

Epidemiologija, farmakoepidemiologija ter primerjalna učinkovitost in sprejemljivost zdravil za zdravljenje hiperkinetične motnje otrok in mladostnikov

Epidemiology, pharmacoepidemiology, comparative efficacy and acceptability of drugs in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents

Matej Štuhec

Oddelek za klinično farmacijo, Psihiatrična bolnišnica Ormož, Ptujška cesta 33, 2270 Ormož
Fakulteta za farmacijo, Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva
cesta 7, 1000 Ljubljana
E-mail: matejstuhec@gmail.si

Izvirni znanstveni članek

NARAVOSLOVJE –
farmacija

Datum prejema:
27. marec 2016

ANALI PAZU
6/ 2016/ 1-2: 37-43
www.anali-pazu.si

Povzetek: Motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) je pogosto diagnosticirana motnja pri otrocih in mladostnikih. V številnih evropskih državah je motnja opredeljena kot hiperkinetična motnja (HKM) in v Severni Ameriki kot ADHD. Natančen vzrok ADHD ni znan. Število diagnosticiranih bolnikov z ADHD raste. Epidemiologija in farmakoepidemiologija ADHD v tem delu Evrope nista dobro raziskani. Glede na smernice zdravljenje bolnikov z ADHD vključuje zdravljenje z zdravili in nefarmakološko zdravljenje. Pri izbiri ustreznega zdravila za zdravljenje ADHD pridobljene vrednosti učinkov iz metaanaliz ne smejo biti edino merilo izbora, a predstavljajo uporabne informacije v izbiri posameznih zdravil za zdravljenje bolnikov z ADHD. Namen prispevka je predstaviti epidemiologijo in farmakoepidemiologijo ADHD v Sloveniji ter primerjalno učinkovitost in sprejemljivosti zdravil za ADHD z uporabo metaanalize.

Ključne besede: motnja pozornosti s hiperaktivnostjo, farmakoterapija, epidemiologija, farmakoepidemiologija, metaanalize.

Abstract: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is commonly diagnosed disorder in children and adolescents. In contrast to North America, where disorder is identified as ADHD, in numerous European countries Hyperkinetic disorder (HKM) is used. The exact cause of ADHD is unknown. The number of diagnosed patients with ADHD is increasing. Epidemiology and pharmacoepidemiology of ADHD in this part of Europe have not been well researched. ADHD treatment guidelines involve pharmacotherapy and nonpharmacological approaches. Effect sizes calculated from meta-analyses should not be the only evidence for clinicians when choosing ADHD medication, but they are a useful tool in choosing pharmacotherapy for ADHD patients. The main aim of this paper is to present the epidemiology and pharmacoepidemiology of ADHD in Slovenia and the comparative efficacy and acceptability of medications for ADHD using meta-analysis.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, pharmacotherapy, epidemiology, pharmacoepidemiology, meta-analyses.

1. Definicija ADHD in epidemiologija

Motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) je nevrološka motnja s poglavitnimi simptomi hiperaktivnosti, nezbranosti in impulzivnosti. Razširjenost ADHD v svetu je od 2,5–5 % med odraslimi in od 5–7 % pri otrocih in mladostnikih. (1) V Sloveniji je bila izračunana razširjenost ADHD v letu 2012 manj kot 1 % med otroki in mladostniki, kar uvršča Slovenijo v države z majhnim obsegom diagnostike ADHD in posledično številnimi neprepoznani in nezdravljenimi bolniki. (2, 3) V letu 1997 je bila letna pojavnost ADHD v Sloveniji 0,0317 % , v letu 2000 je narasla na 0,0469 % in na 0,0823 % v letu 2012. Razširjenost ADHD je bila ocenjena v letu 2012 med 722 in 767 na 100.000 otrok in mladostnikov. Ob dosedanjem trendu naraščanja števila bolnikov z ADHD bo razširjenost ADHD v letu 2020 6,3-krat večja kot v letu 1997 in 1,3-krat večja kot v letu 2012. Regionalne razlike v epidemiologiji ADHD v Sloveniji obstajajo, vendar jih je zaradi nizkih pojavnih vrednosti, vedno boljših prometnih povezav, velikosti države in neenakomernega dostopa do specialistov težko primerjati med seboj. Iz rezultatov sledi, da je ADHD pogosta duševna motnja v Sloveniji, vendar je v primerjavi z zahodnimi državami redkeje diagnosticirana. (2, 4, 5) Glede na rezultate o razširjenosti ADHD v svetovnih državah je mogoče zaključiti, da je ADHD najpogosteje diagnosticirana v Združenih državah Amerike in Združenem kraljestvu, kar je mogoče pojasniti v razlikah v diagnostičnih kriterijih in dolgotrajna zgodovina zdravljenja v teh državah. Kljub temu rezultati novejšega obsežnega sistematičnega pregleda kažejo, da geografske razlike niso vzrok razlik v različni razširjenosti ADHD med državami, kar kaže na možnosti izboljšave v prepoznavanju in zdravljenju ADHD v številnih deželah sveta. (6)

ADHD je najbolj pogosta motnja razpoloženja med otroki in mladostniki in se pogosto pojavlja tudi v odraslem obdobju. Rezultati raziskav kažejo, da ima približno 50 % bolnikov s simptomi ADHD v otroškem obdobju tudi simptome v odraslem obdobju, kar nakazuje potrebo po zgodnjem prepoznavanju in zdravljenju ADHD ter dolgotrajno breme bolezni. (7) Vzrok ADHD ni natančno znani, a veliko spoznanj domneva, da gre pri bolnikih z ADHD za neenakomeren razvoj možganov, predvsem prefrontalne skorje in osrednjih možganov, ki so ključni predeli za pomanjkanje pozornosti, povečano hiperaktivnost in impulzivnost. (3, 4, 6) Pojav ADHD pri bolnikih je povezan z večjo smrtnostjo bolnikov, pri čemer so znanstveniki ugotovili, da imajo odrasli diagnosticirani

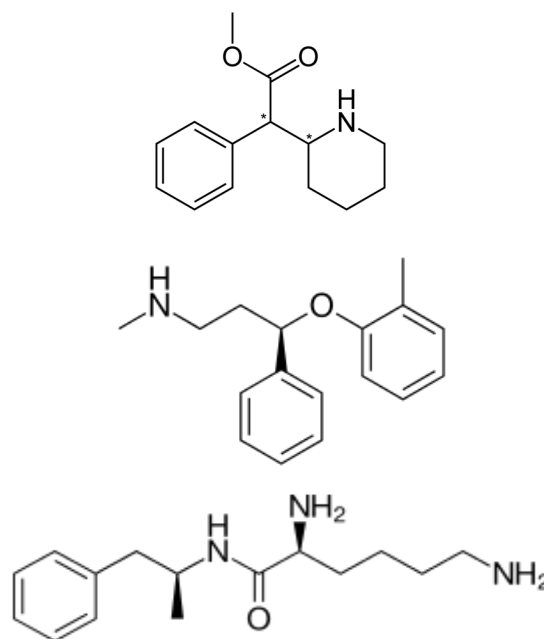
bolniki z ADHD večjo smrtnost kot bolniki diagnosticirani z ADHD v otroštvu. (8) Raziskave kažejo, da se ADHD deduje v velikem odstotku, saj je verjetnost otroka staršev z ADHD tudi do 75 %, kar uvršča ADHD med motnje razpoloženja z največjim dednim vplivom. (1) V evropski literaturi se pogosto z ADHD enači hiperkinetična motnja (HKM), kar je povezano z različnimi klasifikacijami bolezni za diagnosticiranje. V večini svetovnih držav se uporabljata dve mednarodni klasifikaciji bolezni za diagnosticiranje ADHD in HKM, in sicer: Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, peta izdaja (angl. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition*, s kratico DSM-V), ki motnjo poimenuje ADHD, in Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10), ki motnjo poimenuje hiperkinetična motnja (HKM), ki obsega naslednje šifre v MKB-10: F90.0 oziroma motnja pozornosti in aktivnosti, F90.1 oziroma hiperkinetična motnja vedenja, F90.8 oziroma druge vrste hiperkinetična motnja in F90.9 oziroma neopredeljena hiperkinetična motnja. Kljub določenim razlikam v strogo kriterijev za ADHD in HKM (DSM -V so ohlapnejši) se za zdravljenje ADHD uporabljajo identična zdravila in svetovni znanstveniki govorijo praktično izključno o ADHD, čeprav se v določenih deželah uporablja MKB-10 klasifikacija. (9, 10, 11) Posledično je kratica ADHD uporabljena tudi v tem prispevku. Obsežni diagnostični kriteriji niso tematika članka, zato so bolj natančno opisani drugje (11, 12).

2. Potencialne tarče zdravljenja z zdravili

Cilj farmakološkega zdravljenja ADHD je izboljšanje simptomov ADHD, kar omogoča povečana koncentracija dopamina in noradrenalina v centralnem živčnem sistemu (CŽS), bolj natančno predvsem v prefrontalni skorji in osrednjih možganih, ki so najbolj povezani s simptomi nezbranosti, hiperaktivnosti in impulzivnosti. Posledično zdravila za zdravljenje ADHD, na podlagi svojega delovanja, omogočijo povečano koncentracijo dopamina in noradrenalina v sinaptičnih špranjah med nevroni, kar vodi do farmakološkega učinka zdravil. Glede na mesta in način delovanja zdravil za zdravljenje ADHD zdravila za zdravljenje ADHD razdelimo v tri poglavitne skupine: 1) stimulansi (simptomimetiki), 2) selektivni inhibitorji privzema noradrenalina v presinaptični nevron in 3) alfa -1 postsinaptični agonisti. (3)

Stimulansi delujejo kot kompetitivni inhibitorji privzema noradrenalina in dopamina v presinaptični nevron (vpliv na membranski monoaminski transporter) in amfetamini dodatno kot pospeševalci izločanja

noradrenalina in dopamina iz presinaptičnega nevrona (vpliv na monoaminski transporter v presinaptičnem nevronu). Za stimulanse je značilen hiter nastop delovanja in delovanje v odvisnosti od farmakokinetike (blokada transporterja je odvisna neposredno od maksimalne koncentracije učinkovine v plazmi v stacionarnem stanju oz. C_{ss}). Stimulansi so strukturni analogi fenetilaminov, ki vsebujejo fenilno lipofilno skupino, most iz dveh ogljikovih atomov (C2) in amino skupino (NH₂), ki je lahko substituirana ali ne. V to skupino spadajo mešane soli amfetaminov (MAS), lisdeksamfetamin (LDX) in metilfenidat (MPH). MPH je kemijsko podoben amfetaminom z dodatno estrsko skupino ((CO)OCH₃) in amino skupino povezano v pirimidinski obroč, kar poveča lipofilnost molekule MPH. LDX je derivat amfetamina (enantiomera dekstroamfetamina) in aminokislina L-lizina. Posledično je LDX predzdravilo (angl. *prodrug*), ki ga esterase iz eritrocitov cepijo v aktivno snov (dekstroamfetamin). S tem je dosežena boljša absorpcija zdravila v prebavnem traktu in počasno sproščanje dekstroamfetamina. LDX ima v primerjavi z MAS posledično manjšo verjetnost odvisnosti od zdravila v primerih zlorabe, in večjo aktivnost, saj vsebuje le enantiomer dekstroamfetamin, medtem ko je MAS zmes enantiomerov (prevladuje dekstroamfetamin 75 %). (13) MPH se nahaja v različnih oblikah sproščanja, kar omogoča prilagajanje odmerjanja in oblike MPH simptomom ADHD. Pri bolnikih, ki imajo bolj izrazite simptome v številnih delih dneva, je bolj ustrezna oblika s prirejenim sproščanjem, v primerih bolj izrazitih simptomov v določenem delu dneva pa oblika s takojšnjim sproščanjem. LDX je na voljo za zdravljenje otrok in mladostnikov, od leta 2015 tudi za odrasle v nekaterih državah v Evropi. V Sloveniji LDX ni na voljo. (3, 4, 10) V Sloveniji so za zdravljenje ADHD otrok in mladostnikov na voljo tri različna zdravila, in sicer MPH kot farmacevtska oblika s takojšnjim sproščanjem (IR-MPH) in kot oblika s prirejenim sproščanjem (OROS-MPH), ki je kombinacija takojšnjega in podaljšanega sproščanja (angl. *Osmotic release oral delivery sistem*), in ATX, ki ima edini odobreno indikacijo za zdravljenje odraslih z ADHD. (5) Strukturne formule MPH, ATX in LDX so prikazane na Sliki 1.



Slika 1. Strukturne formule metilfenidata, atomoksetina in lisdeksamfetamina.

ATX je kompetitivni selektivni inhibitor privzema noradrenalina, ki ima svojo delovanje omejeno predvsem na prefrontalno skorjo, kjer je pomanjkanje dopaminskih prenašalcev, zato se dopamin privzema s pomočjo noradrenergičnih prenašalcev in posledično v tem delu CZS ATX poviša tudi koncentracijo dopamina v sinaptični špranji in končno dopaminski prenos. S tem je delovanje ATX-a v tem delu CZS podobno kot v primeru MPH. Delovanje ATX je zakasnjeno v odnosu z maksimalno koncentracijo učinkovine v plazmi (C_{ss}), kar pomeni v primeru ATX, da je potrebno na učinek ATX počakati nekaj tednov (4–6 tednov). V nasprotju z MPH in amfetamini ATX ne deluje v predelu striatuma (jedro accumbens), kar pomeni, da ne povzroča odvisnosti v primerih zlorabe kot MPH in amfetamini. ATX vsebuje kemijsko fenilno skupino, most iz treh ogljikovih atomov (C3) in substituirano aminske skupino. ATX je strukturno podoben antidepresivom (npr. duloksetin in venlafaksin ter bupropion), kar je privedlo do kliničnih raziskav za zdravljenje velike depresivne epizode (MDD), pri čemer se je ATX izkazal za neučinkovito zdravilo. ATX se uporablja prednostno pred stimulansi predvsem v primerih opisane odvisnosti od drog v anamnezi, nekaterih primerih komorbidnosti (npr. anksiozna motnja) in kontraindikacij za stimulanse. (3, 10, 14) V to skupino spada tudi antidepresiv bupropion (BUP), ki inhibira privzem noradrenalina in dopamina in je njegovo delovanje analogno ATX-u. BUP izkazuje nizko do zmerno učinkovitost in se uporablja za zdravljenje

ADHD šele za stimulansi in ATX. (3, 12)

Alfa-1 postsinaptični agonisti povečajo koncentracijo noradrenalina v CŽS in delujejo predvsem na noradrenergični neurotransmitterski sistem. To je še posebej ugodno, ko so pri bolnikih z ADHD izraziti simptomi pomanjkanja noradrenalina v primerjavi z dopaminom (npr. nepozornost). (5) S svojim delovanjem povečajo stimulacijo postsinaptičnih receptorjev alfa-1. V to skupino učinkovin spadata klonidin in guanfacin, ki se uporabljata predvsem v Združenih državah Amerike. V Sloveniji je klonidin na voljo kot antihipertenziv. (3) Pozitivna stran uporabe alfa-1 postsinaptičnih agonistov je učinkovitost v primerih neuspešne terapije s stimulansi in ATX, kar se zgodi v približno 30 % primerov zdravljenja. (5) Ob tem velja omeniti drugačen mehanizem delovanja od ATX in stimulansov v prefrontalni skorji, kar lahko privede do učinkovitega zdravljenja. Neželeni učinki so povezani predvsem z agonističnim delovanjem na presinaptičnih alfa-2 receptorjih (npr. hipotenzija), kar privede do manjšega izločanja noradrenalina v predelih vazomotornega centra možganskega debla. V ZDA imata klonidin in guanfacin s podaljšanim sproščanjem odobreno indikacijo za zdravljenje otrok, mladostnikov z ADHD (klonidin dodatno za zdravljenje odraslih). Guanfacin ima od leta 2015 odobreno indikacijo tudi v Evropi, čeprav trenutno v Sloveniji še ni na voljo. (12, 15)

Za zdravljenje ADHD se uporabljajo še nekatera ostala zdravila (npr. antidepresiva reboksetin in venlafaksin), ki na tem mestu zaradi obsega članka niso podrobno navedene. Podrobni odmerki posameznih učinkovin, sheme titracije, farmakokinetični parametri in neželeni učinki so opisani drugje (12, 15).

3. Zdravljenje ADHD in farmakoepidemiologija

Zdravljenje ADHD obsega nefarmakološko zdravljenje (npr. kognitivno-vedenjska terapija) in farmakološko zdravljenje. Pri otrocih in mladostnikih je prva izbira nefarmakološko zdravljenje, medtem ko je pri odraslih bolnikih z ADHD prva izbira farmakoterapija. (12, 15) Farmakoterapija je bolj učinkovita kot nefarmakološko zdravljenje, saj izkazuje večje učinke v dvojno slepih randomiziranih raziskavah in metaanalizah, kar so ključni dokazi za oblikovanje smernic zdravljenja ADHD (12, 15). Pri odraslih bolnikih je potrebno najprej potrditi prisotnost simptomov ADHD v otroštvu (pred dvanajstim letom starosti), zato je pomembno vključevanje svojcev v zdravljenju bolnika z ADHD, saj bolniki pogosto ne opazijo določenih simptomov. Pri otrocih starosti 6 let ali več se lahko prične z zdravljenjem z zdravili ob

trajanju simptomov najmanj 6 mesecev v dveh različnih okoljih (npr. šola in doma); sicer je uporaba zdravil pred tem obdobjem kontraindicirana. Možna je tudi kombinacija farmakološkega in nefarmakološkega zdravljenja. (12, 15) Zaključek zdravljenja je odvisen od bolnika in zdravnika, saj še vedno ni jasnih smernic, kako dolgo naj bi trajalo zdravljenje po prvem predpisu zdravila. V novejših smernicah za zdravljenje ni več jasne stalne podpore strategiji stalnih vikend prekinitev, nasprotno avtorji smernic predlagajo vsakoletno vrednotenje o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja. (12) Slovenskih nacionalnih smernic za prepoznavanje in zdravljenje ADHD ni na voljo, zato se v praksi uporabljajo tuje smernice (17, 18).

Natančni priporočeni odmerki za zdravljenje ADHD in njihovo prilagajanje so zaradi obsežnosti opisani drugje (3, 12, 15).

MPH je po številnih smernicah učinkovina izbora (predvsem IR-MPH v obdobju titracije) v uvajalnem obdobju zdravljenja in izkazuje visoko učinkovitost tudi pri odraslih. (3, 11) Posledično novejša zdravila na tržišču ne smejo v celoti zamenjati IR-MPH. V Nemčiji tega trenda predpisovanja ni mogoče zaslediti, saj je še vedno 83,2 % bolnikov prejelo IR-MPH kot zdravilo izbora v obdobju 2005–2009 (16). Farmakoepidemiologijo zdravljenja ADHD otrok in mladostnikov v Sloveniji so opisali Štuhec in avtorji, kjer so ugotovili, da je celotna poraba zdravil naraščala v obdobju 2008–2012, kar je pozitiven trend in nakazuje povečan obseg diagnostike in zdravljenja ADHD v Sloveniji, kar so avtorji povezali tudi z dostopnostjo novih zdravil za ADHD v Sloveniji (2006 ATX in 2007 OROS-MPH). (17) Poraba zdravil za ADHD je v Sloveniji narasla iz 0,0537 definiranih dnevni odmerkov (DDD)/1000 prebivalcev/dan v 2001 na 0,0687 DDD/1000 prebivalcev/dan v letu 2006 in na 0,3076 DDD/1000 prebivalcev/dan v letu 2012. Povečana poraba je predvsem posledica povečane porabe OROS-MPH in ATX, medtem ko se je poraba IR-MPH zmanjšala. Poraba zdravil za ADHD je v slovenskih regijah različna in rast porabe neenakomerna. Največja poraba vseh zdravil za ADHD v letu 2012 je bila na področju Kopra in Novega mesta in najmanjša na področju Murske Sobote in Nove Gorice. V Sloveniji so tudi regionalne razlike v predpisovanju ATX, odstopanja so predvsem na področju Krškega in Novega mesta. (4, 17) Poraba IR-MPH je kljub nasprotnim priporočilom, v smernicah za zdravljenje ADHD, strmo upadala v Sloveniji (v letih 2011 in 2012 predstavlja manj kot 15,0 % celokupne porabe zdravil za ADHD). (17) Uporaba ATX je naraščala od prihoda zdravila na tržišče v Sloveniji v

letu 2006. Vedno večja poraba ATX je vprašljiva, saj ATX razen v redkih primerih ni prvo zdravilo izbora. (10, 12, 15, 18) Slovenski rezultati porabe zdravil za zdravljenje otrok in mladostnikov z ADHD so podobni turškim, kjer ima pri zdravljenju ADHD OROS-MPH 75 % delež med predpisanimi zdravili, IR-MPH pa se zelo malo uporablja, kar pomeni, da je v Sloveniji potrebno vložiti dodatno energijo po implementaciji smernic za zdravljenje ADHD v praksi (19).

4. Primerjalna učinkovitost in sprejemljivost

Odziv na zdravljenje in stanje remisije sta cilja zdravljenja ADHD in pomenita uspeh zdravljenja. Za odziv na zdravljenje se uporabljajo različni validirani vprašalniki za bolnike, svojce in zdravstvene delavce. Pomembno je doseči t.i. prag odziva, ki je različno definiran (npr. 30 ali 40 % zmanjšanje števila točk po vprašalniku v obdobju po 2–4 tednih zdravljenja). Zaradi obsega področja so vprašalniki bolj natančno opisani drugje. (12, 15) Zdravila za zdravljenje ADHD izkazujejo veliko učinkovitost v primerjavi z ostalimi zdravili za zdravljenje duševnih motenj v metaanalizah, saj je število oseb, ki jih je potrebno zdraviti, da dosežemo en odziv na zdravljenje v primerjavi s placebom (kratica NNT, angl. *number needed to treat*) za ADHD zdravila sledeča: pri otrocih in mladostnikih za MPH 3, za LDX 2, za ATX 6; pri odraslih bolnikih se vrednosti bistveno ne spremenijo, kar nakazuje visoko učinkovitost zdravil za zdravljenje ADHD. (20, 21, 22, 23)

Za medsebojno primerjavo učinkovitosti s placebom in ostalimi zdravili so ključne obsežne metaanalize, ki pomembno vplivajo k oblikovanju smernic za zdravljenje ADHD, saj pomenijo najvišjo stopnjo dokaza (dokaz Ia; več kvalitetnih randomiziranih dvojno slepih raziskav in metaanaliza). Na področju sprejemljivosti in učinkovitosti zdravil pri otrocih in mladostnikih z ADHD obstaja več metaanaliz, vendar sta do 2015 obstajali samo dve metaanalizi, ki sta vključevali primerjalno učinkovitost ATX, bupropiona (BUP) in MPH v primerjavi s placebom, in samo ena metaanaliza, ki je vključevala še LDX. (21, 22) V obeh metaanalizah ni bilo podatkov o sprejemljivosti zdravil. Za učinkovito zdravljenje z BUP, za katerega je na voljo malo podatkov iz dvojno slepih randomiziranih raziskav (velika heterogenost podatkov), so ti podatki ključni za presojo smotnosti njegove uporabe predvsem v primeru komorbidnosti (na primer velika depresivna epizoda) ali/in neučinkovitosti ostalih zdravil. (4) V zadnji objavljeni metaanalizi leta 2015 (avtorjev Štuhec in ostalih) so avtorji raziskovali sprejemljivost in učinkovitost zdravil za ADHD med otroci in

mladostniki. Vrednosti velikosti učinka v primerjavi s placebom, izražene kot standardizirane razlike povprečij (SMD) z njihovimi intervali zaupanja (IZ), so znašale: za BUP -0,32 (95 % IZ, -0,69, 0,05), le-ta se je izkazal za slabo učinkovitega (SMD manj kot 0,5); za ATX -0,68 (95 % IZ, -0,76, -0,59); in za MPH -0,75 (95 % IZ, -0,98, -0,52). Ti učinkovini sta se izkazali kot srednje učinkoviti terapiji pri zmanjšanju simptomov ADHD (ATX, MPH). LDX se je izkazal kot zelo učinkovit, SMD je bil -1,28 (95 % IZ, -1,84, -0,71), kar pomeni, da je znašala vrednost NNT za LDX približno 1,5. (20, 23) Prekinitve zdravljenja (merjene v razmerju obov OR kot sprejemljivost) niso bile značilno manjše v primerjavi s placebom za ATX (OR = 0,91, 95 % CI, 0,66, 1,24) in LDX (OR = 0,60, 95 % CI, 0,22, 1,65), so bile značilno manjše za MPH (OR = 0,35, 95 % CI, 0,24, 0,52) ter niso bile značilno večje za BUP (OR = 1,64, 95 % CI, 0,50, 5,43). Razlike v sprejemljivosti so avtorji povezali s pomanjkanjem učinkovitosti BUP in veliko učinkovitostjo LDX, kar je privedlo do manjšega števila bolnikov, ki je zapustilo raziskave. Za pomembno razlikovanje v sprejemljivosti bi potrebovali dolgotrajne dvojno slepe randomizirane raziskave, ki pa jih za vse učinkovine nimamo na voljo, zato je pri dolgotrajnem zdravljenju potrebno spremljati odziv na zdravilo, saj se nekateri neželeni učinki lahko pojavijo kasneje. (23) Izračunane vrednosti učinka guanfacina v obliki podaljšanega sproščanja, pridobljene iz dveh dvojno slepih randomiziranih raziskav pri otrocih in mladostnikih, so bile 0,43–0,86, kar kaže na srednjo velikost učinka guanfacina (NNT približno 6), ki je primerljiv z ATX. (24) Rezultati metaanaliz pri odraslih ne kažejo bistvene razlike v učinkovitosti posameznih zdravil v primerjavi z otroki in mladostniki, kar omogoča lažje načrtovanje dolgotrajnega zdravljenja z zdravili pri bolnikih z ADHD. (12) Poleg vsega navedenega je potrebno za individualno zdravljenje upoštevati še individualne značilnosti bolnikov z ADHD in jih ustrezno povezati z vsemi navedenimi dokazi. (12) Iz tega prispevka so prav tako izključene interakcije med zdravili, ki lahko pomembno vplivajo na izbiro zdravila. Zaradi obsega področja interakcij med zdravili so pomembne interakcije med zdravili za zdravljenje ADHD in ostalimi zdravili opisane drugje (3, 12).

5. Zaključki

V Sloveniji so na voljo prvi objavljeni podatki o epidemiologiji in farmakoepidemiologiji otrok in mladostnikov z ADHD, kar je nujno potrebno za načrtovanje kvalitetnega prepoznavanja in zdravljenja. V Sloveniji se ADHD prepozna in zdravi, a je

odstotek diagnosticiranih in zdravljenih bolnikov še vedno manjši kot v zahodnih državah. Najnovejše raziskave in smernice zahtevajo potrebo po novih zdravilih v Sloveniji, ki jih bolniki za bolj učinkovito zdravljenje nujno potrebujejo (predvsem LDX). V zdravljenju otrok in mladostnikov z ADHD morajo stimulansi v večini primerov ostati prva izbira pri zdravljenju, saj kažejo boljšo učinkovitost kot nestimulansi. Za doseganje želenih kliničnih izidov in načrtovanje zdravljenja z zdravili na področju zdravljenja bolnikov z ADHD je potrebno sodelovanje širokega kroga strokovnjakov, ki bi lahko sodelovali v pripravi slovenskih smernic za zdravljenje, ki jih trenutno še ni na voljo (pedopsihiatri, psihiatri, klinični farmacevti, psihologi, delovni terapevti, družinski zdravniki...).

Literatura

1. Akutagava-Martins, G.C.; Rohde, L.A.; Hutz, M.H. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Expert Rev Neurother* **2016**, *16*, 145-156.
2. Štuhec, M.; Švab, V.; Locatelli, I. Prevalence and incidence of attention-deficit/hyperactivity disorder in Slovenian children and adolescents: a database study from a national perspective. *Croat Med J* **2015**, *56*, 159-165.
3. Štuhec, M. Hiperkinetični sindrom: od epidemiologije do zdravljenja z zdravili = Hyperkinetic syndrome: from epidemiology to pharmacotherapy. *Farmacevtski vestnik* **2015**, *66*, 177-184.
4. Štuhec, M. *Epidemiologija, farmakoepidemiologija ter primerjalna učinkovitost in sprejemljivost zdravil za zdravljenje hiperkinetične motnje otrok in mladostnikov = Epidemiology, pharmacoepidemiology, comparative efficacy and acceptability of drugs in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents*: doktorska disertacija. Ljubljana: [M. Štuhec], **2015**. 174 f., tabele, graf. prikazi.
5. Štuhec, M. Pharmacotherapy of ADHD in Slovenia: realities and perspectives. *Eur Child Adolesc Psychiatry* **2016**, DOI: 10.1007/s00787-015-0811-4.
6. Polanczyk, G.; de Lima, M.S.; Horta, B.L.; et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* **2007**, *164*, 942-948.
7. Faraone, S.V.; Biederman, J.; Mick, E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine* **2006**, *36*, 159-165.
8. Dalsgaard, S.; Østergaard, S.D.; Leckman, J.F.; et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* **2015**, *385*, 2190-2196.
9. Štuhec, M. Odgovor na pismo izvršnega odbora Združenja za otroško in mladostniško psihiatrijo. *Zdravniški vestnik* **2013**, *82*, 527-529.
10. Banaschewski, T.; Coghill, D.; Santosh, P.; et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* **2006**, *15*, 476-495.
11. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE clinical guidelines CG72. National Institute for Health and Care Excellence 2008. Dostopno na (marec 2015): <http://www.nice.org.uk/guidance/cg72/chapter/1-recommendations>.
12. Bolea-Alamañac; Nutt, D.J.; Adamou, M.; et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* **2014**, *28*, 179-203.
13. Heal, D.J.; Smith, S.L.; Gosden, J.; et al. Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol* **2013**, *27*, 479-496.
14. Štuhec, M.; Švab, V. Atomoxetine-induced life-threatening long QT syndrome. *Ir J Med Sci* **2013**, *182*, 535-537.
15. Gleason, M.M.; Egger, H.L.; Emslie, G.J.; et al. Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry* **2007**, *46*, 1532-1572.
16. Garbe, E.; Mikolajczyk, R.T.; Banaschewski, T.; et al. Drug treatment patterns of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents in Germany: results from a large population-based cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2012**, *22*, 452-458.
17. Štuhec, M.; Locatelli, I.; Švab, V. Trends in

- attention-deficit/hyperactivity disorder drug consumption in children and adolescents in slovenia from 2001 to 2012: a drug use study from a national perspective. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2015**, 25, 254-259.
18. Štuhec, M. Hiperkinetična motnja - na izsledkih temelječe zdravljenje z zdravili = Evidence-based pharmacotherapy of hyperkinetic syndrome. *Viceversa* **2015**, pos. izd., 68-76.
 19. Oner, O.; Yilmaz, E.S.; Karada, Y.; et al. ADHD Medication Trends in Turkey: 2009-2013. *J Atten Disord* **2014**, doi: 10.1177/1087054714523129.
 20. Štuhec, M. Pregled zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo. *Zdravniški vestnik* **2013**, 82, 243-254.
 21. Faraone, S.V.; Biederman, J.; Spencer, T.J.; et al. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed* **2006**, 8, 4.
 22. Faraone, S.V.; Glatt, S.J. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* **2010**, 71, 754-763.
 23. Štuhec, M.; Munda, B.; Svab, V.; et al. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A meta-analysis with focus on bupropion. *J Affect Disord* **2015**, 178, 149-159.
 24. Hervas, A., Huss, M., Johnson, M., et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol* **2014**, 12, 1861-1872.