
Postavení atomoxetinu v léčbě hyperkinetické poruchy u dětí a adolescentů

Hrdlička M.

Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha,
přednosta prof. MUDr. M. Hrdlička, CSc.

SOUHRN

V úvodu přehledového článku je popsán současný stav péče o děti a adolescenty s hyperkinetickou poruchou v České republice. Jsou zmíněny příčiny, které vedou ke stále nedostatečné diagnostice a léčbě hyperkinetické poruchy. Stručně je diskutován současný koncept poruchy a celosvětový nárůst pozornosti věnované tomuto problému. Po souhrnné informaci věnované léčbě stimulanty se článek zaměřuje na atomoxetin. Je podán přehled preklinických dat, základních studií atomoxetinu a klinických aspektů léčby atomoxetinem. Přehled je doplněn informací o současných českých doporučených postupech pro léčbu hyperkinetických poruch.

Klíčová slova: hyperkinetická porucha, ADHD, léčba, atomoxetin.

SUMMARY

Hrdlička M.: Position of Atomoxetine in the Treatment of Hyperkinetic Disorders in Children and Adolescents

In the introduction of a review article, contemporary status of the care of children and adolescents with hyperkinetic disorder in the Czech Republic was described. Reasons leading to still not satisfactory diagnostics and treatment of hyperkinetic disorder were summarized. Current concept of the disorder and increasing attention to the problem worldwide were discussed. After overall information on stimulant treatment, the article focused on atomoxetine. An overview of pre-clinical data and clinical studies of atomoxetine as well as of clinical aspects of atomoxetine treatment was given. Review was supplemented by the information on contemporary Czech treatment guidelines of hyperkinetic disorder.

Key words: hyperkinetic disorder, ADHD, treatment, atomoxetine.

Čes. a slov. Psychiat., 103, 2007, No. 5, pp. 230–239.

ÚVOD

Na tezi, že hyperkinetická porucha (HKP) je u nás málo diagnostikována a ještě méně léčena, by se pravděpodobně shodla významná část českých dětských psychiatrů. Pro podporu této teze však existují jen nepřímé důkazy, protože nemáme k dispozici relevantní epidemiologické studie. Nicméně i nepřímé důkazy hovoří dosti jednoznačně. Uvedme to na číslech z roku 2005. Při předpokládané 1% prevalenci HKP je minimální odhad pro Českou republiku dvacet tisíc postižených dětí a adolescentů. Podle údajů IMS za období 10/2004 – 10/2005 užívalo metylfenidát, jedinou u nás dostupnou psychostimulační léčbu (která byla v té době zároveň jedinou léčbou první volby u HKP), maximálně 1700 pacientů (tj 8,5 %). Více než 90 % dětí a dospívajících s HKP tedy buď dostávalo léčbu méně vhodnou, nebo nebylo farmakologicky léčeno vůbec. To je situace nepochybně varující

a stěží si lze představit jinou diagnózu z okruhu psychiatrie, kde by byla podobná situace.

Menší shoda v naší odborné obci by asi panovala okolo identifikace důvodů, proč tomu tak je. Pokusíme se nabídnout některé z nich, které považujeme za zásadně důležité (tab. 1). Můžeme si je rozdělit na organizační a odborné. Z organizačních důvodů jsou to především nejasné kompetence pro diagnostiku a péči o děti s HKP. Na tomto poli působí paralelně dětská psychiatrie, dětská neurologie, dětská psychologie, pediatrie a pedagogicko – psychologické poradny (PPP). Značná část případů je poprvé zachycena právě v PPP, tedy zařízeních spravovaných rezortem školství, kde často chybí spolupráce s rezortem zdravotnictví. Pedagogicko – psychologické poradny se mnohdy nesprávně řídí výlučně psychologickým konceptem hyperkinetické poruchy, tedy že příčinami poruchy jsou špatná rodinná situace, chybná výchova, špatný domácí režim a netolerantní školní prostředí. Metodou práce v takových PPP je pak psychoterapie a prá-

ce s rodinou, přičemž v tomto konceptu nenalézá farmakoterapie žádné uplatnění. To vše se odehrává za situace, kdy byla přesvědčivě prokázána jak neurobiologická povaha poruchy a četné zprávy o tom byly přineseny také v českém písemnictví [15, 19, 20, 30, 31, 39], tak byly prokázány i přednosti farmakoterapie oproti psychoterapii [36].

Odborných důvodů je několik a zasloužily by si samostatnou analýzu. Obraz HKP bývá někdy maskován či modifikován výskytem komorbidních diagnóz, a to může vést jak k diagnostickým omylům, tak i k používání neadekvátních léčebných postupů [23]. Časté změny názvu a koncepce dětské hyperaktivity v průběhu dvacátého století

Tab. 1. Příčiny nedostatečné diagnostiky a léčby hyperkinetické poruchy v České republice.

1. Organizační

Nejasné kompetence pro diagnostiku a péči o děti s HKP (dětští psychiatři, dětští neurologové, dětští psychologové, pediatri, pedagogicko – psychologické poradny).

Vliv výlučně psychologického konceptu HKP na postup péče o děti s HKP.

2. Odborné

Vliv komorbidních diagnóz.

Časté změny názvu a koncepce dětské hyperaktivity.

Vliv konceptu lehké mozkové dysfunkce.

Nepřesné užívání diagnózy hyperkinetická porucha chování.

Nadužívání neuroleptik v léčbě.

Komerčně nabízené alternativní metody léčby.

Legenda:

HKP – hyperkinetická porucha

nijak nepřispěly k jednotnému pojetí problému (schéma 1). Především u nepediatrických odborností přetrvává vliv obsolentního konceptu lehké mozkové dysfunkce, který také vede k obsolentním terapiím, např. nootropiky. Nepřesné užívání diagnózy „hyperkinetická porucha chování“ je jedním z faktorů, které směřují farmakoterapii k nadužívání neuroleptik. Nadužívání neuroleptik u nás empiricky zachytila i nedávná studie Drtílkové a Theinera [17], podle níž téměř 70 % pacientů s hyperkinetickou poruchou bylo léčeno právě neuroleptiky. A konečně, komerčně nabízené alternativní léčebné metody často vzbuzují v rodičích hyperaktivních dětí nerealistické naděje, ačkoli i v českém písemnictví byla kriticky diskutována jejich účinnost [16, 19]. Důsledkem může být oddálení standardní medicínské léčby.

Současný koncept poruchy a narůstající pozornost problému

V současné době existují vedle sebe dva platné koncepty: koncept „Hyperkinetické poruchy“ podle Mezinárodní klasifikace nemocí [32] a koncept „Poruchy s deficitem pozornosti a hyperaktivitou“ (Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder, ADHD) podle amerického diagnostického manuálu psychiatrických poruch DSM-IV [2]. Rozdíly mezi oběma koncepty byly opakovaně v našem písemnictví referovány [19, 20], proto se omezíme pouze na stručnou charakteristiku. Pojetí hyperkinetických poruch v 10. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí je užší ve srovnání se širěji pojatým konceptem ADHD v současném manuálu DSM-IV a zahrnu-

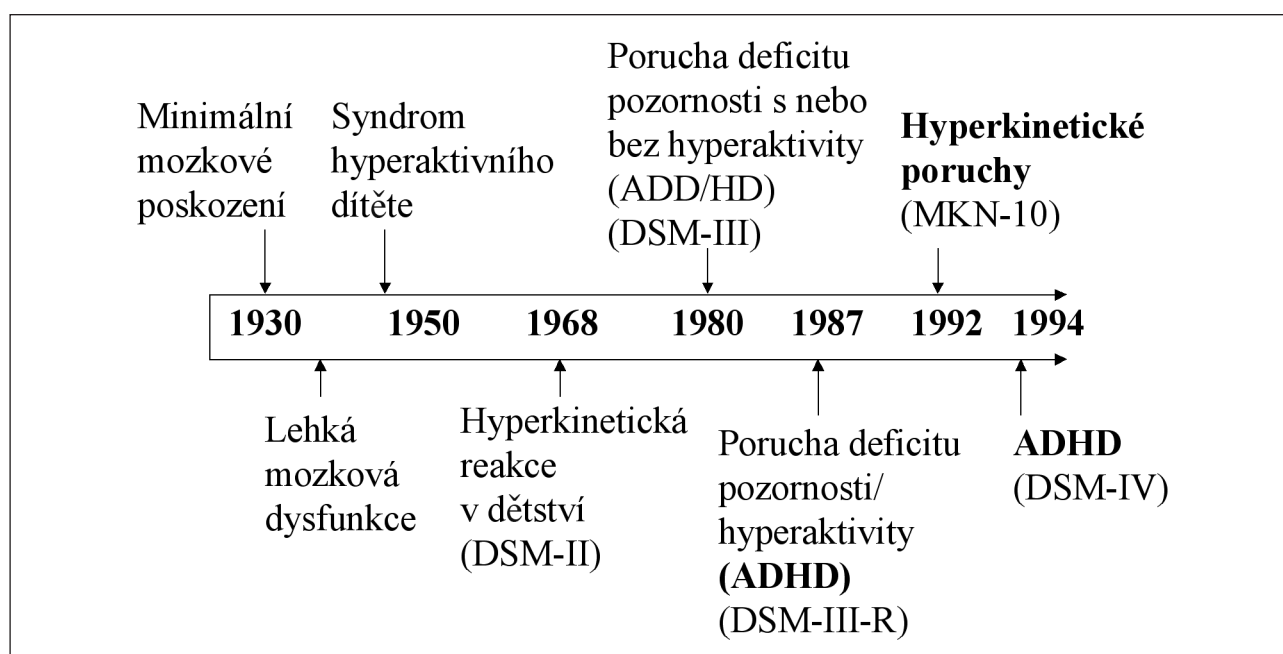


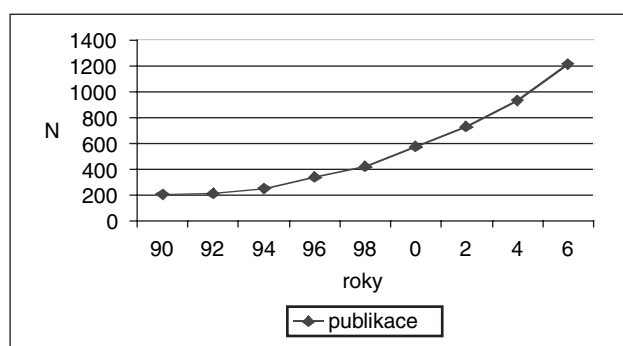
Schéma 1. Vývoj pojmů a konceptů hyperkinetické poruchy/ADHD.

Adaptováno podle Biedermana [8].

je jen pacienty se závažnější formou poruchy. Tomu odpovídají i rozdílné údaje o prevalenci obou poruch u školních dětí: 1% u HKP oproti 3 – 10% u ADHD. Oba termíny tedy nejsou zaměnitelné. Hyperkinetické poruchy lze v podstatě považovat za podskupinu ADHD. Pojetí ADHD lze ovšem považovat za více adekvátní současné klinické praxi než koncept HKP a lze jen doufat, že bude přijato i do připravované 11. revize Mezinárodní klasifikace nemocí.

Více získaných empirických dat se vztahuje k diagnostické jednotce ADHD než k HKP a v následujícím textu popisujícím dosavadní poznatky budeme striktně mezi oběma termíny rozlišovat.

Boj o správnou diagnostiku a léčbu HKP u nás se odehrává na pozadí faktu, že HKP, resp. ADHD, se celosvětově stala nejkoumanější diagnózou dětské a dorostové psychiatrie (na druhém místě se umísťuje dětský autismus). Zadáme-li v nejužívanější lékařské databázi Medline heslo ADHD, pak v roce 1990 bylo publikováno 202 prací, ale v roce 2006 již 1212 prací na toto téma. Jen pro představu to znamená, že v roce 2006 vyšla každých sedm hodin jedna odborná práce o ADHD. Dynamika tohoto procesu je neobyčejná a nárůst publikací má téměř exponenciální charakter (graf 1).



Graf 1. Vývoj počtu publikací o ADHD v letech 1990-2006 podle databáze Medline.

Léčba stimulancií

Behaviorální efekt stimulancií (amfetaminu) u hyperaktivních dětí poprvé popsal Bradley v roce 1937. Předjal tak o více než deset let nástup éry psychofarmakologie, který bývá konvenčně spojován s užitím lithia u manických pacientů a se jménem J. F. J. Cade. V průběhu dvacátého století se psychostimulancia stala nejprověřenější léčbou v pedopsychiatrii. V roce 1996 již bylo k dispozici 161 randomizovaných kontrolovaných studií, zahrnujících 5 studií předškolních a 150 studií školních dětí, 7 studií u adolescentů a 9 studií u dospělých [21]. Efekt léčby byl popisován v rozmezí 65–75 %. Nejvíce studií bylo provedeno s metylfenidátem (n=133), následoval dextroamfetamin (22 studií) a pemolin (6 studií). Podobné bylo i rozložení preferencí v klinické praxi. Swan-

son a spol. [52] popsali, že u dětí, kterým byla předepsána medikace, byl v 71 % případů zvolen právě metylfenidát (MPH).

Psychostimulancia se ve všech nedávných i současných vodítkách léčby stala léčbou první volby u ADHD či HKP [7, 21, 29, 40, 41, 44, 54]. Odhaduje se, že ve Spojených státech užívá každý den stimulancia přibližně 3 miliony dětí [21].

Jako výhoda léčby stimulancií bývá označován rychlý, někdy téměř bezprostřední nástup terapeutického účinku, který však je vyvažován krátkým trváním účinku jedné dávky, což (s výjimkou pemolinu) vede k nutnosti dávkování 3x denně. Pemolin byl ovšem kvůli možné hepatotoxicitě v novějších vodítkách buď zařazen mezi poslední volbu [21], nebo byl zcela vyřazen z doporučení [41]. Problematické je zejména užívání polední dávky ve škole, což jen částečně zmiřňuje v některých zemích institut školní sestry (viz dále). Proto byla neobyčejná pozornost věnována vývoji forem s prodlouženým uvolňováním, které je možné podávat pouze jednou denně v ranní dávce.

Ve dvojité slepých studiích se stimulancií byly popsány středně závažné nežádoucí účinky u 4 až 10 % dětí. Poruchy usínání, snížená chuť k jídlu, nauzea, bolesti hlavy a neklid jsou nejčastěji zmiňovanými nežádoucími účinky [5]. Znepokojení vyvolala dosud neuzavřená diskuse o vlivu stimulancií na vývoj růstu a hmotnosti léčených dětí [21, 50]. Existence některých kontraindikací (psychotické poruchy, tiky, epilepsie, jaterní onemocnění, drogová závislost) rovněž stimulovala výzkum alternativních, nestimulačních druhů léčby ADHD/HKP.

Nástup atomoxetinu a preklinická data

Za této situace byl v lednu 2003 uveden na severoamerický trh atomoxetin (ATX). Předcházelo tomu schválení Úřadem pro potraviny a léky (FDA) v listopadu 2002. V Evropské unii byl lék nejprve k dispozici ve Velké Británii (červenec 2004). Do prosince 2006 pak schválilo užití atomoxetinu 79 zemí světa a ve více než čtyřiceti z nich byl již také uveden na trh. Od 1. dubna 2007 byl lék kategorizován a uveden na trh i v České republice.

Atomoxetin (přípravek Strattera®) je nový nestimulační lék k léčbě ADHD. Původně byl nazván tomoxetin, ale název byl později změněn, aby se vyhnulo jakékoli možné záměně s tamoxifenem [27]. Jeho mechanismus účinku je v souladu se současnými neurobiologickými důkazy, že u ADHD jsou účinné léky ovlivňující dopaminergní a noradrenergní transmissi [6]. ATX účinkuje mechanismem vysoce selektivní inhibice presynaptického noradrenalinového transportéru. Zvyšuje koncentraci noradrenalinu a nepřímým efektem i dopaminu v prefrontálním kortexu, dále pak noradrenalinu, nikoli však dopaminu, také ve striatu či nucleus accumbens [14]. Chybění dopami-

nergní akce v podkorových strukturách zřejmě podmiňuje, že terapie atomoxetinem nepůsobí psychostimulačně a nepodporuje vznik syndromu závislosti ani tiků [47, 53].

ATX je po perorálním požití rychle absorbován z trávicího traktu a dosahuje maximální plazmatické koncentrace v rozmezí 1–2 hodin [47]. Při terapeutických koncentracích se váže na albumin v plazmě až v 98 %. Jídlo (zvláště tučné) zpomaluje rychlost, nikoli však rozsah absorpce; lék tedy může, ale nemusí, být podáván s jídlem [45]. Podání s jídlem však může zlepšit tolerabilitu léku. Jeho vylučovací poločas je u rychlých metabolizérů (více než 90% populace) 5,2 hodiny a u pomalých metabolizérů 21,6 hodiny. Rozdíl v účinnosti a nežádoucích účincích mezi dobrými a špatnými metabolizéry je však nevýznamný a nepodmiňuje žádné specifické dávkovací opatře-

ní. ATX je metabolizován v játrech cytochromem P450 2D6 [45]. Hypoteticky se při vážnějších jaterních poruchách doporučovalo redukovat dávku ATX na 50 %, v extrémních případech až na 25 % normální dávky [47], ovšem podle dnešních znalostí by u takových pacientů bylo lepší lék spíše nenasazovat. U ledvinných poruch není třeba dávku upravovat.

Vylučovací poločas nekoresponduje s trváním terapeutického účinku, které je mnohem delší než by odpovídalo vylučovacímu poločasu [6]. Pro tento jev existují dvě možná vysvětlení: jednak že sérový poločas nereflktuje přesně farmakokinetiku léku v CNS, jednak že místo účinku je lékem biochemicky změněno, což odpovídá za prodloužení efektu. ATX stačí tak podávat v jedné ranní dávce. Alternativně lze denní dávku rozdělit na ranní a pozdní odpolední dávku.

Tab. 2. Přehled základních studií atomoxetinu s krátkým trváním.

Autor Citace Poznámka	Design Délka (týdny)	N Věk (roky)	Léky, denní dávky	Výsledek
Spencer et al., 2001 [48]	O 11	30 7–14	ATX 10-90 mg	75% odpověď
Michelson et al., 2001 [33]	R, DB 8	297 6–18	ATX 0,5; 1,2; 1,8 mg/kg pla	ATX (1,2; 1,3)>pla ES=0,63
Michelson et al., 2002 [34]	R, DB 6	171 6–16	ATX 1,0–1,5 mg/kg pla	ATX>pla ES=0,71
Kratochvil et al., 2002 [27]	R, O 10	228 10,4	ATX 1,40 mg/kg MPH 0,85 mg/kg	(ATX = MPH)
Spencer et al., 2002 [49] (2 identické studie se sloučením výsledků)	R, DB 12	291 7–12	ATX 1,5 mg/kg (mean) MPH 1,5 mg/kg pla	ATX>pla ES (ATX) = 0,72 účinek MPH neposuzován
Biedeman et al., 2002 [9] subsoubor studie (49)	R, DB 9	52 7–12 dívky	ATX 2,0 mg/kg pla	ATX>pla
Kelsey et al., 2004 (25)	R, DB 8	197 6–12	ATX 1,3 mg/kg (mean) pla	ATX>pla
Kaplan et al., 2004 [24] subsoubor studie (49) ADHD + ODD	R, DB 9	98 7–12	ATX 2,0 mg/kg pla	Symptomy ADHD: ATX>pla Symptomy ODD: ATX = pla
Buitelaar et al., 2004 [12]	O 10	604 6–15	ATX 1,6 mg/kg (mean)	69% efekt
Weiss et al., 2005 [56]	R, DB 7	153 8–12	ATX 1,2–1,8 mg/kg pla	ATX>pla
Wigal et al., 2005 [57]	R, DB 3	215 6–12	ATX 1,2 mg/kg AMP-XR 30 mg	AMP-XR>ATX
Kemner et al., 2005 [26]	R, O 3	1323 6–12	ATX 36,7 mg (mean) OROS-MPH 32,7 mg (mean)	OROS-MPH>ATX
Newcorn et al., 2005 [37] ADHD, ADHD+ODD	R, DB 8	297 8–18	ATX 0,5; 1,2; 1,8 mg/kg pla	Jen ADHD: ATX (1,2; 1,8)>pla ADHD+ODD: ATX (0,5; 1,8)>pla
Brown et al., 2006 [11]	R, DB 7	153 8–12	ATX 1,3 mg/d (mean) pla	ATX>pla

Legenda:

N – počet pacientů; *O* – otevřená studie, *R* – randomizovaná studie, *DB* – dvojité slepá studie, *ATX* – atomoxetin, *pla* – placebo, *MPH* – metylfenidát, *AMP-XR* – směšené soli amfetaminu s prodlouženým uvolňováním, *OROS-MPH* – metylfenidát s řízeným osmotickým uvolňováním; *ES* – effect size (velikost účinku); *mean* – průměrná dávka na konci studie; *ODD* – Oppositional Defiant Disorder (porucha opozičního vzdroru).

Základní klinické studie atomoxetinu

V současnosti je k dispozici celá řada klinických studií různých typů designů, a to jak s krátkým trváním (3 – 12 týdnů), tak i s dlouhým sledováním (6 – 9 měsíců). Výběr základních krátkodobých studií přináší tabulka 2.

1. Studie zaměřené primárně na účinnost

Základními studii zaměřenými na účinnost byly dvě identické multicentrické studie Spencera a spol. [49], které dohromady zahrnuly 291 pacientů. V dvojité-slepém, placebem kontrolovaném uspořádání prokázaly, že ATX je významně účinnější než placebo v redukci symptomů ADHD, měřené pomocí škál ADHD-IV Rating Scale (ADHD-RS), Clinical Global Impressions – Severity (CGI-S) a ADHD Indexu Connors' Parent Rating Scale – Revised (CPRS-R). Na léčbu atomoxetinem příznivě odpovědělo v první studii 64,1 % a v druhé studii 58,7 % pacientů. Studie obsahovaly i malou větev s metylfenidátem (celkem 38 pacientů v obou studiích), která byla zařazena primárně pro validaci designu, avšak nebyla dostatečně velká pro přímé porovnání efektu ATX a MPH.

Subsoubor 52 dívek ve větvích s ATX a placebem z těchto dvou studií analyzovali Biederman a spol. [9] a rovněž našli ATX významně účinnější oproti placebo.

Dalšími dvojité slepými studii ATX, které primárně prokazovaly významně vyšší účinnost oproti placebo, byly studie Kelseyho a spol. [25], Weissové a spol. [56] a Browna a spol. [11]. Otevřené studie s příznivými výsledky publikovali např. Spencer a spol. (48), Kratochvil a spol. (27) a Buitelaar a spol. (12). Blíže viz tabulka 2.

2. Studie zaměřené na dávkování

Výzkum na hledání vztahu dávky a léčebné odpovědi provedli Michelson a spol. [33]. Studie měla tři větve s ATX, které se lišily denním dávkováním (0,5 mg/kg; 1,2 mg/kg a 1,8 mg/kg) a čtvrtou větev s placebem. Ke kvantifikaci příznaků

a jejich změn bylo užito škál ADHD-RS, CPRS-R a CGI-S. Afektivní symptomy byly hodnoceny revidovanou škálou Children's Depression Rating Scale (CDRS-R) a širší sociální a rodinné fungování škálou Child Health Questionnaire (CHQ). Bylo nalezeno, že ATX v dávkování 1,2 mg/kg a 1,8 mg/kg byl významně lepší než placebo v téměř všech měřících, zatímco v dávkování 0,5 mg/kg se účinností příliš nelišil od placebo. Mezi oběma vyššími dávkováními nebyl významný rozdíl v účinnosti. V kvalitě života bylo však zlepšení výraznější při nejvyšším dávkování. Snášenlivost ATX byla dobrá při všech třech dávkách.

Jiná studie Michelsona a spol. [34] se zaměřila na možnost dávkování jednou denně. Původně se ATX dával dvakrát denně, což teoreticky vycházelo ze stanoveného krátkého vylučovacího poločasu (5,2 hod.). Později ale klinické zkušenosti ukázaly, že vylučovací poločas se nekryje s délkou terapeutického efektu. V referované studii bylo podávání ATX v jedné ranní dávce testováno úspěšně a tato zkušenost se stala základem oficiálního dávkovacího doporučení firmy.

3. Studie zaměřené na porovnání se stimulancií

K přímému porovnání ATX a psychostimulancií jsou zatím k dispozici nedostatečná data. V úvodních studiích Spencera a spol. [49] a Kratochvila a spol. [27] byly sice pro validaci designu zařazeny větve s metylfenidátem, ale skupiny pacientů na MPH byly příliš malé (38, resp. 44 pacientů) než aby mohly sloužit k validnímu přímému porovnání s atomoxetinem. Teprve v roce 2005 byly publikovány dvě studie s přímým porovnáním ATX a stimulancií (tab. 2). Třítýdenní randomizovaná otevřená studie Kemnera a spol. [26] porovnávala ATX s metylfenidátem s prodlouženým osmotickým uvolňováním (OROS – MPH). Průměrné dosažené denní dávky na konci studie byly 36,7 mg ve skupině ATX a 32,7 mg ve skupině OROS-MPH. OROS-methylfenidát byl ve všech třech týdenních hodnoceních významně lepší než

Tab. 3. Přehled základních studií atomoxetinu s dlouhým trváním.

Autor Citace Poznámka	Design Délka (měsíce)	N Věk (roky)	Léky, denní dávky	Výsledek
Michelson et al., 2004 [35]	R, DB 9	416 6 – 15	ATX 1,6 mg/kg (mean) pla	ATX > pla v prevenci relapsu (28 vs 48 %)
Hazell et al., 2006 [22] ADHD, ADHD+ODD Post hoc analýza studie [35]	R, DB 9	416 6 – 15	ATX 1,6 mg/kg (mean) pla	Přítomnost ODD neovlivňuje pravděpodobnost relapsu
Newcorn et al., 2006 [38]	R, DB 8	229 6 – 16	ATX 1,2-1,8 mg/d; ATX 0,5 mg/kg	ATX (1,2-1,8) = ATX (0,5)
Buitelaar et al., 2007 [13] navazuje na studii [35]	R, DB 6	163 6 – 15	ATX 1,2-1,8 mg/d pla	ATX > pla v prevenci relapsu (2 vs 12 %)

Legenda:

N – počet pacientů; O – otevřená studie, R – randomizovaná studie, DB – dvojité slepá studie, ATX – atomoxetin, pla – placebo, mean – průměrná dávka na konci studie; ODD – Oppositional Defiant Disorder (porucha opozičního vzdroru).

ATX v poklesu skóre škály ADHD-RS. Třítýdenní randomizovaná dvojitě slepá studie Wigalové a spol. [57] porovnávala ATX v dávce 1,2 mg/kg/d se smíšenými solemi amfetaminu v prodlouženém uvolňování (AMP-XR) a denní dávce 30 mg. Zlepšení měřené pomocí CGI-I bylo významně lepší ve skupině AMP-XR než ve skupině ATX. Obě studie byly však limitovány příliš krátkým trváním (3 týdny), které handicapovalo atomoxetin, přičemž již v době jejich provádění bylo známo, že tento lék potřebuje k plnému nástupu efektu minimálně čtyřtýdenní období. První studii někteří vytykali ještě před její publikací také poddávkování atomoxetinu [28].

Nepřímé porovnání účinnosti atomoxetinu a metylfenidátu přinesla metaanalýza autorů Banaschewski a spol. [4]. Metaanalýza se zaměřila na nověji používané parametry účinnosti: velikost efektu (effect size, ES) a počet pacientů, kolik je jich třeba léčit, aby právě jeden z nich dosáhl remise (number needed to treat, NNT). ES atomoxetinu byla v metaanalýze vypočtena na 0,7 a NNT na 4,2, zatímco pro metylfenidát byla ES v rozmezí 0,8 - 1,0 a NNT 4,8. Účinnost obou léků je tedy porovnatelná. Mimo jiné tato data ukazují také obecně vysokou účinnost léčeb pro ADHD v porovnání s jinými léčbami v psychiatrii – např. ES antidepressiv v léčbě deprese činí přibližně 0,5 a NNT 9, zatímco u atypických neuroleptik v léčbě schizofrenie jsou tyto parametry dokonce jen 0,25 a 20 [4].

4. Studie zaměřené na účinnost u ADHD s komorbidními poruchami

Některé studie se zabývaly účinností atomoxetinu u pacientů s komorbiditou ADHD a poruchy opozičního vzdoru (ODD). Kaplan se spolupracovníky [24] v devítitýdenní randomizované a dvojitě slepé studii našel, že zatímco symptomy ADHD se výrazně zlepšily ve skupině ATX oproti placebo, tak symptomy ODD zůstaly léčbou neovlivněny. Naopak Newcorn a spol. [37] našli v osmítýdenní randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované studii s fixním dávkováním ATX 0,5; 1,2 a 1,8 mg/kg/d zlepšení jak ADHD, tak i ODD symptomů významně lepší při léčbě ATX. Toto zlepšení však záviselo na dávce a zde jsou výsledky studie obtížně interpretovatelné. Pacienti s ADHD a komorbidní ODD se zlepšili na denních dávkách 0,5 mg/kg a 1,8 mg/kg, nikoli však na dávce 1,2 mg/kg. Konečně, v metaanalýze tří studií léčby ADHD, které v celkovém počtu 512 osob zahrnovaly také 158 pacientů s komorbidní ODD, došli Biedermann a spol. [10] k závěru, že přítomnost ODD neovlivnila odpověď na atomoxetin. Redukce symptomů ODD byla vysoce asociována s velikostí redukce symptomů ADHD.

Vlivem léčby ATX na tikovou poruchu u dětí s ADHD se zabývali Allen a spol. [1]. Provedli randomizovanou, dvojitě slepou studii ATX proti pla-

cebu u 148 dětí ve věku 7–17 let. Nalezli, že atomoxetin nezhoršoval tiky, dokonce některé parametry naznačovaly redukcí závažnosti tiků spolu s ústupem ADHD symptomatiky. Atomoxetin se rovněž podle dosud nepublikovaných dat zdá být efektivní u dětí s ADHD a komorbidní anxiétou [42]. Nemá však antidepressivní efekt.

Nejnověji se objevily rovněž studie zkoumající vliv atomoxetinu na symptomy ADHD u pervazivních vývojových poruch (PDD). Připomeňme si, že diagnostické systémy MKN-10 ani DSM-IV nepřipouští diagnostikovat současně ADHD/HKP a PDD. Z klinické praxe je však známo, že u části autistických pacientů je hyperaktivita významný klinický problém, jehož teoretické postavení je nejasné a léčba nesnadná. Zatím jediná placebem kontrolovaná zkřížená studie Arnolda a spol. [3] zahrнула 16 dětí ve věku 5–15 let s poruchou autistického spektra. Po 6 týdnech léčby byl ATX významně lepší než placebo v redukcí subškály hyperaktivity škály Abberant Behavior Checklist, přičemž ES atomoxetinu byla 0,90. Neovlivnil však příznivě symptomy nepozornosti u autistických dětí. Posey a spol. [43] v 8týdenní otevřené studii u dětí s PDD (věk 6–14 let) popsali 75% odpověď na léčbu. Troost a spol. [55] popsali významnou 44% redukcí skóre škály ADHD-RS po 10 týdnech léčby, ovšem upozornili také na vyšší vulnerabilitu dětí s PDD na některé nežádoucí účinky ATX (věk ve studii byl 6–14 let). Pět pacientů (42 % souboru) muselo přerušit léčbu kvůli nežádoucím účinkům (nauzea, zvracení, nechutenství se ztrátou váhy, zvýšená úzkostnost, zvýšená agresivita a agitace).

5. Dlouhodobé studie zaměřené na prevenci relapsu

Přehled dlouhodobých studií s ATX přináší tabulka 3. Devítiměsíční studie Michelsona a spol. [35] a šestiměsíční studie Buitelaara a spol. [13] demonstrovaly významně méně relapsů symptomů ADHD ve skupině ATX oproti placebo. Hazell a spol. [22] v post hoc analýze studie Michelsona a spol. [35] rovněž prokázali, že symptomy poruchy opozičního vzdoru neměly vliv na pravděpodobnost relapsu. Ojedinelá studie Newcorna a spol. [38] porovnávala standardní dávkování ATX (1,2 – 1,8 mg/kg/d) s nízkým dávkováním (0,5 mg/kg/d) a nenalezla rozdíl ve frekvenci relapsů mezi oběma skupinami. Autoři své pozorování uzavírají, že u pacientů, kteří měli robustní odpověď na ATX, by bylo možné uvažovat o udržovací léčbě redukovanou dávkou.

Klinické aspekty léčby atomoxetinem

Jak vyplývá z výsledků výše uvedených studií, atomoxetin (na rozdíl od stimulancií) nemá efekt jedné dávky ani nepůsobí euforii, nemá návykový potenciál jako stimulancia, nezhoršuje tiky ani

úzkost a jeho plný účinek se dostavuje spolehlivě až po 4 týdnech podávání. Jeho užití je tedy výhodné u pacientů s hyperkinetickou poruchou, kde jsou v anamnéze závislost na návykových látkách, tiky nebo úzkostná porucha.

Způsob podávání ATX v jedné denní dávce je v českých podmínkách cestou, jak podstatně zlepšit compliance dětských pacientů při léčbě HKP. Je třeba konstatovat, že např. v USA je podávání standardních stimulancií (s podáváním třikrát denně) rozšířeno pouze díky existenci instituce tzv. školní sestry. Tato osoba plní funkci zdravotnického pracovníka, který má ordinaci ve škole, má u sebe léky školních dětí a děti je - jako běžnou součástí školního života – pod jejím dozorem v diskrétním prostředí ordinace užívají. Tuto možnost české děti ve škole nemají a jsou tak značně stigmatizovány nutností užívat lék (konkrétně standardní metylfenidát) během vyučování před spolužáky (jedná se každý den o polední, popř. i odpolední dávku). Jednoznačným důsledkem je, že některé děti lék odmítají brát ve škole, případně ho odmítají brát vůbec, nebo ho neužívají tajně a rodiče ani lékaře neinformují. Lék, který budou moci užívat ráno doma, před odchodem do školy a za kontroly rodičů, je zásadním krokem ke zlepšení spolupráce, a tím i efektivity léčby školních dětí trpících hyperkinetickou poruchou.

Atomoxetin je dodáván v síle 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg a 60 mg. Dávkovací schéma pro děti a adolescenty do 70 kg váhy: počáteční dávkování má odpovídat 0,5 mg/kg/den a po minimálně 7 dnech může být zvýšeno na doporučené dávkování 1,2 mg/kg/den. Dávkovací schéma pro děti a adolescenty nad 70 kg váhy: úvodní dávku 40 mg/d je možné zvýšit po sedmi dnech na cílovou dávku 80 mg/d. Pokud lék není dostatečně účinný po 2–4 týdnech podávání, je možné dávku zvýšit až na 100 mg/d. Maximální dávka by neměla přesáhnout 1,4 mg/kg/den nebo 100 mg/den.

Nejčastější nežádoucí účinky ATX jsou bolesti břicha (18%), snížená chuť k jídlu (16 %) a zvracení (11 %), které však bývají přechodné a jen zřídka vedou k vysazení léku [51]. Podle údajů výrobce k vysazení léku došlo jen v 0,3 % pro bolesti břicha a nebylo pozorováno vysazení pro sníženou chuť k jídlu. V souvislosti se sníženou chutí k jídlu došlo u některých pacientů při začátku léčby k poklesu hmotnosti (průměrně přibližně o 0,5 kg) a tento účinek byl největší u nejvyšších dávek. Po úvodním poklesu hmotnosti došlo u pacientů při dlouhodobé léčbě atomoxetinem k průměrnému vzestupu hmotnosti.

Z častějších nežádoucích účinků léku (frekvence výskytu v rozmezí 1–10 %) byly pozorovány ještě následující: dráždivost, časně probouzení ráno, kolísání nálady; ztráta chuti k jídlu; závratě, únava a spavost; mydriáza; zácpa, dyspepsie, nauzea; dermatitis, svědění, vyrážka; symptomy nachlazení, chřipky [51].

V pediatrických studiích se u pacientů léčených ATX vyskytovalo oproti placebo průměrné zvýšení srdeční frekvence přibližně o 6 tepů za minutu a průměrný vzestup systolického a diastolického krevního tlaku asi o 2 mm rtuťového sloupce, což je považováno za nepatrný a klinicky nevýznamný efekt (46). Vzhledem k účinku ATX na noradrenergický tonus byla u pacientů užívajících ATX zaznamenána ortostatická hypotenze (0,2%) a synkopy (0,8%). Atomoxetin se musí používat s opatrností u jakéhokoli stavu, který může predisponovat k hypotenzii [51].

Velmi vzácnými komplikacemi z postmarketinových spontánních hlášení nežádoucích účinků byly dva případy hepatotoxicity, které ustoupily po vysazení medikace. Jeden z těchto případů je nyní hodnocen jako bez souvislosti s medikací [58]. Při některých případech předávkování zahrnujících ATX byly hlášeny epileptické záchvaty a velmi vzácně prodloužení QT intervalu [51]. Při revizi dat ze všech provedených studií bylo u adolescentů popsáno celkem šest případů suicidální ideace či suicidálního chování. Žádný z těchto případů nevyšel v suicidium, nicméně atomoxetin byl zařazen (spolu s antidepresivy) mezi léky s tzv. „black box warning“, tedy léky, kde je třeba pečlivě monitorovat jakékoli suicidální myšlenky či chování [58].

Kontraindikace ATX zahrnují hypersenzitivitu na ATX, současnou léčbu inhibitory monoaminooxidázy (mezi oběma léčbami je třeba dodržet minimálně 14denní bezpečnostní interval) a přítomnost glaukomu s úzkým úhlem [51].

Česká vodítka pro léčbu hyperkinetické poruchy

První a dosud jediná česká guidelines pro léčbu hyperkinetické poruchy byla publikována na sklonku roku 2006 v rámci Doporučených postupů psychiatrické péče II, vydaných za garance a koordinace Psychiatrické společnosti ČLS JEP [18]. Vydání doporučených postupů předcházela široká a užitečná diskuse na půdě Psychiatrické společnosti.

Při tvorbě guidelines autoři nejprve analyzovali, vzhledem k dynamickému rozvoji dětské psychiatrie a farmakoterapie ADHD, zejména klinická vodítka publikovaná v posledních letech, tj. 2000 až 2005. Byla nalezena jen dvoje obecná publikovaná vodítka, která vznikla pod záštitou oficiálních pedopsychiatrických společností: vodítka American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP; 7), a vodítka European Society for Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP; 54). AACAP vydala pak ještě specifická vodítka pro léčbu stimulancií [21]. Své algoritmy vydala také skupina expertů Global ADHD Working Group [44], Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood ADHD [40] i skupina expertů sdružená okolo S. Kutchera [29].

Vodítka byla rozdělena na dvě základní části: na

Tab. 4. Základní kroky léčby hyperkinetické poruchy podle doporučených postupů Psychiatrické společnosti ČLS JEP.

Krok č.	Porucha aktivity a pozornosti (F90,0)	Hyperkinetická porucha chování (F90,1)
1.	metylfenidát nebo atomoxetin + psychoterapie + režimová opatření + edukace rodičů	metylfenidát + psychoterapie + režimová opatření + edukace rodičů
2.	atomoxetin při neúspěchu metylfenidátu; metylfenidát při neúspěchu atomoxetinu + pokračovat v psychoterapii	přidání risperidonu , příp. jiného (zejm. atypického) neuroleptika v minimální dávce + pokračovat v psychoterapii
3.	antidepresivum (imipramin, nortryptilin, bupropion) + zintenzivnit psychoterapii	risperidon , příp. jiné (zejm. atypické) neuroleptikum v monoterapii nebo atomoxetin + zintenzivnit psychoterapii

postupy léčby Poruchy aktivity a pozornosti (F 90,0) a na postupy léčby Hyperkinetické poruchy chování (F 90,1). Základní principy obou částí shrnuje tabulka 4. Pro podrobnější popis postupů odkazujeme na text samotných guidelines [18].

Postup léčby Poruchy aktivity a pozornosti zahrnuje i léčbu pacientů s narušeným chováním mírnějšího stupně, tedy tam, kde jsou u hyperkinetické poruchy chování behaviorální problémy méně závažné a odpovídají spíše kritériím pro poruchu opozičního vzrodu než poruchám chování spojeným s agresivitou a disociálními problémy. Algoritmus vychází z klasické představy všech platných guidelines, že stimulancia jsou léky první volby. Zároveň adoptuje i současný trend reflektovaný platnými vodítky AACAP [7], které do první volby zařazují rovněž atomoxetin. Protože u nás není možné v druhém kroku zaměnit jedno stimulant za jiné stimulant, jak doporučuje většina vodítek (u nás je registrováno pouze jedno stimulant, a to metylfenidát), je logickým druhým krokem záměna stimulancia za atomoxetin, nebyl-li ten lékem první volby (a vice versa).

Postup léčby Hyperkinetické poruchy chování se musel opírat o nižší úroveň důkazů, než tomu bylo v předchozím případě. Druhý krok (přidání risperidonu, příp. jiného atypického neuroleptika) vycházel zejména z vodítek sestavených panelem expertů vedených Kutcherem [29] a třetí krok (konkrétně užití atomoxetinu) se opíral o názor panelu expertů vedených Remschmidtem [44].

Je však třeba upozornit, že konkrétní preskripční omezení „P“ stanovené při procesu kategorizace atomoxetinu je kompromisním stanoviskem a nekryje se přesně s uvedenými doporučenými postupy. Jeho znění schválené k 1. dubnu 2007 znělo: „*Atomoxetin předepisuje psychiatr se specializovanou způsobilostí pro dětskou a dorostovou psychiatrii u pacientů mladšího školního věku k léčbě hyperkinetické poruchy při neúčinnosti nebo nevhodnosti léčby metylfenidátem*“.

ZÁVĚR

Hyperkinetická porucha patří k nejčastějším a nejvýznamnějším poruchám v dětské a dorosto-

vé psychiatrii, není však vždy správně rozpoznávána a léčena. Podstatným aspektem zlepšení stávající situace je, aby se v péči o hyperkinetické děti více prosadil jednotný medicínský přístup, a to je nepochybně pro následující období nezastupitelnou úlohou lékařů (pediatrů, psychiatrů, dětských neurologů, ale zejména pak dětských psychiatrů). Je zřejmé, že atomoxetin (jak vyplývá z popsanych studií a klinického profilu léku) představuje významné rozšíření našeho spektra možností léčby hyperkinetické poruchy.

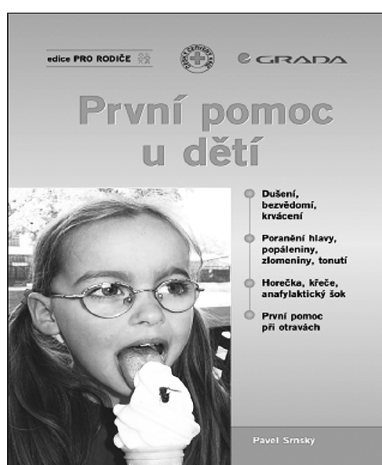
LITERATURA

1. Allen, A. J., Kurlan, R. M., Gilbert, D. L. et al.: Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorder. *Neurology*, 65, 2005, pp. 1941–1949.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington, D.C., American Psychiatric Association, 1994.
3. Arnold, L. E., Aman, M. G., Cook, A. M. et al.: Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 45, 2006, pp. 1196–1205.
4. 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*, 15, 2006, pp. 476–495.
5. Barkley, R., McMurray, M., Edelbroch, C., Robbins, K.: Side effects of MPH in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, 86, 1990, pp. 184–192.
6. Barton, J.: Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Dis. Child.*, 90, 2005, pp. 26–29.
7. Bernet, W., Dulcan, M. K., Greenhill, L. L., Pliszka, S. R.: Managing Attention-deficit/hyperactivity disorder. Guidelines pocketcard, version 2. Baltimore, International Guidelines Center, 2004.
8. Biederman, J.: Current concepts on the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Přednáška na 16. kongresu ECNP. Praha, 20. 9. 2003.
9. Biederman, J., Heiligenstein, J. H., Faries, D. E. et al.: Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 110, 2002, p. e75.
10. Biederman, J., Spencer, T. J., Newcorn, J. H. et al.: Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: a meta-analysis of controlled clinical trial data. *Psychopharmacology*, 190, 2007, pp. 31–41.

11. **Brown, R. T., Perwien, A., Faries, D. E. et al.:** Atomoxetine in the management of children with ADHD: effects on quality of life and school functioning. *Clin. Pediatr.*, 45, 2006, pp. 819–827.
12. **Buitelaar, J. K., Danckaerts, M., Gillberg, C. et al.:** A prospective multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescents with ADHD. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 13, 2004, pp. 249–257.
13. **Buitelaar, J., Michelson, D., Danckaerts, M. et al.:** A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol. Psychiatry*, 61, 2007, pp. 694–699.
14. **Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L. 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*, 27, 2002, pp. 699–711.
15. **Drtílková, I.:** Hyperkinetická porucha z hlediska biologické psychiatrie. *Čes. Slov. Psychiat.*, 93, 1997, Suppl. 3, s. 29–43.
16. **Drtílková, I.:** Účinnost nestandardních postupů léčby u dětí s ADHD. *Čes. a slov. Psychiat.*, 99, 2003, č. 6, s. 317–323.
17. **Drtílková, I., Theiner, P.:** Léčba hyperkinetických poruch v současné praxi. *Psychiatrie pro praxi*, 5, 2004, č. 3, s. 150 – 153.
18. **Drtílková, I., Hrdlička, M., Paclt, I.:** Hyperkinetické poruchy u dětí. In: Raboch, J., Anders, M., Praško, J., Hellerová, P. (eds.): *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče II*. 1. vyd., Praha, Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2006, s.141–149.
19. **Drtílková, I., Šerý, O. a spol.:** Hyperkinetická porucha/ADHD. 1.vyd. Praha, Galén, 2007. 268 s.
20. **Dudová, I., Hrdlička, M.:** Hyperkinetické poruchy v dětství. *Postgraduální medicína*, 5, 2003, č.7, s. 721–726.
21. **Greenhill, L. L., Pliszka, S., Dulcan, M. K. and the Work Group on Quality Issues:** Practice parameter for the use of stimulant medication in the treatment of children, adolescents, and adults. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41, 2002, Suppl.2, pp. 26–49.
22. **Hazell, P., Zhang, S., Wolanczyk, T. et al.:** Comorbid oppositional defiant disorder and the risk of relapse during 9 months of atomoxetine treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 15, 2006, pp. 105–110.
23. **Hrdlička, M.:** Hyperkinetická porucha – komorbidita a diferenciální diagnostika. In: Raboch, J., Zrzavecká, I., Doubek, P. (eds.): *Nemocná duše – nemocný mozek: klinická zkušenost a fakta*. Sborník 6. sjezdu Psychiatrické společnosti ČLS JEP, Špindlerův Mlýn, 8. – 11. 6. 2006. 1. vyd., Praha, Galén, 2006, s. 52–54.
24. **Kaplan, S., Heiligenstein, J., West, S. et al.:** Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *J. Attn. Disord.*, 8, 2004, pp. 45–52.
25. **Kelsey, D. K., Sumner, C. R., Casat, C. D. et al.:** Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*, 114, 2004, p. e1.
26. **Kemner, J. E., Starr H. L., Ciccone, P. E. et al.:** Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Advances in Therapy*, 22, 2005, pp. 498–512.
27. **Kratochvíl, C. J., Heiligenstein, J. H., Dittmann, R. et al.:** Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41, 2002, pp. 776–784.
28. **Kratochvíl, C. J., Vaughan, B. S., Daughton, J. M. et al.:** Atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Expert Rev. Neurotherapeutics*, 4, 2004, pp. 601–611.
29. **Kutcher, S., Aman, M., Brooks, S. J., Buitelaar, J., van Daalen, E. et al.:** International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 14, 2004, pp. 11–28.
30. **Malá, E.:** Hyperkinetické poruchy. *Postgraduální medicína*, 7, 2005, č. 1, s. 101–107.
31. **Malá, E.:** Jsou hyperkinetické poruchy mýtem? *Čes. a slov. Psychiat.*, 102, 2006, č. 3, s. 142–148.
32. **Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize.** Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka. (překl. z anglického originálu). Praha, Psychiatrické centrum, 1992. 282 s.
33. **Michelson, D., Faries, D., Wernicke, J. et al.:** Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*, 108, 2001, p. e83.
34. **Michelson, D., Allen, A. J., Busner, J. et al.:** Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 1896–1901.
35. **Michelson, D., Buitelaar, J., Danckaerts, M. et al.:** Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 43, 2004, pp. 896–904.
36. **The MTA Cooperative Group:** A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56, 1999, pp. 1073–1086.
37. **Newcorn, J. H., Spencer, T. J., Biederman, J. et al.:** Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44, 2005, pp. 240–248.
38. **Newcorn, J. H., Michelson, D., Kratochvíl, C. J. et al.:** Low-dose atomoxetine for maintenance treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 118, 2006, p. e1701.
39. **Paclt, I., Uhlíková, P., Florian, J.:** Hyperkinetický syndrom v dětském věku. *Remedia*, 9, 1999, č. 6, s. 333–344.
40. **Pliszka, S. R., Greenhill, L. L., Crismon, M. L., Sedillo, A., Carlson, C. et al.:** The Texas children's medication algorithm project: report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 39, 2000, pp. 908–919.
41. **Pliszka, S. R., Crismon, M. L., Hudges, C. W., Connors, C. K., Emslie, G. J. et al.:** The Texas children's medication algorithm project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 45, 2006, pp. 642–657.
42. **Pliszka, S. R.:** Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuropsychol. Rev.*, 17, 2007, pp. 61–72.
43. **Posey, D. J., Wiegand, R. E., Wilkerson, J. et al.:** Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity

- disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 16, 2006, pp. 599–610.
44. **Remschmidt, H. by the Global ADHD Working Group:** Global consensus on ADHD/HKD. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 14, 2005, pp. 127–137.
 45. **Sauer, J. M., Ring, B. J., Witcher, J. W.:** Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin. Pharmacokinet.*, 44, 2005, pp. 571–590.
 46. **Sevecke, K., Battel, S., Lehmkuhl, G. et al.:** Wirksamkeit von Atomoxetin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS. *Nervenarzt*, 77, 2005, pp. 294–308.
 47. **Simpson, D., Plosker, G. L.:** Atomoxetine: a review of its use in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs*, 64, 2004, pp. 205–222.
 48. **Spencer, T. J., Biederman, J., Heiligenstein, J. H. et al.:** An open-label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 3, 2001, pp. 251–265.
 49. **Spencer, T. J., Heiligenstein, J. H., Biederman, J. et al.:** Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 63, 2002, pp. 1140–1147.
 50. **Spencer, T. J., Faraone, S. V., Biederman, J. et al.:** Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 45, 2006, pp. 527–537.
 51. **Strattera:** Souhrn údajů o přípravku (SPC). Eli Lilly, datum poslední revize textu 9. 5. 2007.
 52. **Swanson, J., Lerner, M., Williams, L.:** More frequent diagnosis of attention deficit-hyperactivity disorder. *N. Engl. J. Med.*, 333, 1995, p. 944.
 53. **Švestka, J., Procházková, M.:** Atomoxetin – selektivní inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu v léčbě poruchy pozornosti s hyperaktivitou. *Farmakoterapie*, 1, 2005, s. 537–540.
 54. **Taylor, E., Dopfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T. et al.:** European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 13, 2004, Suppl. 1, pp. 7–30.
 55. **Troost, P. W., Steenhuis, M. P., Tuuynman, H. G. et al.:** Atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with pervasive developmental disorders: a pilot study. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 16, 2006, pp. 611–619.
 56. **Weiss, M., Tannock, R., Kratochvil, C. et al.:** A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44, 2005, pp. 647–655.
 57. **Wigal, S. B., McGough, J. J., McCracken, J. T. et al.:** A laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J. Attn. Disord.*, 9, 2005, pp. 275–289.
 58. **Wolraich, M. L., McGuinn, L., Doffing, M.:** Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: safety consideration. *Drug Safety*, 30, 2007, pp. 17–26.

*Prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.
Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK a FNM
V Úvalu 84
150 06 Praha 5 - Motol*



PRVNÍ POMOC U DĚTÍ

Pavel Srnský

Tato publikace je určena rodičům a všem dospělým osobám, kteří se starají o děti (kromě domácností ji ocení například i pedagogové a vychovatelé dětí). Kniha poskytuje základní informace o stavech, při kterých dochází k ohrožení zdraví dítěte a poučí čtenáře, jak těmto stavům předejít. Obsahuje jednoduchý a dostatečný návod jak takové situace řešit a jak postupovat v rámci první pomoci.

Publikace je přehledná a velmi srozumitelně napsaná, doplněná bohatou obrazovou barevnou dokumentací (96 obrázků a schémat).

Kniha by tedy neměla chybět v žádné knihovničce!

Vydalo nakladatelství Grada Publishing a.s. v roce 2006, formát A5, brožovaná vazba, 112 stran, cena 145 Kč, 229 Sk, ISBN 978-80-247-1824-8, kat. číslo 2669

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz