

Diagnostika a farmakoterapie ADHD v dospělosti

doc. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.¹, doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.^{2,3}, doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.⁴,
prof. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.⁵

¹Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Psychiatrické centrum Praha

³3. LF UK Praha

⁴Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha

⁵Psychiatrická klinika MU a FN Brno

Porucha pozornosti a hyperaktivity (ADHD) patří mezi nejčastější psychiatrické poruchy dětského věku a přetrvává ve většině případů do dospělosti. Diagnóza ADHD by měla být zvažována i v případě, pokud nebyla diagnostikována již v dětství, důležitá je perzistence symptomů a jimi způsobené funkční postižení. Ve farmakoterapii ADHD v dospělosti mají nejlépe prokázanou účinnost se stejnou silou důkazů stimulantia a atomoxetin. Atomoxetin je jediným preparátem se schválenou indikací k léčbě ADHD v dospělosti v ČR. Tento text přináší přehlednou informaci o diagnostice a psychofarmakoterapii ADHD v dospělosti.

Klíčová slova: porucha pozornosti a hyperaktivity (ADHD), atomoxetin, stimulantia.

Diagnosis and pharmacotherapy of adult ADHD

Attention deficit and/or hyperactivity disorder (ADHD) is among the most common psychiatric disorders of childhood that persist into adulthood in the majority of cases. Diagnosis of ADHD should be considered even if not diagnosed earlier during childhood; persistence of symptoms and functional impairment are essential. Stimulants and atomoxetine are the drugs with the strongest evidence of efficacy in therapy of adult ADHD. Atomoxetine is the only drug approved for treatment of adult ADHD in the Czech Republic. This paper summarizes data on diagnosis and psychopharmacotherapy of adult ADHD.

Key words: attention deficit and/or hyperactivity disorder (ADHD), atomoxetine, stimulants.

Psychiatr. praxi 2014; 15(3): 112–116

Úvod

Porucha pozornosti a hyperaktivity (ADHD – Attention Deficit/Hyperactivity Disorder), je chronické neurovývojové onemocnění charakterizované přetrvávající a vývojově nepřiměřenou mírou nepozornosti a/nebo hyperaktivity a impulzivitu, které narušují fungování (9, 23). Původně byla považována pouze za poruchu dětského věku. Studie i klinická praxe ale ukazují, že u velké části dětí s ADHD příznaky přetrvávají i do dospělosti. Nadále není mnoho dětí s tímto onemocněním diagnostikováno a léčeno. Onemocnění, které i v dospělém věku působí významné behaviorální a psychické problémy mající za následek sociální a pracovní postižení, je nedostatečně rozpoznáváno a léčeno. Klíčové informace jsou shrnuty v tabulce 1.

V naší literatuře byla o ADHD v dospělosti publikována přehledová práce v tomto časopise (28).

V roce 2013 byl uveřejněn konsensus České neuropsychofarmakologické společnosti o diagnostice a léčbě ADHD v dospělosti (22). Tento článek shrnuje současné poznatky o ADHD v dospělosti, zahrnuté jsou výsledky studií publikovaných v nedávné době. Důraz je kladen na možnosti farmakoterapie poruchy v klinické praxi.

Epidemiologie

Podle recentní studie (24) asi dvě třetiny pacientů s ADHD v dětství vykazují příznaky i v dospělosti. Odhady prevalence ADHD v dospělé populaci se pohybují mezi 1–8 %, podle studované populace, diagnostických kritérií a způsobu získávání dat. Mezinárodní studie WHO u 11 422 osob ve věku 18–44 let z 10 zemí světa s rozdílnou socioekonomickou úrovní, používající diagnostický rozhovor

z DSM-IV, nalezla průměrnou prevalenci 3,4 % (11). Vyšší prevalence byla v zemích s vyšším příjmem, mezi muži, méně vzdělanými jedinci a obézními pacienty. Rozdíly mezi verzemi klasifikace DSM potvrdila velká kohortová studie (20). V prevalenci byl 27% nárůst (podle kritérií DSM-IV 2,8 %, podle DSM-5 pak 3,55 %). Konfirmační faktorová analýza ukázala, že kritéria DSM-5 více odpovídají skutečnosti. V dětství je ADHD diagnostikována 3–5x častěji u chlapců než u dívek (incidence 3 : 1). V dospělosti se poměr vyrovnává.

Pacienti trpící touto poruchou jsou často nesprávně diagnostikováni a léčeni pro úzkost, depresi, cyklothymii nebo poruchy osobnosti (6). Řada pacientů se „ztrácí“ při přechodu z adolescence do dospělosti v důsledku nenávaznosti zdravotní péče mezi těmito obdobími. Časté komorbidní poruchy (úzkost, abúzus návykových

Tabulka 1. ADHD v dospělém věku – klíčové informace (upraveno podle 23)

- poznání, že ADHD může přetrvávat i po období adolescence, vedlo k nárůstu diagnostiky a léčby této poruchy u dospělých
- randomizované kontrolované studie ukázaly významné zlepšení příznaků ADHD a funkčních schopností při podávání stimulantů a atomoxetinu jedincům s ADHD v dospělosti
- data pocházejí především z krátkodobých studií s pacienty mladého a středního věku; zatím máme málo údajů o dlouhodobém přínosu a rizicích této léčby a také terapie starších nemocných
- riziko závažných kardiovaskulárních komplikací v souvislosti s léčbou ADHD je velmi nízké, ale na místě je obezřetnost při podávání stimulantů pacientům s již diagnostikovanou srdeční poruchou
- riziko vzniku závislosti při léčbě ADHD stimulanty je nízké, ale je třeba na něj myslet

Tabulka 2. Neurobiologické podklady u ADHD

Oblast	Nálezy
Anatomické koreláty	■ menší celkový objem mozku (zahrnuje frontální laloky, nucleus caudatus a mozeček) ■ menší tloušťka nefrontálního kortexu a jiných mozkových oblastí
Funkční koreláty	■ narušená konektivita ve frontostriálních, frontoparietálních, frontocerebelárních a parietookcipitálních okruzích a cingulu ■ snížená aktivita v oblastech týkajících se exekutivních funkcí a pozornosti; zvýšená aktivita oblastí, které jsou deaktivovány při kognitivních úlohách ■ zpožděná maturace mozku
Neurochemické faktory	■ nerovnováha dopaminové neurotransmise striatálně ■ nerovnováha noradrenalinové neurotransmise
Genetické rizikové faktory	■ nejméně 18 kandidátních genů: např. dopaminové receptory D4 (DRD4) a D5 (DRD5), dopaminový transportér (DAT1), serotoninový receptor 1B, synaptosomální asociovaný protein 25 (SNAP-25) ■ heritabilita 30–40 %
Prostředí a klinické rizikové faktory	■ prenatální expozice alkoholu, drogám, nikotinu ■ nekorigovaná hypertenze, vysoká míra stresu v graviditě ■ předčasný porod, nízká porodní váha, hypoxie, záchvaty, poranění mozku při porodu ■ časná psychická deprivace ■ obezita a diabetes mellitus
Interakce genů a prostředí	■ interakce mezi genetickými variantami (DRD4 a DAT1) a faktory prostředí (např. kouření matky během těhotenství)

látek, poruchy nálady) mohou ADHD maskovat a znesnadňují stanovení správné diagnózy (24).

Etiopatogeneze

Tabulka 2 shrnuje dosud známé neurobiologické podklady u ADHD (32).

Klinický obraz

ADHD je klinický syndrom charakterizovaný přítomností nepřiměřené míry nepozornosti, hyperaktivity a impulzivity se začátkem v dětství. Diagnostická kritéria byla vytvořena pro děti. Pro dospělé jedince se používají v modifikované podobě. Vyskytují se tři subtypy ADHD podle převažujících příznaků: s převažující nepozorností, hyperaktivně impulzivní a kombinovaný typ. Do dospělosti přetrvává nejčastěji subtyp s převažující nepozorností. Příznaky s věkem většinou ustupují a mění se. Příznaky spojené s nepozorností ustupují méně často (40 %) než projevy hyperaktivity (70 %) a impulzivity (70 %). Ústup symptomů s věkem není úplně lineární (17).

Hyperaktivita se v dospělosti často projevuje jako pocit vnitřního neklidu a/nebo jako subjektivní potřeba neustále provádět nějakou činnost. **Impulzivita** vede v dospívání a dospělém věku k abúzu návykových látek a nezodpovědnému chování. Ve vztahu k druhým impulzivita podporuje podrážděnost a agresivitu. **Nepozornost** se podobně jako v dětství projevuje rozržitostí, špatným nakládáním s časem a plánováním úkolů.

Emoční impulzivita a narušená emoční seberegulace v současné době nepatří mezi jádrové příznaky ADHD. Jejich klinickým vyjádřením je netrpělivost, prchlivost, nízká frustrační tolerance, výbuchy hněvu, emoční impulzivita a labilita,

snadná rozrušitelnost emočními podněty (27). Tyto příznaky se u dospělých jedinců s ADHD vyskytují srovnatelně často jako nepozornost a častěji než impulzivita a hyperaktivita (19). Dalším diskutovaným příznakem je exekutivní dysfunkce. Podle některých teoretických konceptů ADHD zahrnuje inhibici chování související s exekutivními funkcemi. Neuropsychologické postižení je ale zřejmě širší a netýká se jen exekutivních schopností (19).

Typicky je pacient po 30. roce věku stále „neusazený“, mění zaměstnání a vztahy a nedosahuje socioekonomické úrovně, která odpovídá jeho předpokladům. Příčinou je neschopnost naslouchat a udržet koncentraci při rozhovoru, podrážděnost, odkládání úkolů (prokrastinace), snížená schopnost sebeorganizace a impulzivní a neracionální rozhodnutí. Častěji je účastníkem dopravní nehody a utrpí různá poranění. Životní styl bývá charakterizován nedostatečnou péčí o vlastní zdraví, kouřením, abúzem alkoholu a jiných návykových látek, rizikovým sexuálním chováním nebo posunutým denním režimem při chronických potížích se spánkem. Ačkoliv příznaky ADHD nelze zaměňovat s antisociálními a kriminálními projevy, jsou pacienti s ADHD, zřejmě v důsledku své hyperaktivity a impulzivity, více náchylní k různým kriminálním deliktům a jsou ve srovnání s vrstevníky častěji zatčeni, odsouzeni a uvězněni (18). Metaanalýza 42 studií ukázala, že mezi vězni je asi ¼ jedinců splňujících kritéria ADHD v dospělosti (36). Porucha pozornosti může i přes zachované kognitivní schopnosti přispět k nedokončenému vzdělání a tím i nižšímu finančnímu ohodnocení (14). Řada postižených se v důsledku sociálních hendikepů cítí osaměle a stydí se za svoje selhání. Mají problémy se sebe prezentací a prosazením se,

pocitují nižší tělesnou i duševní pohodu (well-being). Dospělí lidé s ADHD mají také vyšší riziko narušených vztahů rodiče-děti a jejich děti mají více psychopatologie při srovnání se „zdravými“ rodinami.

Pacienti si v dospělosti k projevům poruchy vytvářejí kompenzační mechanismy. Na jedné straně jsou to funkční postupy jako sport, volba akčního zaměstnání, vedení diáře a meditační techniky. Naopak dysfunkční je opakované odkládání nepříjemných úkolů, užívání marihuany ke zmírnění příznaků ADHD apod. (28).

Diagnostika

Nové vydání Diagnostického a statistického manuálu (DSM-5) (4) přineslo některé změny v diagnostice ADHD v dospělosti (nad 17 let věku) (tabulka 3).

Světová zdravotnická organizace řadí tuto poruchu v MKN-10 mezi Hyperkinetické poruchy (F 90) v rámci kapitoly Poruchy chování a emocí se začátkem obvykle v dětském věku. Rozlišuje je na Poruchu aktivity a pozornosti, která se shoduje s kombinovaným subtypem ADHD dle DSM, a na Hyperkinetickou poruchu chování. Její příznaky odpovídají kombinovanému typu ADHD se současně přítomnou poruchou chování. Pacienti jen se samotnými příznaky nepozornosti tak diagnostická kritéria nesplňují. Kritéria MKN-10 také vylučují u ADHD často přítomný výskyt úzkosti a deprese (17). Zásady diagnostiky shrnuje tabulka 4.

Diferenciální diagnostika

Při diagnostice ADHD je vždy nezbytné zvážovat možné komorbidity jako poruchy nálady, úzkost, psychotické projevy, organické duševní

Tabulka 3. Diagnostická kritéria ADHD podle DSM-5 (4)

A. 6 a více (pro děti) nebo 5 a více (pro jedince ≥ 17 let) z následujících příznaků NEPOZORNOSTI (1) a/nebo HYPERAKTIVITY A IMPULZIVITY (2), které přetrvávají po dobu ≥ 6 měsíců a mají negativní dopad na vývoj, fungování a sociální, vzdělávací nebo pracovní aktivity:	
1. Nepozornost	a) Často není schopen se soustředit na detaily nebo dělá chyby z nepozornosti ve školních úlohách, v práci nebo při jiných aktivitách (např. přehlíží nebo vynechává detaily, práce je nepřesná). b) Často má problémy udržet pozornost na úkoly nebo při herních činnostech (např. má obtíže zůstat soustředěný na přednášky, rozhovory nebo delší čtení). c) Často vypadá, že neposlouchá, když je přímo osloven (např. je myšlenkami jinde i v nepřítomnosti zjevné příčiny rozptýlení). d) Často nesleduje instrukce do konce a není schopen dokončit školní úkoly, domácí práce nebo pracovní povinnosti (např. začne plnit úlohy, ale rychle ztrácí pozornost a snadno se nechá rozptýlit). e) Často má problémy organizovat úkoly a aktivity (např. obtíže zvládat následné úlohy; obtíže udržet si pořádek v materiálech a osobních věcech; nepořádný; dezorganizovaná práce; nezvládá organizaci času; nestihá termíny). f) Často se vyhybá, nemá rád nebo je neochotný plnit úlohy, které vyžadují setrvalé duševní úsilí (např. školní nebo domácí úkoly; u starších adolescentů a dospělých příprava zpráv, vyplňování formulářů, kontrola dlouhých článků). g) Často ztrácí věci potřebné pro úkoly nebo aktivity (např. školní materiály, tužky, knihy, pomůcky, peněženky a doklady, klíče, dokumenty, brýle, mobilní telefony). h) Často je rozptýlen zevními stimuly (u starších adolescentů a dospělých to mohou být i nesouvisející myšlenky). i) Při denních činnostech je často zapomětlivý (např. udělat domácí práce, povinnosti; u starších adolescentů a dospělých zavolat nazpátek, zaplatit účty, dodržet schůzky).
2. Hyperaktivita a impulzivita	a) Často se ošivá nebo poklepává rukama nebo se vrtí na židli. b) Často vstává ze židle v situacích, kdy se očekává, že by měl zůstat sedět (např. opouští svoje místo ve třídě, v kanceláři nebo jiném pracovišti nebo v jiné situaci, která vyžaduje zůstat na místě). c) Často běhá nebo šplhá v situacích, kdy to je nevhodné. (Poznámka: u adolescentů a u dospělých se může omezit na pocit neklidu.) d) Často je neschopen si tiše hrát nebo tiše trávit volný čas. e) Často je v poklusu, chová se jako by byl „poháněn motorem“ (např. nedokáže nebo mu je nepohodlné zůstat delší dobu v klidu např. v restauracích, na schůzkách; ostatní jej mohou vnímat jako neklidného, někoho s kým je těžké udržet krok). f) Často nadměrně hovoří. g) Často vyhrkne odpověď ještě dříve, než byla otázka dokončena (např. dokončuje věty za druhé; nedokáže čekat, až na něj v rozhovoru dojde řada). h) Často má obtíže čekat, až na něj dojde řada (např. při čekání ve frontě). i) Často přerušuje nebo ruší druhé (např. se plete do rozhovoru, her nebo aktivit; může používat věci druhých bez dovolení; adolescenti nebo dospělí se vetřou nebo přebírají to, co dělají druzí).
B. Několik příznaků nepozornosti nebo hyperaktivity – impulzivity bylo přítomno již před 12. rokem věku.	
C. Několik příznaků nepozornosti nebo hyperaktivity – impulzivity je přítomno ve dvou nebo více prostředích (např. doma, ve škole, v práci; s přáteli nebo příbuznými; při jiných činnostech).	
D. Existuje jasný důkaz, že příznaky narušují nebo snižují kvalitu sociálního, akademického nebo profesionálního fungování.	
E. Příznaky se nevyskytují výlučně v průběhu schizofrenie nebo jiné psychotické poruchy a nelze je lépe vysvětlit jinou duševní poruchou (např. poruchou nálady, úzkostnou poruchou, disociativní poruchou, poruchou osobnosti, intoxikací návykovou látkou nebo abstinčním stavem).	

Tabulka 4. Zásady diagnostiky ADHD v dospělosti (podle 22)**DIAGNOSTIKA ADHD V DOSPĚLOSTI**

- diagnóza ADHD by měla být zvažována i v případech, že nebyla diagnostikována již v dětství; důležitější je přetrvávání symptomů a jimi způsobené funkční postižení než prokázaná diagnóza v dětském věku
- při určení diagnózy ADHD je potřeba brát v úvahu vysokou míru psychiatrické komorbidity s často se překrývajícími symptomy
- přítomnost ostatních duševních poruch existenci ADHD nevylučuje (s výjimkou psychotické poruchy)
- klinické projevy ADHD v dospělosti se mohou od příznaků v dětském věku lišit a při jejich hodnocení je třeba posoudit přiměřenost projevů vzhledem k věku a funkčnímu postižení jedince
- diagnóza vychází primárně ze sebehodnocení a posouzení příznaků psychiatrem dle diagnostických kritérií DSM anebo MKN, vhodné je také doplnění o dodatečné informace z okolí pacienta
- diagnóza je stanovena po pečlivém a systematickém posouzení dlouhodobé přítomnosti typických jádrových příznaků ADHD (nepozornost, hyperaktivita, impulzivita) a souvisejícího funkčního narušení jedince
- nutné je zhodnocení počátku v dětství, současných příznaků ADHD a jejich přítomnost a narušení v nejméně dvou doménách (škola, zaměstnání, domov, mezilidské vztahy)
- ke screeningovému hodnocení slouží sebesposuzovací dotazníky (ASRS – Adult ADHD Self-Report Scale), k diagnostice lze použít strukturované rozhovory a diagnostické nástroje (např. CAARS – Conner's Adult ADHD Rating Scale a DIVA – Diagnostic Interview for ADHD in Adults)
- v diferenciální diagnostice ADHD mohou hrát pomocnou úlohu neuropsychologické a neurofyziologické metody

poruchy, zneužívání psychoaktivních látek, poruchy osobnosti či onemocnění autistického spektra. Dospělí s ADHD mají často nízké sebevědomí, pokleslou náladu, úzkost, podrážděnost či emoční labilitu. Tyto projevy lze snadno zaměnit za dystymii, cyklothymii, bipolární afektivní poruchu, úzkostnou poruchu nebo hraniční poruchu osobnosti. Pro ADHD v dospělosti je typické kolísání nálady v průběhu dne, výkyvy však nedosahují takových patologických extrémů ja-

ko u velké deprese. Chronická nestabilita nálady je považována za jeden ze základních příznaků ADHD (26). ADHD a hraniční porucha osobnosti společně sdílejí impulzivitu, afektivní nestabilitu, výbuchy vzteku či pocity znudění. U ADHD jsou projevy impulzivity či epizody zlosti spíše krátkodobější, oproti hraniční poruše osobnosti je také méně vyjádřeno sebepoškozování, snění o smrti, pocity prázdnoty a typicky narušené interpersonální vztahy.

Komorbidní poruchy

V dospělosti má 75 % nemocných s ADHD nejméně jednu další současnou poruchu. Depresivní porucha se objevuje u 25–53 % a bipolární porucha u 4–10 % dospělých s ADHD (5, 15). Úzkostná porucha byla zjištěna u 18 % pacientů s ADHD oproti 8 % ve skupině bez této diagnózy (15). Častá je disociální porucha osobnosti. ADHD je doprovázena zneužíváním psychoaktivních látek (45–55 % pacientů),

zejména alkoholu a marihuany, v menší míře psychostimulancií. Vyskytuje se i gambling. Na druhé straně jsou u abuzérů často zjištěny projevy ADHD (6).

Farmakoterapie

Léky účinné v terapii ADHD ovlivňují dopaminergní nebo noradrenergní neurotransmisi. Buď přímým receptorovým agonistickým působením, nebo inhibicí zpětného vychytávání monoaminů. Výjimku tvoří modafinil, u něhož je mechanismus účinku neznámý.

Zástupcem stimulancií je **metylfenidát**. Jedná se o silný inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a obsazuje vazebné místo pro kokain na dopaminovém transportéru (DAT) (29). Experimenty provedené in vitro současně ukazují na jeho schopnost zamezit zpětnému vychytávání noradrenalinu inhibicí funkce noradrenergního transportéru (NAT), ke kterému má vysokou afinitu. Zesiluje dopaminergní a noradrenergní přenos v určitých mozkových oblastech. Primárním účinkem **dexamfetaminu** je inhibice zpětného vychytávání dopaminu. Amfetaminy dokáží procházet buněčnou membránou mechanismem nezávislým na transportérech a přímo interagovat s vezikulárním monoaminovým transportérem 2, což vede k uvolnění ve váčcích shromážděného dopaminu včetně deliberace nově, intraneuronálně, syntetizovaného monoaminu.

Stimulancia jsou v klinických hodnoceních shledána účinnými téměř u 70 % pacientů trpících ADHD (8). V jedné z dlouhodobých dvojité slepých studií v populaci dospělých s ADHD byl metylfenidát OROS účinný po dobu 6 měsíců s přetrvávajícím zlepšením i po vysazení léčby v průběhu následného 4týdenního dvojité slepého sledování (25). Stimulancia také pozitivně ovlivňují přidružené potíže, jako je porucha sebehodnocení, podrážděnost, zvraty nálady, kognitivní deficit a narušení sociálních a rodinných rolí.

Vedlejší účinky jsou mírné a přechodné. Objevují se bolesti hlavy, snížení chuti k jídlu, palpitace, nervozita, potíže s usínáním a suchost v ústech (16). Stimulancia mohou zvýšit hodnoty krevního tlaku a tepové frekvence, snížit tělesnou hmotnost, proto je doporučeno zhodnotit tyto parametry před zahájením léčby a monitorovat při každé změně dávky a každých 6 měsíců. Nejsou vhodná během těhotenství a kojení a jsou kontraindikována u nemocných s psychotickým anebo jiným závažným duševním onemocněním. Metylfenidát je kontraindikován u závažných kardiovaskulárních a cerebro-

vaskulárních poruch, glaukomu a při podávání s inhibitory monoaminoxidázy.

Pokud jde o riziko vzniku závislosti na metylfenidátu, je zásadně ovlivněno cestou podání. Při perorálním podávání metylfenidát zvyšuje koncentrace dopaminu v mozku jen pozvolna, což napodobuje tonickou aktivitu neuronů, narozdíl od rychlé změny koncentrací dopaminu po intravenózní nebo intranazální aplikaci. Studie a klinické zkušenosti ukazují, že terapeutická aplikace metylfenidátu, zejména s prodlouženým uvolňováním, nevede u pacientů s ADHD ke vzniku závislosti.

Pro velmi krátký poločas vylučování stimulancií, který vede k nutnosti jejich opakovaného podávání vícekrát denně pro udržení kontroly symptomů a prevenci rebound fenoménu, byly vyvinuty jejich nové typy a lékové formy. V České republice je ze skupiny psychostimulancií registrován pouze metylfenidát ve dvou galenických formách: okamžitě rozpustná forma – Ritalin (10 mg) a forma s prodlouženým uvolňováním (metylfenidát OROS), Concerta (18, 36, 54 mg). V Evropě (včetně ČR), jsou stimulancia schválena jen v indikaci léčby ADHD u dětí a dospívajících. Pro podání dospělým s ADHD je v ČR schváleno pouze podání metylfenidátu OROS, v případě, že jím byli pacienti úspěšně léčeni již v dětství anebo adolescenci.

Atomoxetin je selektivní inhibitor presynaptického noradrenergního transportéru s predilekční aktivitou v prefrontálním kortexu, s minimální afinitou k noradrenergním receptorům anebo jiným neurotransmiterovým transportérům (12). Vzhledem k velmi nízké aktivitě DAT v prefrontálním kortexu je NAT zodpovědný za zpětné vychytávání nejen noradrenalinu, ale i dopaminu. Blokáda NAT atomoxetinem tedy zvyšuje synaptické koncentrace noradrenalinu i dopaminu, což je zřejmě předpokladem terapeutického efektu při léčbě ADHD. Nedochozí přitom, narozdíl od stimulancií, ke zvýšení koncentrací dopaminu ve striatálních a mezolimbických oblastech, kde dopaminový reuptake obstarává dopaminový transportér (10). Účinek atomoxetinu tedy není způsoben okamžitým zvýšením výdeje monoaminů, ale spíše zásahem do zpětných autoreceptorových vazeb, které postupně balancují snížený obrát neurotransmiterů. To vysvětluje oddálený nástup účinku atomoxetinu, obdobně jako je známo například v oblasti antidepressivní léčby (13). Skutečnost, že nedochází k vzestupu koncentrací dopaminu v oblasti nucleus accumbens a ve striatu po podání atomoxetinu, má také za následek absenci návykového potenciálu (31) a snížené

riziko výskytu extrapyramidových příznaků a tiků. Průměrný eliminační poločas atomoxetinu po perorálním podání je u extenzivních metabolizérů cca 3,6 hodin. Perzistence efektu atomoxetinu v CNS ale umožňuje jeho podávání jedenkrát denně (1). Určitou nevýhodou je opožděný nástup účinku, který se může rozvíjet od 1. týdne až po dobu 12–24 týdnů (35).

Atomoxetin byl klinicky hodnocen v registračním programu randomizovaných kontrolovaných studií u více než 4800 dospělých s ADHD. Ve třech akutních 10týdenních studiích byl atomoxetin účinnější než placebo v redukci symptomů ADHD podle primárních i sekundárních parametrů účinnosti, včetně funkčních schopností a kvality života. Atomoxetin prokázal schopnost redukce komorbidní anxiety (2) a snížení počtu dnů s nadměrným pitím (heavy drinking days) (33). S výjimkou jediné negativní studie se atomoxetin ukázal efektivní i v dlouhodobé udržovací léčbě ADHD dospělých, a to jak ve zlepšení příznaků ADHD, tak i v udržení tohoto zlepšení. V dosud nejdelší randomizované kontrolované studii s dlouhodobou udržovací léčbou ADHD dospělých atomoxetin udržel terapeutickou odpověď po dobu 6 měsíců od randomizovaného dvojité slepého vysazení aktivní léčby (30). Recentní souhrnná analýza studií s atomoxetinem potvrdila jeho klinicky významný efekt u dospělých s ADHD (7). Atomoxetin významně více zlepšoval exekutivní funkce oproti placebo (3).

U dospělých pacientů byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky při léčbě atomoxetinem gastrointestinální poruchy (sucho v ústech, nauzea, snížení chuti k jídlu) a insomnie. Potíže s retencí moče nebo opožděný začátek močení u dospělých by se měl považovat za potenciálně související s atomoxetinem. Atomoxetin může zvýšit srdeční tep a krevní tlak. U většiny pacientů se vyskytuje mírný vzestup tepové frekvence a zvýšení krevního tlaku, které nejsou klinicky významné. Monitorování krevního tlaku a pulzu se doporučuje na počátku léčby, každých 6 měsíců a při každé úpravě dávky. Atomoxetin je kontraindikován u pacientů se závažnými kardiovaskulárními nebo cerebrovaskulárními poruchami, u glaukomu a při léčbě IMAO, u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů by měl být podáván se zvýšenou opatrností. Během akutní ani dlouhodobé léčby nebyly zjištěny žádné závažné bezpečnostní problémy.

Atomoxetin je v České republice registrován pod obchodním názvem Strattera v původní indikaci léčby ADHD u dětí a dospívajících. Od roku 2013 je atomoxetin v zemích EU, včetně ČR, nově schválený i pro léčbu ADHD dospělých.

Tabulka 5. Dávkování atomoxetinu při léčbě ADHD v dospělosti

Dávkovací rozmezí	Dostupné dávkovací formy v ČR	Titrace dávky
40–100 mg/den	Strattera 10, 18, 25, 40 a 60 mg tbl.*	■ iniciálně 40 mg/den; ■ po 1 týdnu možno 60 mg/den ráno nebo v rozdělených dávkách; ■ za 2–4 týdny až 80–100 mg, pokud vyžaduje klinický stav
*k dispozici budou i tbl. 80 a 100 mg		

Tabulka 6. Kontraindikace methylfenidátu OROS a atomoxetinu (dle SPC přípravků) (22)

Methylfenidát OROS	Atomoxetin
Přecitlivělost na složky přípravku	
Glaukom	
Feochromocytom	
Léčba inhibitory monoaminoxidázy	
Závažné nebo preexistující kardiovaskulární onemocnění	
Závažné nebo preexistující cerebrovaskulární onemocnění	
Hypertyreóza nebo tyreotoxikóza	
Diagnóza nebo anamnéza těžké depresivní poruchy, anorexie/anorektických poruch, sebevražedných tendencí, psychotických symptomů, mánie, schizofrenie nebo poruchy osobnosti (hraniční) poruchy osobnosti	
Diagnóza nebo anamnéza těžké a epizodické bipolární afektivní poruchy I. typu, která není zcela stabilizována	

Tabulka 7. Zásady farmakoterapie ADHD v dospělosti (podle 22)

FARMAKOTERAPIE ADHD V DOSPĚLOSTI
■ nejlépe prokázanou účinností v krátkodobé i dlouhodobé léčbě mají stimulanty a atomoxetin ■ atomoxetin je v současnosti jediným preparátem v ČR se schválenou indikací k léčbě ADHD v dospělosti; s výhodou jej lze použít především v případech obav ze zneužívání návykových látek (včetně alkoholu) a komorbidní úzkosti ■ stimulanty lze použít zejména u pacientů, kteří jimi byli úspěšně léčeni v dětství/adolescenci; preferovány jsou přípravky s dlouhodobým uvolňováním (v ČR je schválený methylfenidát OROS) ■ v dalším kroku lze zvážit podání ostatních psychofarmak (bupropion s prodlouženým uvolňováním, modafinil, guanfacin, desipramin) ■ před zahájením farmakoterapie je třeba odebrat psychiatrickou a somatickou anamnézu, vyhodnotit riziko abúzu návykových látek, případně pacienta tělesně vyšetřit ■ v průběhu léčby je třeba monitorovat potenciální nežádoucí účinky (zejména kardiovaskulární) a lékové interakce ■ léčba komorbidní psychiatrické poruchy nevyklučuje současnou léčbu ADHD a naopak ■ léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je efektivní, s každoročním vyhodnocováním účinnosti a snášenlivosti

Dávkování viz tabulka 5. Kontraindikace methylfenidátu a atomoxetinu jsou uvedeny v tabulce 6.

Další metodou volby v léčbě ADHD v dospělosti může být **bupropion** ve formě s prodlouženým uvolňováním, **modafinil** a **guanfacin** (34). Zásady farmakoterapie ADHD v dospělosti shrnuje tabulka 7.

Pro běžnou klinickou praxi shrnujeme informace o schválené indikaci u jednotlivých přípravků. Methylfenidát má tedy indikaci pro léčbu ADHD u dětí, methylfenidát OROS i u dospělých, pokud jím byli úspěšně léčeni v dětství. Atomoxetin má indikaci pro léčbu ADHD v dětství i v dospělosti. Žádný z preparátů ale zatím nemá úhradu od zdravotních pojišťoven (ZP) pro léčbu v dospělosti. V indikovaných případech lze u individuálního dospělého pacienta ZP o úhradu požádat.

Nefarmakologické postupy

Z nefarmakologických postupů je používána kognitivně behaviorální terapie, psychoedukace, koučování, neurofeedback a re-

petitivní transkraniální magnetická stimulace. Psychoterapii lze kombinovat s farmakoterapií a také zaměřit cíleně na komorbidní poruchy, behaviorální, sociální, kognitivní a ostatní funkční problémy.

Závěr

ADHD v dospělosti je porucha s velmi častou komorbiditou, jež má za následek významné funkční postižení v oblasti sociální i pracovní. Onemocnění je nedostatečně diagnostikováno a léčeno a nemá oporu v diagnostickém systému MKN. Specifická léčba ADHD přináší úlevu nejen od příznaků poruchy, ale zlepšuje i kvalitu života a funkčnost jedince. Snižuje také celkovou zátěž spojenou s onemocněním, včetně celospolečenských dopadů.

Práce byla podpořena výzkumnými projekty MZ ČR – RVO VF64165, FNHK 00179906, PCP 00023752, PRVOUK: P26/LF1/4; P37/08; P37/03; P34 a Národní ústav duševního zdraví (NUDZ) č. CZ.1.05/2.1.00/03.0078, z Evropského fondu regionálního rozvoje.

Literatura

1. Adler LA, Spencer T, Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Schuh K, Trzepacz PT, Williams DW, Kelsey D. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2009a; 29: 44–50.
2. Adler LA, Liebowitz M, Kronenberg W, Qiao M, Rubin R, Hollandbeck M, Deldar A, Schuh K, Durell T. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2009b; 26: 212–221.
3. Adler L, Tanaka Y, Williams D, Trzepacz PT, Goto T, Allen AJ, Escobar R, Upadhyaya HP. Executive function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during treatment with atomoxetine in a randomized, placebo-controlled, withdrawal study. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 461–466.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC, 2013.
5. Antshel KM, Barkley R. Developmental and behavioral disorders grown up: attention deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2009; 30: 81–90.
6. Asherson P, Chen W, Craddock B, Taylor E. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: recognition and treatment in general adult psychiatry. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 4–5.
7. Asherson P, Bushe C, Saylor K, Tanaka Y, Deberdt W, Upadhyaya H. 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 Jul 17. pii: 0269881114542453. [Epub ahead of print]

8. Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hamneress P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleardi M, Spencer T. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 829–835.
9. Buitelaar JK, Kan CC, Asherson P (eds.). ADHD in adults. Characterization, Diagnosis, and Treatment. Cambridge University Press, New York 2011: 314.
10. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. 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: 699–711.
11. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demeyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 402–409.
12. Garnock-Jones KP, Keating GM. Spotlight on atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs* 2010; 24: 85–88.
13. Heal DJ, Smith SL, Findling RL. ADHD: Current and Future Therapeutics. In: C. Stanford and R. Tannock (eds.), *Behavioral Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Its Treatment*, Current Topics in Behavioral Neurosciences 9, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011.
14. Kessler RC, Lane M, Stang PE, Van Brunt DL. The prevalence and workplace costs of adult attention deficit hyperactivity disorder in a large manufacturing firm. *Psychol Med* 2009; 39: 137–147.
15. Klein RG, Mannuzza S. Comorbidity in adult attention-deficit hyperactivity disorder. In: Retz W, Klein RG (eds.). *Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Key issues in mental health*. Basel: Karger 2010; 126–143.
16. Kooij JJS, Burger H, Boonstra AM, van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychol Med* 2004; 34: 973–982.
17. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, Edvinsson D, Fayyad J, Foeken K, Fitzgerald M, Gaillac V, Ginsberg Y, Henry C, Krause J, Lensing MB, Manor I, Niederhofer H, Nunes-Filipe C, Ohlmeier MD, Oswald P, Pallanti S, Pehlivanidis A, Ramos-Quiroga JA, Rastam M, Ryffel-Rawak D, Stes S, Asherson P. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 67.
18. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL 3rd. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res* 2008; 160: 237–246.
19. Matte B, Rohde LA, Grevet EH. ADHD in adults: a concept in evolution. *ADHD Atten Def Hyp Disord* 2012; 4: 53–62.
20. Matte B, Anselmi L, Salum GA, Kieling C, Gonçalves H, Menezes A, Grevet EH, Rohde LA. ADHD in DSM-5: a field trial in a large, representative sample of 18- to 19-year-old adults. *Psychol Med* 2014; Jun 23: 1–13. [Epub ahead of print].
21. McLean A, Dowson J, Toone B, Young S, Nazanis E, Robbins T, Sahakian B. Characteristic neurocognitive profile associated with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2004; 34: 681–692.
22. Mohr P, Anders M, Přikryl R, Masopust J, Praško J, Hoschl C. Konsensus ČNPS o diagnostice a léčbě ADHD v dospělosti. *Psychiatrie* 2013; 17: 189–202.
23. Paclt I (Ed.). *Hyperkinetická porucha a poruchy chování*. Grada, Praha 2007: 234.
24. Ramos-Quiroga JA, Montoya A, Kutzelnigg A, Deberdt W, Sobanski E. Attention deficit hyperactivity disorder in the European adult population: prevalence, disease awareness and treatment guidelines. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1573.
25. Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W. A randomized, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 120–129.
26. Skirrow C, McLoughlin G, Kuntsi J, Asherson P. Behavioral, neurocognitive and treatment overlap between attention deficit/hyperactivity disorder and mood instability. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 489–503.
27. Surman CBH, Biederman J, Spencer T, Miller CA, McDermott KM, Faraone SV. Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled study. *ADHD Atten Def Hyp Disord* 2013; 5: 273–281.
28. Theiner P. ADHD od dětství do dospělosti. *Psychiatr praxi* 2012; 13: 148–150.
29. Thomason C, Michelson D. Atomoxetine – treatment of attention deficit hyperactivity disorder: beyond stimulants. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40: 465–473.
30. Upadhyaya H, Ramos-Quiroga JA, Williams D, Tanaka Y, Lane JR, Escobar R, Trzepacz P, Camporeale A, Allen AJ. Maintenance of response after open label treatment with atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22(suppl 2): S427–S428.
31. Upadhyaya HP, Desai AH, Schuh KJ, Bymaster FP, Kallman MJ, Clarke DO, Durell TM, Trzepacz PT, Calligaro DO, Nisenbaum ES, Emmerson PJ, Schuh LM, Bickel WK, Allen AJ. A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 2013; 226: 189–200.
32. Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2013; 369: 1935–1944.
33. Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Michelson D, Ramsey JL, Moore RJ, Renard D, Brady KT, Trzepacz PT, Schuh LM, Ahrbecker LM, Levine LR; Atomoxetine ADHD/SUD Study Group. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2008; 96: 145–154.
34. Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DF, Hampton KD, Richard NE, Modell JG. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 793–801.
35. Young JL, Sarkis E, Qiao M, Wietecha L. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 51–60.
36. Young S, Moss D, Sedgwick O, Fridman M, Hodgkins P. A meta-analysis of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in incarcerated populations. *Psychol Med*. 2014 Apr 7: 1–12. [Epub ahead of print].

Článek doručen redakci: 3. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 29. 8. 2014

doc. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
masopjir@seznam.cz
