká, 10–100 střední, 100–1000 mírná, > 10000 nevýznamná										

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Daniela Zmeškalová, Ph.D., daniela.zmeskalova@fnol.cz
Dětská a dorostová psychiatrická ambulance, Psychiatrická klinika, LF UP v Olomouci a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2020; 21(1): 47–50
Článek přijat redakcí: 28. 3. 2020
Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2020

kůře, v oblasti, která je zodpovědná za udržování pozornosti, rozhodování, sebeřízení, paměť, kontrolu pohybů, kontrolu impulzů (1). Na rozdíl od methylfenidátu při podání atomoxetinu nedochází ke zvýšení extracelulární hladiny dopaminu v nucleus accumbens ani ve striatu. Proto pravděpodobně nedochází k rozvoji či zhoršení tikové poruchy a neobjevuje se riziko vzniku závislosti (1).

Farmakokinetika

Atomoxetin se rychle a téměř úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu, dosahuje průměrné maximální pozorované plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně za 1–2 hodiny po podání (u dětí za 1,83 h, u dospělých za 1–1,5 h) (2, 3). Atomoxetin se užívá bez ohledu na jídlo. Přítomnost potravy v gastrointestinálním traktu neovlivní jeho absorpci, ale snižší C_{max} (o 37 % v případě standardní snídaně s vysokým podílem tuku a o 9 % v případě skromnějšího jídla) a prodlouží dobu dosažení maximální koncentrace (t_{max}) o 3 hodiny (4). Po perorálním podání je široce distribuován a výrazně se váže na plazmatické bílkoviny (98 %), zejména na albumin.

Metabolismus, farmakokinetika a absolutní biologická dostupnost atomoxetinu po perorálním podání je ovlivněna polymorfismem CYP450 2D6. Většina jedinců populace kavkazské rasy (65–80 %) patří mezi tzv. rychlé metabolizátory, u nichž jsou léčiva metabolizována předpokládanou rychlostí. Asi 5–10 % kavkazské rasy nemůže metabolizovat CYP450 2D6 substráty a jsou označováni jako pomalí metabolizátoři. Pomalí metabolizátoři mají vyšší plazmatické koncentrace ve srovnání s osobami s normální aktivitou. Absolutní biologická dostupnost je u pomalých metabolizátorů poměrně vysoká 94 %, u rychlých metabolizátorů se projevuje efekt prvního průchodu játry a biologická dostupnost je 63 %.

Průměrný poločas atomoxetinu je u pomalých metabolizátorů asi šestkrát delší (3,6 vs. 21 hod.) a průměrná clearance po perorálním podání je prodloužena asi desetkrát (0,35 vs. 0,03 l/h/kg) oproti rychlým metabolizátorům (5). Atomoxetin se vylučuje primárně jako 4–hydroxyatomoxetin–0–glukuronid, v 80 % moči, méně pak stolicí (17 %), nezměněný jen ve 3 % (4).

Plazmatické hladiny a předávkování

Terapeutické monitorování léčiva pomocí měření koncentrace léčiv v séru nebo plasmě je

Tab. 2. Farmakokinetické parametry atomoxetinu

Distribuční objem (l/kg)	Clearance (l/h/kg)	Biologický poločas (h)	Biologická dostupnost (%)	Maximální sérová koncentrace (h)	Vazba na bílkoviny (%)	Hlavní cesta metabolismu
0,85	0,35–0,03	3,6–21	63–94	1–2	98	CYP2D6

v případě léčby atomoxetinem zařazeno v úrovni 3, tj. užitečné (úrovně jsou 4, v úrovni 1 je monitorování rozhodně doporučeno, v úrovni 4 jen potenciálně užitečné) (6). Terapeutické referenční rozmezí je 200–1000 ng/ml, po 60–90 min po užití dávky 1,2 mg/kg/d. Toxická hladina je > 2000 ng/ml (6). Akutní a chronické předávkování bylo nejčastěji doprovázeno gastrointestinálními symptomy, somnolencí, závratěmi, třesem a abnormálním chováním. Hlášena byla také agitovanost a hyperaktivita. Při léčbě předávkování se doporučuje zajistit volné dýchací cesty, monitorovat srdeční a životní funkce a pozorovat pacienta nejméně 6 hodin (5). Absorpci léku může omezit aktivní uhlí podané do jedné hodiny po užití atomoxetinu. Dialýza se nejeví jako efektivní vzhledem k vysoké vazbě atomoxetinu na bílkoviny.

Indikace

Atomoxetin je indikován pro léčbu poruchy aktivity a pozornosti (hyperkinetické poruchy, ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder) u dětí od 6 let, u dospívajících a dospělých. Medikaci musí nastavit odborník na léčbu ADHD, přičemž diagnózu stanovuje dle kritérií DSM-V nebo vodítek v MKN-10. V případě zahajování medikace atomoxetinem v dospělosti se vyžaduje, aby diagnóza ADHD přetrvávala z dětství. Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP z roku 2018 doporučují dětem s ADHD bez komorbidit nejprve stimulancia (methylfenidát) a až v případě neúčinnosti nebo netolerance navrhnou v druhé volbě atomoxetin (7). V takovém případě je však odpověď na léčbu atomoxetinem nižší než u pacientů bez anamnézy léčby stimulancií (45 % versus 64 %) (8). Atomoxetin je určen jako první volba dětem s ADHD starším 6 let v případě komorbidní poruchy spánku, výrazné anxiety či závažné tikové poruchy, nebo v případě rizika abúzu a závislosti či nesouhlasu s léčbou stimulancií (7). Taktéž u dospělých pacientů s ADHD bez ohledu na komorbiditu je atomoxetin doporučen v první volbě (9).

Vedle léčby ADHD dosahoval atomoxetin v některých studiích efektu také u léčby afektivních poruch (augmentace antidepresivní medikace

u farmakorezistentní deprese, dále u komorbidní deprese při ADHD), poruch příjmu potravy (obezita u žen, záchvatovitě přejídání), poruchy exekutivních funkcí u Parkinsonovy nemoci a v případě léčby závislosti na stimulantech (10, 11).

Účinnost

Atomoxetin při užívání 1x denně ráno prokázal terapeutický efekt po dobu celého 24hodinového denního cyklu (12). Akutní účinnost atomoxetinu v léčbě ADHD u dětí a dospívajících (6–18 let) byla prokázána v placebem kontrolovaných studiích v délce 6–18 týdnů, s velikostí účinku 0,6–1,3 vůči placebu (13). Atomoxetin vykazuje dobrý efekt jak na jádrové příznaky ADHD, tak na komorbidní poruchy. U dětí a dospívajících zlepšuje vedle projevů ADHD také komorbidní opoziční vzdorovitě chování či poruchy chování, depresi, poruchy řeči, poruchy spánku, tikovou poruchu a Tourettův syndrom (14). V případě jiných komorbidit dochází ke zlepšení ADHD a nezhoršování projevů komorbidní poruchy (anxiety, bipolární afektivní poruchy, poruchy autistického spektra). Účinnost léčby na jádrové příznaky ADHD u dospělých dosahovala slabších výsledků (velikost efektu 0,31–0,57), přičemž většinou s délkou užívání medikace efekt nadále narůstal (15). Užívání atomoxetinu u dospělých vedle zmírnění projevů ADHD mělo pozitivní efekt na komorbidní úzkostné poruchy. Výzkumy taktéž potvrzují zlepšení kvality života při léčbě atomoxetinem u dětí i dospělých s ADHD (16). Odpověď na léčbu atomoxetinem sice mohou pacienti zaregistrovat již týden po zahájení léčby, ale plného účinku se dosahuje až výrazně později (medián 3,7 týdnů), přičemž terapeutický účinek v průběhu 52 týdnů od zahájení léčby nadále roste (17).

Metaanalýza 133 studií u 14 346 dětí a 10 296 dospělých s ADHD porovnává při 12týdenním sledování účinnost atomoxetinu a methylfenidátu, kde u dětí a adolescentů vykazuje atomoxetin nižší účinnost než methylfenidát, a u dospělých pacientů stejnou účinnost jako methylfenidát (18). Atomoxetin je tolerován se stejnou snášenlivostí jako methylfenidát ve všech věkových kategoriích a oba preparáty mají horší snášenlivost než placebo jen ve skupině dospělých.

Kontraindikace

Léčba atomoxetinem je kontraindikována při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli složku přípravku, která se může projevit např. kopřivkou, angioedémem nebo anafylaxií (5). Atomoxetin není doporučen v případě závažné kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární poruchy (těžká hypertenze, srdeční selhání, arteriální okluzivní choroba, angina pectoris, hemodynamicky významná vrozená srdeční porucha, kardiomyopatie, infarkt myokardu, potenciálně život ohrožující arytmie, poruchy způsobené dysfunkcí iontových kanálů, aneurysma, cévní mozková příhoda), glaukomu s uzavřeným úhlem, a feochromocytomem v anamnéze. Mezi užíváním atomoxetinu a IMAO musí být dodržen 2týdenní odstup, nelze užívat současně.

Nežádoucí účinky

Atomoxetin je zpravidla dobře snášen. Nejčastěji popisované nežádoucí účinky jsou z oblasti gastrointestinální, neurologické a psychiatrické (Tab. 3).

Nejčastější nežádoucí účinky u dětí a dospívajících bývají velmi často jen přechodné a jen zřídka vedou k vysazení léku – 0,1 % pro bolesti hlavy a 0,2 % pro bolest břicha. Snížená chuť k jídlu vedla u některých pacientů v počátku léčby ke zpomalení růstu hmotnosti i tělesné výšky, ale při dlouhodobé léčbě atomoxetinem se postupně hodnoty tělesné hmotnosti i výšky navrátili k průměrným odpovídajícím hodnotám. Nausea, zvracení a somnolence byly taktéž jen přechodné a k vysazení léku vedly u méně než 0,5 % pacientů. Atomoxetin může klinicky nevýznamně zvýšit srdeční tep (průměrně < 10 úderů/min) a krevní tlak (průměrně < 5 mm Hg). Výraznější změny tepové frekvence (> 20 úderů/min) a krevního tlaku (> 15–20 mm Hg) byly zjištěny u 8–12 % dětí a dospívajících, přičemž tyto změny při dlouhodobém užívání atomoxetinu přetrvávaly nebo progredovaly u 15–26 % dětí (dle 5, 16). V porovnání s methylfenidátem se při medikaci atomoxetinem vyskytují častěji zvýšený systolický krevní tlak a tepová frekvence (19). Rozsáhlá metaanalýza hodnotící studie s celkovým počtem 46 107 pacientů se zabývala změnami v kardiovaskulárních funkcích při užívání atomoxetinu, methylfenidátu a placebo u dětí a dospívajících. Při porovnání hodnot systolického krevního tlaku a tepové frekvence před zahájením medikace a při užívání

medikace vedl atomoxetin k častějšímu zhoršení těchto hodnot oproti methylfenidátu. Závažné kardiální nežádoucí účinky (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání) však nebyly oproti placebo u dětí a dospívajících pozorovány (19, 20). Z tohoto důvodu jsou však nezbytná opatření před nasazením a pravidelné sledování kardiovaskulárních funkcí.

Většina nejčastěji popisovaných nežádoucích účinků u dospělých byla mírná nebo středně závažná. Mezi závažné nežádoucí účinky patřila nejčastěji nauzea, nespavost, únava a bolest hlavy. Další hlášené nežádoucí účinky jsou obstrukce, třes, erektilní dysfunkce, potíže s retencí moči nebo opožděný začátek močení, somnolence, bolesti břicha, dráždivost.

Výraznější změny tepové frekvence (> 20 úderů/min) a krevního tlaku (> 15–20 mm Hg) byly zjištěny u 6–10 % dospělých, přičemž tyto změny při dlouhodobém užívání atomoxetinu přetrvávaly nebo progredovaly u 27–32 % dospělých (5).

Děti s ADHD mají ve srovnání s všeobecnou populací zvýšené riziko výskytu nově vzniklých epileptických záchvatů bez ohledu na typ medikace. Atomoxetin i methylfenidát mohou vést k vyšší četnosti epileptických záchvatů a je vhodné je tedy podávat se zvýšenou opatrností u pacientů se záchvaty v anamnéze. Nedávný review poukazuje na nižší účinnost methylfenidátu i atomoxetinu na projevy ADHD u pacientů s ADHD a komorbidní epilepsií oproti pacientům bez komorbidit (21). Riziko zvýšení frekvence záchvatů se zdá být minimální v případě obou typů medikace, nicméně toto review poukazuje na omezené studie.

Užívání atomoxetinu v období těhotenství či kojení není doporučováno vzhledem k omezeným klinickým údajům. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky při podávání atomoxetinu v těhotenství. Bylo popsáno vylučování atomoxetinu do mléka potkanů.

Dávkování

Atomoxetin se k léčbě ADHD podává v jedné denní dávce ráno bez ohledu na jídlo (5). Pacienti s neuspokojivou klinickou odpovědí (z důvodu účinnosti či snášenlivosti – např. nauzea či somnolence) mohou profitovat z užívání 2× denně v rovnoměrně rozdělených dávkách ráno a časně navečer. Dávka se stanovuje podle hmotnosti. U dětí starších 6 let a adolescentů do 70 kg se doporučuje začít dávkou 0,5 mg/kg/den. Titrace začíná nejdříve po 7 dnech na úvodní dávce, závisí na klinické odpovědi a snášenlivosti a doporučená udržovací dávka je přibližně 1,2 mg/kg/den. Při malém efektu může být dávka dále navýšena na nejvyšší doporučenou bezpečnou dávku 1,8 mg/kg/den. Posouzení efektu a snášenlivosti je doporučeno 6 týdnů po nasazení medikace (7).

U dospělých a adolescentů nad 70 kg tělesné hmotnosti se zahajuje dávkou 40 mg/den (5). Po minimálně 7 dnech na úvodní dávce se začíná titrovat podle klinické odpovědi a snášenlivosti. Doporučená udržovací dávka je 80–100 mg. Bezpečnost jednotlivých dávek nad 120 mg nebo celkově nad 150 mg denně nebyla hodnocena. Posouzení efektu, snášenlivosti a monitorace krevního tlaku a srdeční frekvence jsou doporučeny 4 týdny po nasazení medikace (9).

Pacienti se středně těžkou jaterní insuficiencí (Child-Pughova třída B) by měli snížit úvodní i cílovou dávku na polovinu, v případě těžké insuficience jater (Child-Pughova třída C) na čtvrtinu.

Atomoxetin může být podáván pacientům v konečném stadiu onemocnění ledvin v normálním dávkovacím režimu. Nicméně tito pacienti jsou ohroženi exacerbací hypertenze.

Pomalí metabolizátoři se setkávají s vyšším rizikem nežádoucích účinků. Nastavování dávky se u nich upravuje a začíná se se zvyklou úvodní dávkou (u dětí 0,5 mg/kg/den, u dospělých a adolescentů nad 70 kg tělesné hmotnosti 40 mg/den), ale navyšuje se až tehdy, pokud během 4 týdnů

Tab. 3. Nejčastější nežádoucí účinky atomoxetinu u dětí a dospělých (dle 5, 16)

Děti a dospívající		Dospělí (n = 1697)	
Nežádoucí účinky	%	Nežádoucí účinky	%
Zvýšení srdeční frekvence a/nebo krevního tlaku	8–12	Zvýšení srdeční frekvence a/nebo krevního tlaku	6–10
Bolest hlavy	19	Bolest hlavy	16
Snížená chuť k jídlu	16	Snížená chuť k jídlu	16
Nauzea	10	Nauzea	26
Zvracení	11	Sucho v ústech	20
Somnolence	11	Nespavost	15
Bolest břicha	18	Únava	10

nedojde k zmírnění symptomů a je-li úvodní dávka dobře tolerována (do dávky 1,2 mg/kg/den u dětí, do dávky 80 mg/den u dospělých a adolescentů nad 70 kg tělesné hmotnosti).

Plný efekt léčby bývá pozorován v prvních 4–6 týdnech, i když zlepšení bývá často patrné již během titrace. Účinek atomoxetinu se může objevit až 10–12 týdnů od zahájení léčby, přičemž odpověď na léčbu během prvních 4 týdnů dovede předpovědět reakci v 6.–9. týdnu (13).

Doporučená délka léčby atomoxetinem není jednoznačná. Longitudinální výzkumy potvrdily přetrvávání symptomů ADHD u většiny pacientů do dospělého věku, ač se mohou symptomy modifikovat. Typický bývá spontánní ústup hyperaktivity a významnější narušení fungování pak častěji plyne z nepozornosti či impulzivity. Léčba atomoxetinem tedy nemusí být časově omezená, ale při dlouhodobějším užívání (déle než rok) je vhodné pravidelné zhodnocení efektu a potřeby terapie. Ukončení léčby nebývá doprovázené výraznými příznaky z vysazení. Nicméně je vhodné přípravek vysazovat postupně, v případě signifikantních nežádoucích účinků lze vysadit najednou (5).

Případný převod medikace z methylfenidátu na atomoxetin se odvíjí od klinického obrazu poruchy přísně individuálně – buď zkříženou formou s postupným snižováním dávky stimulancia a současným navyšováním dávky atomoxetinu, nebo náhlým přerušením původní medikace a následným titrováním atomoxetinu (8).

Opatření před zahájením léčby a v průběhu

Před nasazením medikace je nutné pečlivě zhodnotit anamnézu se zaměřením na eventuelní přítomnost kardiovaskulárního one-

mocnění. Nález naznačující předchozí nebo současné onemocnění je nutné dále vyšetřit specialistou. Hodnoty krevního pulzu a tlaku by měly být zaznamenány před zahájením léčby, po každé úpravě dávky a nejméně každých 6 měsíců, aby se odhalilo případné klinicky významné zvýšení. U pediatrických pacientů je doporučeno zaznamenávání hodnot do percentilového grafu. U dospělých by měly být dodrženy současně doporučené postupy léčby hypertenze.

Interakce

Atomoxetin se nesmí používat s IMAO (moklobemid) (5). Silní inhibitoři CYP450 2D6 (fluoxetin, paroxetin, bupropion, duloxetin, chinidin) zvyšují plazmatické koncentrace atomoxetinu až čtyřnásobně, tedy je nezbytná pomalejší titrace a nižší cílová dávka atomoxetinu. Atomoxetin může potencovat účinek beta 2 agonistů (salbutamol) na kardiovaskulární systém, a tedy může být ke zvážení úprava dávky atomoxetinu nebo beta 2 agonistů. Riziko prodloužení QT intervalu se zvyšuje při užívání atomoxetinu a léků prodlužujících QT interval (antipsychotika, antiarytmika třídy Ia a III, moxifloxacin, erythromycin, methadon, tricyklická antidepresiva, lithium), léků způsobujících nerovnováhu elektrolytů (thiazidová diuretika) a přípravků inhibujících CYP2D6. Epileptické záchvaty mohou být eventuelním rizikem při podávání atomoxetinu, u pacientů užívajících léky, které snižují křečový práh (tricyklická antidepresiva, SSRI, antipsychotika, bupropion, tramadol) nebo se záchvaty v anamnéze, je tedy vhodná zvýšená opatrnost. Lze očekávat aditivní nebo synergické účinky při současném

užívání léků ovlivňujících noradrenalin (imipramin, venlafaxin, mirtazapin, pseudoefedrin).

Závěr

Atomoxetin je nestimulující psychofarmakum v ČR schválené k léčbě projevů hyperkinetické poruchy (ADHD) u dětí starších 6 let, dospívajících a dospělých jako součást komplexního léčebného programu. Ovlivněním zpětnovazebních mechanismů postupně zvyšuje hladiny noradrenalinu a dopaminu v prefrontální kůře. Nezvyšuje hladiny neurotransmiterů v nucleus accumbens či ve striatu, proto nejspíš nedochází k zhoršení tikové poruchy ani rizika vzniku závislosti. Je lékem první volby u dospělých s ADHD a u dětí s ADHD a komorbiditami; v případě dětí s ADHD bez komorbidit je lékem druhé volby po stimulancích. V porovnání s methylfenidátem dosahuje nižší účinnosti a stejnou snášenlivost. Atomoxetin se užívá v jedné dávce ráno, bez ohledu na jídlo, a jeho účinek přetrvává 24 hodin. Určitou nevýhodou může být opožděný nástup účinku. Dávka se titruje v průběhu několika týdnů – u dětí dle hmotnosti od úvodní dávky 0,5 mg/kg/den do cílové 1,2 mg/kg/den, u dospělých od 40 mg/den do cílové 80–100 mg/den. Atomoxetin je obvykle dobře tolerován, nežádoucí účinky závisí na dávce a jsou zpravidla přechodné; nejčastěji se vyskytují bolesti hlavy či břicha, nauzea, snížená chuť k jídlu, poruchy spánku. Pro možné riziko zhoršení kardiovaskulárních parametrů je doporučena pravidelná monitorace krevního tlaku a srdeční frekvence. Atomoxetin je bezpečné nestimulující psychofarmakum účinné pro léčbu dětí a dospělých nejen s nekomplikovanou formou ADHD, ale i v případě komorbidit a specifických problémů.

LITERATURA

1. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(5): 699–711.
2. Witcher JW, Long A, Smith B et al. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003; 13: 53–63.
3. Farid NA, Bergstrom RF, Ziege EA et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of atomoxetine in normal subjects. *J Clin Pharmacol*. 1985; 25: 296–301.
4. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical Pharmacokinetics of Atomoxetine. *Clin Pharmacokinet*, 2005; 44(6): 571–590.
5. Strattera, atomoxetine (summary of product characteristics). [cited 2020 Feb 1]. Available from <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14482>.
6. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus

- Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(01/02): 9–62.
7. Ptáček R, Goetz M. Hyperkinetické poruchy (ADHD) u dětí in *Doporučené postupy psychiatrické péče* 2018. [cited 2020 Feb 1]. <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f9-adhd/adhd-deti>.
8. Prasad S, Steer C. Switching from neurostimulant therapy to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Drugs*, 2008; 10: 39–47.
9. Ptáček R, Goetz M, Mohr P. Hyperkinetická porucha u dospělých in *Doporučené postupy psychiatrické péče* 2018. [cited 2020 Feb 1]. Available from <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f9-adhd/adhd-dospeli>.
10. Schottenfeld RS, Chawarski MC, Sofuoglu M, et al. Atomoxetine for amphetamine-type stimulant dependence during buprenorphine treatment: A randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2018; 186: 130–137.
11. Dadashova R, Silverstone PH. Off-label use of atomoxetine in adults: is it safe? *Ment Illn*. 2012; 4(2): e19.
12. Wehmeier PM, Schacht A, Wolff C, et al. Neuropsychological outcomes across the day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine: results from a placebo controlled study using a computer-based continuous performance test combined with an infrared motion-tracking device. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011; 21(5): 433–444.
13. Savill NC, Buitelaar JK, Anand E, et al. The Efficacy of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Clinical Research. *CNS Drugs*. 2015; 29(2): 131–151.
14. Clemow DB, Bushe C, Mancini M, et al. A review of the efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adult patients with common comorbidities. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13: 357–371

INZERCE

15. Asherson P, Bushe C, Saylor K, et al. Efficacy of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: an integrated analysis of the complete database of multicenter placebo-controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2014; 28(9): 837–846.
16. Walker DJ, Mason O, Clemow DB, et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgrad Med*, 2015; 127(7): 686–701.
17. Childress AC. A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 12: 27–39.
18. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5(9): 727–738.
19. Liang EF, Lim SZ, Tam WW, et al. The Effect of Methylphenidate and Atomoxetine on Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Young People and Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(8): E1789
20. Houghton R, de Vries F, Loss G. Psychostimulants/Atomoxetine and Serious Cardiovascular Events in Children with ADHD or Autism Spectrum Disorder. *CNS Drugs*. 2020; 34(1): 93–101.
21. Williams AE, Giust JM, Kronenberger WG, et al. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 287–296.