

Léčba insomnie u dětí s ADHD

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN Brno a LF MU v Brně

Behaviorální intervence by měly být považovány za první linii léčby nespavosti, i když jsou nutné další důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) k potvrzení jejich účinnosti u ADHD. Randomizované, kontrolované studie podporují užití melatoninu, který redukuje spánkovou latenci, jako farmakologickou léčbu insomnie u ADHD. Důkazy pro účinnost jiných léků jsou více limitované.

Klíčová slova: ADHD, děti, insomnie, léčba, melatonin.

Treatment of insomnia in children with ADHD

Summary. Behavioral interventions should be considered as first-line treatment of insomnia, although further evidence from randomized controlled trials (RCTs) is needed to prove efficacy in ADHD. Among pharmacological treatments RCTs support the use of melatonin to reduce sleep-onset delay in ADHD. There is more limited evidence for efficacy other medications.

Key words: ADHD, children, insomnia, treatment, melatonin.

Psychiatr. praxi 2014; 15(3): 103–105

Úvod

Studie u dětí s ADHD opakovaně potvrdily významně vyšší výskyt různých druhů poruch spánku v této populaci. V manuálu DSM-III byl neklidný spánek dokonce jedním z diagnostických kritérií dětské hyperaktivity. V praxi jsou časté stížnosti rodičů dětí s ADHD na „potíže s usnutím“, na problémy s ranním probuzením nebo na denní ospalost.

Owens (1) upozorňuje, že vztah mezi ADHD a poruchami spánku může mít více příčin, například psychostimulancia používaná pro léčbu ADHD mohou sama o sobě narušovat spánek u některých pacientů. Dysregulace spánku a vigility u ADHD může úzce souviset s dysfunkcí anatomicky blízkých systémových center CNS, které regulují bdění a spánek, a těmi, které regulují pozornost. Dopaminergní systém, jehož dysfunkce hraje významnou roli v etiopatogenezi ADHD, se v prefrontálním kortexu (PFC) podílí také na regulaci bdělosti, spánku a exekutivních funkcí. Dlouhodobá spánková deprivace narušuje kognitivní funkce a chování, a vytváří tak klinický obraz podobný ADHD, s projevy behaviorální desinhibice, poruchou pracovní paměti a pozornosti (2, 3).

Někteří autoři předpokládají u ADHD existenci primární cirkadiánní poruchy, která zahrnuje alteraci sekrece melatoninu s následným narušením reakce na světelné stimuly. Zpoždění sekrece melatoninu může souviset s opožděnou dobou uléhání k spánku a usnutím, ranní ospalostí a obtížemi se vstáváním. Golan et al. (4) upozorňují na snížený arousal u ADHD během dne s hyperaktivitou, kterou vysvětlují jako kompenzační mechanismus (adaptivní chování) k překonání ospalosti.

V české literatuře se poruchami spánku u dětí opakovaně zabývala Příhodová

(6) a Nevšímalová (7) v polysomnografických a klinických studiích. Příhodová uvádí, že různé druhy poruch spánku byly přítomny až u 81 % dětí s ADHD. Riziko výskytu poruch spánku u ADHD zvyšuje přítomnost komorbidních úzkostných poruch, u kterých se vyskytují rovněž problémy se spánkem až v 50–85 % případů (8).

Doporučený postup léčby insomnie u ADHD

Multidisciplinární skupina expertů pro pediatriickou spánkovou medicínu (9) sumarizovala od r. 2010 výsledky originálních prací cílených na poruchy spánku u ADHD a v roce 2013 publikovala doporučený postup léčby poruch spánku v této populaci:

Před zahájením léčby by měly být kladeny dotazy na kvalitu spánku dítěte: na problémy při usínání (doba ulehnutí, délka usínání), zvýšenou denní spavost (usínání během dne, odpolední spánek, obtížné ranní probouzení), noční probouzení a jejich příčinu, abnormní noční stavy (noční děsy, náměsíčnost, pomočování, skřípání zubů), pravidelnost a délku spánku a dýchání ve spánku (chrápání, apnoe).

První volbou léčby jsou behaviorální intervence. Je nutná edukace rodičů/pacienta, doporučit dítěti pravidelný cyklus bdění a spánku, vysvětlit vhodné a nevhodné aktivity při ukládání na lůžko (vliv TV, světla, omezit emoční a kognitivní stimuly, vhodně načasovat jídlo a pití, vhodné prostředí, teplota, uspávací rituály...). U ADHD byly provedeny dvě RCT, které prokázaly, že po úpravě spánkové hygieny došlo ke zlepšení až u 80 % pacientů. Pokud je behaviorální strategie neúčinná, je doporučena farmakologická léčba.

Pokud dítě užívá stimulancia, je doporučováno snížení celkové dávky. Pokud je podezření na večerní rebound efekt, je vhodné rozložením dílčích dávek zajistit přetrvávání účinku do večerních hodin nebo použít preparát s prodlouženým účinkem. Alternativním doporučeným postupem je požití k léčbě nestimulační preparát – atomoxetin.

Pokud problémy se spánkem přetrvávají, autoři doporučují připojit další off label medikaci, klonidin (který v ČR není k dispozici) nebo melatonin, který zkracuje dobu usínání a zlepšuje jeho kvalitu. V nedávné RCT studii výsledky prokázaly, že melatonin u dětí s ADHD, léčených metylfenidátem, v dávkách 3–6 mg signifikantně snížil délku spánkové latence (10). Ve vyšší dávce (3 až 5 mg) může potencovat paradoxní (REM) spánek a snižovat zastoupení hlubokých stadií NREM. Metabolismus je zprostředkovan hlavně enzymy CYP1A. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří bolesti hlavy, nazofaryngitida, bolesti zad a artralgie.

Nevšímalová (11) upozorňuje, že dlouhodobé užívání melatoninu, zvláště u dětí, může ovlivňovat sekreci růstového hormonu, vylučovaného převážně v nejhlubších stadiích NREM spánku, a může tak ovlivnit jejich růstový vývoj. Přes toto riziko je melatonin v současnosti využíván i v dětské praxi, zvláště u některých chromozomálních odchylek, u neurometabolických onemocnění, či neurodegenerativních chorob. Je používán i u poruch pozornosti s hyperaktivitou (ADHD syndrom) nebo u spektra autistických dětí s poruchami spánku. Obecně však platí zásada, že indikace podávání melatoninu v dětském věku by měla být vždy zvážena a omezena.

Autoři doporučených postupů insomnie u dětské ADHD se zabývají také účinností dalších

psychofarmak, které byly zkoušeny v této indikaci: klonidin prokázal pozitivní efekt ve dvou otevřených studiích, zolpidem byl zkoušen s negativním výsledkem v jedné RCT (uváděn často neklid a cefalea), mirtazapin byl použit jen empiricky v nízkých dávkách s pozitivním efektem, trazodon byl rovněž zkoušen bez studií, někdy byl účinný, ale s přetrvávající sedací během dne. Také některá antipsychotika a antihistaminika jsou pro sedativní účinek užívána v běžné praxi, ale chybí důkazy o jejich účinnosti ve spánkových studiích (9).

Metylfenidát nebo atomoxetin?

Nespavost po léčbě MPH (metylfenidátem) je uváděna mezi velmi častými nežádoucími účinky. Výsledky studií, které se zabývaly vlivem metylfenidátu na spánek u dětí s ADHD, nejsou však zcela konzistentní. I když v některých studiích nebyl rušivý vliv na spánek pozorován (12), více autorů popisuje po stimulacích prodloužené usínání a redukci celkové doby spánku (13, 14). Sangal (13) v polysomnografické studii srovnával vliv metylfenidátu a atomoxetinu na spánek u dětí s ADHD. Po atomoxetinu bylo přítomno méně obtíží při ukládání ke spánku, kratší doba nástupu spánku, delší doba spánku a méně problémů při vstávání ráno. Avšak menší procento REM, více probuzení a delší doba potřebná k tomu znovu usnout.

Stein (15) uvádí, že existují určité prediktivní faktory, zda se po nasazení stimulancia u dítěte objeví problémy se spánkem. Vulnerabilnější k těmto nežádoucím účinkům jsou děti, které měly již před nasazením medikace problémy se spánkem, děti mladšího věku a děti s komorbidními poruchami, které jsou často spojeny s poruchami spánku (úzkostné poruchy, deprese). Mimo to existuje individuální variabilita v reakci na dávku stimulancia i variabilita ve vnímavosti na rebound efekt po poklesu jeho hladiny. Odpolední nebo večerní dávky MPH mohou negativně ovlivnit kvalitu spánku, avšak poddávkování, které nedostatečně tlumí symptomy ADHD, rovněž negativně ovlivňuje spánek, pokud je insomnie součástí komplexního klinického obrazu ADHD. Na druhé straně, závažné poruchy spánku mohou bránit dosažení optimálních dávek MPH potřebných pro dosažení klinického efektu.

Uvedené výsledky studií a názory expertů napovídají, že léčba metylfenidátem může být u části dětí s ADHD spojena s rizikem zhoršení kvality spánku a následná, dlouhodobá spánková deprivace může zpětně akcentovat symptomatologii ADHD. Vhodnější volbou (zejména

u „rizikových“ pacientů) je léčba nestimulačním preparátem atomoxetinem, který méně narušuje dobu nástupu i délku spánku a mezi jeho častými vedlejšími účinky ($\geq 1/10$) je naopak uváděna somnolence.

Pokud jsou však symptomy ADHD u dítěte léčeného metylfenidátem dlouhodobě a úspěšně tlumeny, není převod na atomoxetin bezpodmínečně nutný a je možné problémy se spánkem řešit přídatnou medikací.

Pokud je u dětí s ADHD a nespavostí navíc přítomna úzkostná symptomatologie (20–30 % dětí s ADHD má komorbidní úzkostnou poruchu) má volba atomoxetinu oporu v současných vodítkách léčby, která jej doporučují jako lék první volby u ADHD s komorbidní úzkostí, tiky nebo závislostmi (16). V klinické, 12týdenní studii u 176 dětí a adolescentů byl popsán vedle signifikantního vysokého efektu atomoxetinu na symptomy ADHD ($p < 0,001$) také signifikantní efekt na symptomy anxiety ($p < 0,01$) (17). Někteří autoři uvádějí, že přítomnost anxiety u ADHD znamená predikci nižšího efektu MPH v kognitivní oblasti a zhoršení globálního skóre pozornosti (18, 19).

Kombinace preparátů při léčbě insomnie u ADHD

Při léčbě atomoxetinem i metylfenidátem je doporučována opatrnost při kombinaci s léky zvyšujícími krevní tlak, tep nebo ovlivňujícími QT interval a snižujícími křečový práh. Kombinaci těchto preparátů nelze doporučit pro pacienty s kardiovaskulárním onemocněním nebo rodinnou anamnézou prodlouženého QT intervalu, bradykardií a epilepsií. U obou preparátů platí kontraindikace se souběžným použitím IMAO.

Metylfenidát není metabolizován pomocí cytochromu P450 v klinicky významném rozsahu. Neočekává se, že by induktory nebo inhibitory cytochromu P450 měly nějaký významný vliv na farmakokinetiku metylfenidátu. Přesto existují hlášení, která naznačují, že metylfenidát může inhibovat metabolismus kumarinových antikoagulancií, antikonvulziv a některých antidepresiv (tricyklických a SSRI). Protože převažujícím účinkem metylfenidátu je zvýšení extracelulárních hladin dopaminu, může být společně podávání metylfenidátu s přímými a nepřímými agonisty dopaminu (zahrnujícími DOPA a tricyklická antidepresiva) nebo s antagonisty dopaminu (včetně antipsychotik) spojeno s farmakodynamickými interakcemi. **Atomoxetin** je metabolizován v játrech prostřednictvím CYP 2D6. U pacientů, kteří užívají rovněž inhibitory CYP2D6 (např. fluoxetin, paroxetin), může být nutná pomalejší titrace a nižší konečná dávka atomoxetinu, vzhledem

k riziku zvýšeného výskytu nežádoucích účinků. Rovněž léky, které ovlivňují noradrenalin, se musí vzhledem k potenciálu synergistických farmakologických účinků používat při současném podávání s atomoxetinem s opatrností (např. imipramin, venlafaxin a mirtazapin...)

V „Doporučených postupech léčby poruch spánku u ADHD“ (9) se autoři nezabývají podrobněji kombinacemi atomoxetinu a metylfenidátu s dalšími preparáty, pokud monoterapie nemá dostatečný účinek na komorbidní symptomatologii. V současnosti žádná vodítka léčby nedoporučují, ani přímo nevylučují, kombinaci atomoxetinu a metylfenidátu s preparáty se sedativním působením nebo s anxiolytiky a antidepresivy (s výjimkou kontraindikace s IMAO). V literatuře však existuje u dětí jen minimum studií a zkušeností. Další text je proto převážně názorem autorky článku, s přihlédnutím k profilu preparátů, jejich dostupnosti v ČR a k limitovaným údajům z literatury. Prakticky žádnou kombinaci nelze považovat za zcela ideální a podpořenou důkazy RCT. Při léčbě je třeba postupovat s opatrností a volit individuálně lék pro určitého pacienta.

Benzodiazepiny: u většiny dětí s ADHD mají často stimulační efekt místo inhibice, nelze je proto jako anxiolytika nebo sedativa doporučovat v této populaci. Jsou popisovány „noční můry“ po diazepamu, amnézie po dobu působení léku (anterográdní) a po vysazení „rebound“ insomnie. Potlačují REM spánek (lehce nebo středně silně). U adolescentů hraje roli i riziko vzniku závislosti. Jen jedna, nereplikovaná MRS studie uvádí deficit inhibičně působící GABA v kortexu u ADHD a hypoteticky zvažuje efekt gabaergních látek (Edden et al. 2012).

Buspironi hydrochloridum (Buspiron): vzhledem k tomu, že v placebem kontrolované studii nebenzodiazepinové anxiolytikum buspiron neprokázal účinnost při léčbě generalizované úzkostné poruchy (GAD) u pacientů mladších 18 let, není dostatek argumentů pro doporučení ke kombinaci. Plazmatické koncentrace buspironu u dětí byly ve srovnání s dospělými vyšší, není doporučován u pacientů do 18 let. Nevhodné, nežádoucí účinky, zejména na začátku léčby jsou: nervozita, nespavost, porucha pozornosti, deprese.

Promethazini hydrochloridum (Prothazin): fenotiazinový preparát, se kterým je dostatek zkušeností v pediatrické praxi. Je schválen pro poruchy spánku, úzkost a alergické projevy pro dospělé a děti od 10 let. Jeho klinický profil odpovídá potřebě ovlivnit insomnii a úzkost. K hlavním nežádoucím účinkům patří anticholi-

nergní působení, sedace, snížení krevního tlaku a tachykardie. Vzácně se může místo somnolentního účinku objevit agitovanost.

Hydroxyzin (Atarax): schválen u dětí od 12 měsíců na symptomatickou léčbu pruritu a na premedikaci. Polysomnografické záznamy u pacientů s úzkostí a nespavostí ukázaly zvýšení celkového času spánku, snížení nočních probuzení a snížení spánkové latence. Podobně jako prothazin má anticholinergní účinky. Děti jsou citlivější na vznik nežádoucích účinnů v oblasti CNS (častěji hlášeny křeče než u dospělých).

Risperidon (Risperdal): sedativní účinky risperidonu jsou v pedopsychiatrii široce využívány, včetně léčby hyperkinetické poruchy chování, kdy je často podáván souběžně s metylfenidátem. Je nutná průběžná kontrola hladin prolaktinu. Při léčbě risperidonom je doporučována opatrnost při kombinaci s léky zvyšujícími krevní tlak, tep nebo ovlivňující QT interval a snižujícími křečový práh, což je doporučováno i při léčbě atomoxetinem a metylfenidátem. Kombinaci těchto preparátů proto nelze doporučit pro pacienty s kardiovaskulárním onemocněním nebo rodinnou anamnézou prodlouženého QT intervalu, bradykardií a epilepsií. Risperidon je relativně slabým inhibítorem CYP2D6, je však vhodná opatrnost u pomalých metabolizátorů při souběžné léčbě atomoxetinem.

Quetiapin (Seroquel): I když se quetiapin nabízí jako vhodná volba, protože léčbu často provází somnolence, je třeba zvážit nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a mladistvých než u dospělých (zvýšená chuť k jídlu, zvýšené sérové koncentrace prolaktinu a extrapyramidové symptomy). Některé nežádoucí účinky nebyly dříve identifikovány u dospělých (zvýšený krevní tlak, změny funkce štítné žlázy). Je kontraindikována kombinace quetiapinu a inhibitorů CYP3A4, což se netýká atomoxetinu ani metylfenidátu.

Antidepresiva: některá SSRI mohou být možnou volbou u dětí s ADHD a insomnií, s komorbidní úzkostně-depresivní symptomatologií (které jsou většinou léčeny atomoxetinem). Všechna SSRI jsou inhibitory CYP2D6 a mohou zvýšit hladinu atomoxetinu (nejvíce paroxetin a fluoxetin, nejméně fluvoxamin). Nutná je pomalejší titrace a nižší konečná dávka atomoxetinu. Zvýšená opatrnost je nutná u pomalých metabolizátorů. Bylo popsáno zvýšení nežádoucích účinků při kom-

binaci atomoxetinu s fluoxetinem (20). Protože fluvoxamin má ze všech SSRI nejvýraznější anxiolytické účinky, je schválen u dětí pro léčbu OCD a nejméně inhibuje CYP2D6, zdá se být relativně nejvhodnější volbou z této skupiny.

Omezené, empirické údaje uvádějí pozitivní vliv malých dávek mirtazapinu a trazodonu (9). U mirtazapinu je uváděna kontraindikace s kombinací s IMAO a opatrnost při kombinaci se serotoninergními přípravky. U trazodonu interakce při kombinaci s inhibitory CYP3A4 (netýká se metylfenidátu a atomoxetinu), ale opatrnost při kombinaci s léky prodlužujícími QT interval. Vzácně byly pozorovány krevní dyskrasie.

Závěr

V „Doporučených postupech léčby insomnie u ADHD“ je doporučována jako léčba první linie behaviorální intervence, z farmakologické léčby je doporučován melatonin, zejména ke zkrácení spánkové latence. Použití dalších preparátů je méně podpořeno důkazy vzhledem k nedostatku RTC v této populaci. Klasická hypnotika nejsou uváděna mezi doporučenými léky, konkrétně je zmiňován negativní efekt zolpidemu. U části dětí s ADHD může insomnie souviset s léčbou psycho stimulací, v těchto případech je vhodnou volbou atomoxetin, zejména při výskytu komorbidní anxiety. Vedle kombinace atomoxetinu nebo metylfenidátu s melatoninem jsou s opatrností možné další kombinace, s omezeným počtem sedativně působících léků, s limitovanou evidencí dle EBM. Vzhledem k dostupnosti preparátů v ČR připadají v úvahu (off label) zejména prometazin, hydroxyzin, mirtazapin, fluvoxamin, risperidon nebo s opatrností quetiapin. Kombinaci je třeba volit s ohledem na závažnost a spektrum komorbidit, subtyp ADHD a zdravotní stav dítěte.

Literatura

1. Owens JA. A Clinical Overview of Sleep and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18(2): 92–102.
2. Gruber R, Tong SI, Frenier S. Sleep Disturbances in Prepubertal Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Home Polysomnography Study. *Sleep* 2009; 32(3): 343–350.
3. Moreau V, Rouleau N, et al. Sleep, attention, and executive functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013; 28(7): 692–699.

Článek doručen redakci: 26. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 16. 9. 2014

4. Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep* 2004; 27(2): 261–266.

5. Chorney D, Detweiler M, Morris T, et al. The Interplay of Sleep Disturbance, Anxiety, and Depression in Children *Journal of Pediatric Psychology* 2008; 33(4): 339–348.

6. Příhodová I, Kemlink D, Nevšimalová S. Polysomnografické nálezy u dětí s poruchou pozornosti a hyperaktivitou (ADHD) vyšetřovaných pro poruchu spánku. *Cesk Slov Neurol* 2012; 75/108(2): 191–196.

7. Nevšimalová S. Poruchy spánku a bdění. *Galén* 2007; 145 stran.

8. Mayes SD, Calhoun SL. ADHD Subtypes and Comorbid Anxiety, Depression, and Oppositional-Defiant Disorder: Differences in Sleep Problems. *Pediatr. Psychol.* 2009; 34(3): 328–337.

9. Cortese S, Brown T, Corkum P, Owens J. Assessment and management of sleep problems in youths with ADHD. *J Amer. J. od Child Adolesc. Psychiatry* 2013; 52(8): 784–796.

10. Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Psychiatry* 2012; 7(2): 87–92.

11. Nevšimalová S. Melatonin, jeho klinické účinky a využití v léčbě *Medical Tribune* 16/2010.

12. Graham J, Banaschewski T. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 17–37.

13. Sangal RB, Owens J, Allen AJ, et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006; 29(12): 1573–1585.

14. Galland BC1, Tripp EG, Taylor BJ. The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case-control study. *J Sleep Res.* 2010; 19(2): 366–373.

15. Stein M, Weiss M, Hlavaty L. ADHD Treatments, Sleep, and Sleep Problems: Complex Associations *Neurotherapeutics* 2012; 9(3): 509–517.

16. Drtílková I, Hrdlička M, Paclt I. Hyperkinetické poruchy (ADHD) u dětí. In: Raboch et al. *Doporučené postupy psychiatrické péče IV*; 2014: 170–179.

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

18. Goes H. Differential Stimulant Response on Attention in Children With Comorbid Anxiety and Oppositional Defiant Disorder *J Child Neurol* May 2007; 22: 538–542.

19. Blouin B, Maddeaux C, Stanley Firestone J, van Stralen J. Predicting response of ADHD symptoms to methylphenidate treatment based on comorbid anxiety. *J Atten Disord.* 2010; 13(4): 414–419.

20. Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(9): 915–924.

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.
Psychiatrická klinika FN Brno
a LF MU v Brně
Jihlavská 20, 625 00 Brno
idrtilkova@fnbrno.cz

