

Psychofarmakoterapia zaburzeń autystycznych

Luise Poustka¹, Tobias Banaschewski¹, Fritz Poustka²

Nervenarzt 2011, 82:582-589

Autyzm jest przewlekłym i heterogennym zaburzeniem, któremu często towarzyszy wiele dodatkowych objawów. W szczególności zachowania nieprzystosowawcze, takie jak agresja, impulsywność i samookaleczenia, są postrzegane jako obciążające i mogące ujemnie wpływać na oddziaływania psychoterapeutyczne ukierunkowane na deficyty społeczne i komunikacyjne. Podczas gdy objawy rdzenne nie poddają się leczeniu farmakologicznemu, celowana farmakoterapia korzystnie wpływa przede wszystkim na zaburzenia zachowania. Atypowe neuroleptyki i metylofenidat cechują się skutecznością potwierdzoną w wieloosłdkowych badaniach, podczas gdy selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny w ASD mogą być zalecane tylko w ograniczonym zakresie. Trwają badania dotyczące farmakoterapii deficytów interakcji i komunikacji społecznej.

Słowa kluczowe: autyzm, współwystępowanie, agresja, psychofarmakologia, atypowe leki przeciwpsychotyczne

Wpływ leczenia farmakologicznego na osiowe objawy zaburzeń autystycznych jest, poza paroma wyjątkami, ograniczony. Przemysłana farmakoterapia w wielu przypadkach przy często występujących objawach towarzyszących może wtórnie wspierać oddziaływania terapeutyczne korzystnie wpływając na komunikację i zachowanie.

Zaburzenia językowe i poznawcze u osób cierpiących z powodu spektrum zaburzeń autystycznych (autism spectrum disorder, ASD) mogą utrudniać rozpoznanie, a zaburzenia towarzyszące pozostają często nierozpoznane albo są rozpoznawane zbyt rzadko. Na podstawie wyników najnowszych badań dotyczących współchorobowości ASD stwierdzono, że u 70% chorych dzieci i młodzieży można rozpoznać co najmniej jedno, a średnio nawet 2-3 inne zaburzenia psychiczne,^{1,2} wśród których najczęstsze są fobie swoiste i zaburzenia lękowe, natręctwa i nadpobudliwość psychoruchowa z zaburzeniami uwagi (ADHD), rzadziej psychozy schizofreniczne i zaburzenia dwubiegunowe. Dodatkowo w około 50% przypadków występuje upośledzenie umysłowe, a w około 30% padaczka.³ Do innych objawów towarzyszących należą tiki, zachowania stereotypowe, zaburzenia snu, jak również zachowania agresywne i autoagresywne. Zaburzenia towarzyszące mogą dodatkowo upośledzać funkcjonowanie osób autystycznych oraz znacznie zakłócać oddziaływania terapeutyczne i wychowawcze.

Podczas oceny skuteczności farmakoterapii ważne jest uwzględnienie różnych sytuacji i przyczyn. Osoby z ASD znacznie się między sobą różnią nie tylko pod względem umiejętności językowych i zachowania, ale również pod względem sprawności poznawczej. W niektórych badaniach stwierdzono różną odpowiedź na leki psychotropowe w przypadku współistniejącego upośledzenia umysłowego, co świadczy o zasadności oceny różnych podgrup nie tylko pod kątem obrazu zaburzenia, ale także poziomu poznawczego. Farmakoterapię osób z ASD należy prowadzić wyjątkowo ostrożnie. Leki powinny być włączane stopniowo z uwagi na nieprawidłowości w obrębie układu nerwowego oraz możliwość częstszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić przed właściwym działaniem leku. Takie sytuacje mogą prowadzić do zbyt wczesnego odstawienia leku. W dalszej części zostaną omówione poszczególne grupy leków pod kątem wskazań w ASD, jak również przedstawione alternatywne strategie terapeutyczne i innowacyjne biologiczne metody leczenia.

Neuroleptyki atypowe

Główne wskazania dotyczą przede wszystkim zaburzeń zachowania, agresji i impulsywności, napadów złości i zachowań autoagresywnych, ale także zachowań stereotypowych

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Niemcy

² Privatpraxis Facharzt Zentrum Frankfurt City, Frankfurt, Niemcy

Adres do korespondencji: Dr Luise Poustka, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, J5, 68159 Mannheim, Niemcy; e-mail: Luise.Poustka@zi-mannheim.de

Konflikt interesów: dr Poustka otrzymała honorarium za wykłady od firm Lilly i Shire.

i nasilonej sztywności. W latach wcześniejszych stosowano przede wszystkim haloperidol, pimozyd i sulpiryd, obecnie ze względu na korzystniejszy profil działań niepożądanych coraz częściej stosowane są neuroleptyki atypowe. Szczególną rolę odgrywa tutaj rysperydon z uwagi na zachęcające wyniki podawania tego leku dzieciom z zaburzeniami rozwoju i agresywnością.

RYSPERYDON: DOBRA SKUTECZNOŚĆ W PRZYPADKU OBJAWÓW AGRESYWNYCH, JEDNAK NIEZADOWALAJĄCA W PRZYPADKU OBJAWÓW RDZENNYCH

Rysperydon, ze względu na udowodnioną skuteczność u dorosłych, był szczególnie dokładnie badany w ramach programu RUPP (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network). Wskaźnikami stosowanymi do oceny jest często skala „drażliwość” (napady złości, samookaleczenia, agresja) z inwentarza ABC (Aberrant Behavior Checklist), a także ogólne przystosowanie na podstawie skali Clinical Global Impression Severity Scale. Obecnie obok wielu badań otwartych (przegląd patrz pozycje 4-6 piśmiennictwa) dostępne są wyniki 7 dużych randomizowanych badań kontrolowanych.^{7,8} Duża wartość wielkości efektu dla zachowań autoagresywnych (współczynnik d Cohena = 2,1), napadów złości (2,0) i agresji (1,7)⁷ mówi o dużej skuteczności rysperydonu wobec takich objawów dodatkowych jak nadmierna drażliwość. W większości badań zakres terapeutyczny określany jest w granicach 0,5-3,5 mg/24 h. Na podstawie różnych testów neuropsychologicznych nie stwierdzono ujemnego wpływu rysperydonu na funkcje poznawcze, przeciwnie, zaobserwowano poprawę sprawności poznawczej w porównaniu do placebo.⁹ Nie stwierdzono również korzystnego wpływu na objawy osiowe zaburzenia autystycznego,¹⁰ pomijając pewną poprawę zachowań stereotypowych. Zalety skojarzenia z oddziaływaniami psychoterapeutycznymi oceniano na razie tylko w jednym randomizowanym badaniu kontrolowanym, w którym wzięło udział 124 dzieci z ASD i zaburzeniami zachowania. Badani otrzymywali rysperydon w monoterapii lub w połączeniu z 10 sesjami treningowymi dla rodziców.¹¹ W grupie poddanej terapii skojarzonej stwierdzono dużą redukcję objawów (siła efektu w 24 tygodniu: $d=0,23-0,55$), przy niewielkiej dawce leku (2,26 vs 1,98 mg/24 h).

W przeciwieństwie do rysperydonu inne neuroleptyki atypowe są znacznie gorzej zbadane. Kwetiapina i zyprazydon nie były jak dotąd oceniane w badaniach kontrolowanych; olanzapina, w jednym małym badaniu kontrolowanym okazała się skuteczna w zakresie funkcjonowania ogólnego.¹² Działania niepożądane atypowych neuroleptyków dotyczą przede wszystkim męczliwości występującej we wstępnej fazie leczenia, przyrostu masy ciała, dysfunkcji seksualnych i zwiększenia stężenia prolaktyny, jak również objawów pozapiramidowych (EPS), rzadziej pojawiają się objawy niepożądane ze strony układu krążenia. Największy przyrost masy ciała występuje po olan-

zapinie i rysperydonie, a predyktorem wzrostu wagi po rysperydonie jest znaczny przyrost masy ciała w czasie pierwszych miesięcy leczenia.¹³ Nieskuteczna okazała się częsta praktyka kliniczna polegająca na próbach normalizacji zwiększonej po rysperydonie masy ciała przez dołączenie zmniejszających łaknienie leków pobudzających.¹⁴

Pod względem niepożądanego wzrostu masy ciała skuteczną alternatywą dla rysperydonu okazał się aripiprazol. W dwóch dużych badaniach kontrolowanych placebo,^{15,16} przy niewielkim wzroście masy ciała stwierdzono korzystne działanie tego leku w agresji i drażliwości (15 mg/24 h + 1,5 kg, $p=0,05$ vs placebo). Głównymi obserwowanymi objawami niepożądanymi były męczliwość i drżenie. Podsumowując, w przypadku farmakoterapii ASD, szczególnie zaburzeń zachowania, neuroleptyki atypowe są coraz częściej lekami I rzutu. Ocena potencjalnych działań niepożądanych w czasie długotrwałego przyjmowania tych leków wymaga dalszych badań.

Leki pobudzające i inne stosowane w leczeniu nadpobudliwości ruchowej

Objawy nadpobudliwości ruchowej należą do najistotniejszych zaburzeń współwystępujących z ASD. W zależności od tego, czy wlicza się postaci subkliniczne, obserwuje się je u do 75% chorych, ponadto są one genetycznie powiązane z autyzmem.¹⁷ Simonoff i wsp.² wykazali, że współwystępowanie ADHD zwiększa nasilenie także innych zaburzeń towarzyszących ASD, co dodatkowo wzmacnia potrzebę leczenia zaburzeń uwagi. Mimo ryzyka, że leki pobudzające mogą nasilić zachowania stereotypowe, mają one swoje stałe miejsce w farmakoterapii objawów ADHD w ASD. W kilku badaniach kontrolowanych stwierdzono średni do dobrego wpływ leków pobudzających na zaburzenia uwagi, nadpobudliwość i impulsywność występujące w ASD, jak również na towarzyszące zachowania opozycyjne i agresywne oraz napady złości.¹⁸⁻²⁰ Skuteczność u chorych dobrze funkcjonujących i u cierpiących na autyzm dziecięcy jest podobna, tak więc prawdopodobnie w ASD typ zaburzenia nie wpływa na skuteczność leków stymulujących. Odpowiedź na leki pobudzające wydaje się jednak mniejsza w przypadku ASD niż w ADHD bez współistniejącego autyzmu, ponadto częstsze są działania niepożądane. Najczęściej obserwowane są zaburzenia łaknienia, nadmierna drażliwość, nasilenie zachowań stereotypowych lub tików, wycofanie społeczne i zachowania dysforyczne, przede wszystkim podczas stosowania średnich dawek.²¹ W praktyce klinicznej stosowane są krótko i długo działające pochodne metylofenidatu.

W dalszych analizach wyników badania RUPP wykazano korzystny wpływ metylofenidatu na zachowania społeczne u chorych dzieci.²² leki pobudzające wpływają na współdzielenie uwagi (joint attention) i zdolność autoregulacji. Nie wiadomo jednak, czy te obserwacje wynikają z bezpośredniego

działania leków stymulujących, czy może lepsza kontrola zachowania prowadzi do bardziej prospołecznego zachowania, względnie poprawy komunikacji społecznej.

We wszystkich badaniach oceniających działania leków w konkretnym zaburzeniu pojawia się problem, że – inaczej niż w praktyce klinicznej – nie dotyczą one terapii skojarzonej. W rutynowym postępowaniu w przypadku pojawienia się niepokoju lub niedostatecznego wytlumienia zachowań impulsywnych często do dotychczas stosowanych leków stymulujących dodawane są małe dawki neuroleptyków atypowych. Nie przeprowadzono takich porównań (np. kontrolowane postępowanie „add-on”) w większości badań, w których oceniane jest działanie tylko jednego leku (metylfenidatu albo rysperydonu).

Arnold i wsp.²³ na podstawie badania niewielkiej grupy dzieci autystycznych ze współistniejącym ADHD stwierdzili skuteczność w przypadku objawów osiowych, podobne wyniki uzyskali Posey i wsp.²⁴ oraz Troost.²⁵ W pierwszym badaniu mówi się o dużej wielkości efektu wynoszącej 1,0-1,9 dla poprawy wobec objawów ADHD. Na podstawie inwentarza ABC (Aberrant Behavior Checklist) stwierdzono poprawę na skali drażliwości, wycofania społecznego, zachowań stereotypowych i persewacji, wielkość efektu wynosiła 0,5-1,1.

Do tej pory wystarczająco nie zbadano w terapii ASD skuteczności pochodnych amfetaminy. Na razie w małych badaniach kontrolowanych potwierdzono skuteczność klonidyny wobec objawów nadaktywności i niepokoju.^{26,27} Działania niepożądane dotyczyły przede wszystkim spadków ciśnienia tętniczego i sedacji. W jednym badaniu retrospektywnym, w którym wzięło udział 80 cierpiących na autyzm osób w wieku 3-18 lat, u 23,8% badanych stwierdzono skuteczność guanfacyny wobec objawów nadmiernej aktywności, zaburzeń uwagi, snu i tików.²⁸ Przy czym odpowiedź na leczenie w grupie badanych z upośledzeniem umysłowym była gorsza niż w grupie z badanymi z przeciętnym poziomem inteligencji.

Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne, przede wszystkim selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), jeszcze do niedawna były najczęściej przepisywanymi lekami w grupie osób z ASD. U podstaw leżała hipoteza, zgodnie z którą neuroprzekaznikiem odgrywającym główną rolę w etiologii ASD była serotonina. Potwierdzają się wyniki badań, w których stwierdzono zwiększone stężenie serotoniny w trombocytach u około jednej trzeciej chorych dzieci.²⁹ Natomiast w przypadku dorosłych dostępne są pośrednie dane wskazujące na zmniejszone stężenie serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym.³⁰ Serotonina wpływa istotnie na rozwój mózgu, podział i różnicowanie jego komórek, jak również synaptogenezę, uczestniczy w procesach regulacyjnych zachowania, które w przypadku ASD często są zaburzone i do których należą nastrój, zachowania związane ze snem i jedzeniem, lęk, agresja lub natręctwa.

Dlatego wydaje się, że SSRI przez mechanizm zwiększający stężenie serotoniny w mózgu mogłyby bezpośrednio korzystnie wpływać na osiowe objawy ASD, co zresztą wykazano już w badaniach na zwierzętach.³¹

Pierwsze metaanalizy licznych badań dotyczących działania substancji serotonergicznnych w ASD nakazują jednak sceptycyzm. W sumie w 7 randomizowanych badaniach kontrolowanych (pięć z nich dotyczyło dzieci, dwa dorosłych) stwierdzono, że tylko fluwoxamina wykazywała pewien wpływ na zachowania stereotypowe i agresywne.³² Hollander i wsp.³³ stwierdzili niewielką poprawę zachowań stereotypowych po zastosowaniu fluwoxaminy w porównaniu z placebo (siła efektu $d=0,79$), jednak bez poprawy ogólnego przystosowania. King i wsp.,³⁴ autorzy jak dotąd największego badania dotyczącego działania SSRI w ASD, nie stwierdzili żadnej przewagi nad placebo pod względem ogólnego dostosowania lub zachowań stereotypowych, natomiast częściej obserwowano objawy niepożądane.

Mówiąc o wspomnianych negatywnych wynikach, należy uściślić, że działanie niektórych często stosowanych SSRI, takich jak sertralina lub escitalopram, nie zostało jak dotąd dostatecznie zbadane. Bezpośrednie zmiany interakcji społecznych i komunikacji najczęściej nie są tematem wspomnianych badań, które dotyczą wpływu leku na zachowania sztywne i stereotypowe, uznawane za predyktory ASD. Z drugiej strony nadzieja na poprawę w ASD objawów osiowych pozwala na ich stosowanie zgodnie z konwencjonalnym działaniem tych leków w przypadku występujących objawów depresji, natręctw, zaburzeń lękowych. W ASD szczególnie często występują zaburzenia lękowe, które wiążą się z zaburzeniami odwzajemniania społecznego. U nastolatków i młodych dorosłych z ASD mogą występować wymagające leczenia zaburzenia depresyjne, szczególnie wtedy, gdy chorzy odczuwają swoją odmienność, a społeczna izolacja przeżywana jest jako przytłaczająca. W takich przypadkach włączenie SSRI i innych leków przeciwdepresyjnych, także w ASD, jest zalecane i niezbędne.

Przy wyborze rodzaju SSRI należy zwracać uwagę na różnice wynikające z tolerancji danego leku. Za preparaty o niewielkiej liczbie działań niepożądanych uważane są sertralina i escitalopram.³⁵ Wewetzer i wsp.³⁶ podkreślają, że poszczególne SSRI znacznie się różnią pod względem wiązania z białkami, okresu półtrwania, obecności aktywnych metabolitów, farmakodynamiki, a przede wszystkim powinowactwa do określonych rodzajów cytochromu P450. Ponieważ w terapii ASD często wykorzystuje się leczenie skojarzone, należy zwracać szczególną uwagę na możliwość interakcji lekowych. W większości badań zgłaszane są przede wszystkim działania niepożądane, takie jak nasilony niepokój i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, których pojawienie się w niektórych przypadkach prowadziło do odstawienia leku. Mniej jest jak dotąd badań dotyczących leków przeciwdepresyjnych z innych grup, takich jak wenlafaksyna, mirtazapina czy trazodon.

Leki normotymiczne

Leki normotymiczne w praktyce klinicznej ASD stosuje się w terapii współwystępującej padaczki, ale również chwiejności emocjonalnej, drażliwości i agresji, zwykle w połączeniu z atypowymi neuroleptykami, takimi jak rysperydon. Korzystny wpływ na agresję, impulsywność i chwiejność afektywną wykazano przede wszystkim dla walproinianów.³⁷ W przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, np. lamotryginy³⁸ lub lewiracetamu, nie udało się potwierdzić skuteczności działania na drażliwość lub objawy osiowe ASD.

Melatonina i inne leki w terapii zaburzeń snu

Zaburzenia snu należą do najbardziej przewlekłych problemów w ASD, występujących zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Obserwowane są zarówno zaburzenia zasypiania, jak i utrzymanie ciągłości snu oraz przedwczesne budzenie się. Odchylenia w ramach dobowego wydzielania melatoniny, jak również niewielkie stężenie melatoniny w surowicy, mogą być związane z zaburzonym rytmem snu i czuwania. Wyniki badań otwartych wpłynęły na powstanie hipotezy dotyczącej korzystnego działania melatoniny na zaburzenia snu w ASD.³⁹ W jednym z randomizowanych badań kontrolowanych obejmującym osoby niepełnosprawne intelektualnie, w tym 12 osób z ASD, oceniano łączne działanie preparatów melatoniny szybko działających i o przedłużonym działaniu. Stwierdzono zarówno znaczne skrócenie latencji snu, jak również jego dłuższe trwanie, a przy dalszym zwiększeniu dawki leku – także zmniejszenie objawów lękowych.^{40,41} Wyniki badań otwartych mówią ponadto o utrzymującej się poprawie jakości snu 1-2 lata po zastosowaniu melatoniny, przy czym nie obserwowano objawów niepożądanych.⁴²

Opisy przypadków lub wyniki małych niekontrolowanych badań wskazują na korzystne działanie mirtazapiny, klonidyny lub trazodonu w przypadku zaburzeń snu w ASD. W praktyce klinicznej, szczególnie u dorosłych, często stosuje się słabe neuroleptyki, takie jak prometazyna i melperon, lub nasenne leki niebenzodiazepinowe, takie jak zopiklon.

Nowsze koncepcje terapeutyczne nawiązujące do zaburzeń neurochemicznych

Wiele procesów neurochemicznych w ASD analizowano pod kątem zaburzeń fizjologii. Należą do nich np. zaburzenia metabolizmu glutaminy lub kwasów γ -aminomasłowych (GABA). Badania dotyczące niekompetycyjnego antagonisty receptora NMDA (N-metylo-D-asparagianu) – memantyny, którą jak dotąd stosowano w leczeniu otępienia, wskazują na korzystny wpływ na uwagę i wycofanie,⁴³ jak również na procesy myślowe.⁴⁴ Wykorzystywaną dotychczas do leczenia gruźlicy D-cykloserynę, częściowego agonistę receptora NMDA, cechującego się różnym powinowactwem do różnych podtypów receptora NMDA, próbowano stosować w leczeniu objawów

negatywnych w schizofrenii. Wydaje się, że może ona działać na niektóre aspekty upośledzenia funkcjonowania społecznego w zaburzeniach autystycznych.⁴⁵ W jednym z randomizowanych badań kontrolowanych kwasów omega-3 stwierdzono tylko niewielki wpływ na nadmierną aktywność i objawy osiowy ASD, wynik nie był istotny statystycznie.⁴⁶

Obecnie szczególne znaczenie zyskują dwa neuropeptydy: oksytocyna i wazopresyna. Oba syntetyzowane są w podwzgórzcu, wydzielane przez przysadkę i odgrywają główną rolę w zachowaniach związanych z przywiązaniem oraz pamięcią społeczną. Oksytocyna jest intensywnie badana zarówno w związku z lękiem społecznym, jak i poznaniem społecznym (aktualny przegląd patrz również 47,48). W kilku badaniach z udziałem pacjentów z ASD po dożylnym podaniu oksytocyny stwierdzono zmniejszenie zachowań stereotypowych⁴⁹ i sprawności pamięci w odniesieniu do treści społecznych.⁵⁰ Oksytocyna podawana donosowo nastolatkom z ASD poprawiała zarówno długość koncentracji na okolicach oczu,⁵¹ jak i zdolność rozpoznawania emocji na podstawie obserwacji okolicy oczu.⁵²

Kontrowersyjne opinie dotyczą wyników prób podawania antagonisty opioidowego naltreksonu w konsekwencji hipotezy dysregulacji systemu opioidowego uzasadnianej często obserwowanym w autyzmie podwyższonym progiem bólu, nadaktywnością motoryczną i zmniejszonym zainteresowaniem społecznym. Wyniki badań są przeważnie ujemne.⁵³ Z uwagi na tego typu założenia neurochemiczne, trwa intensywna – ale nie bezkrytyczna – dyskusja co do możliwości wczesnej interwencji farmakologicznej we wrażliwych fazach zwiększonej plastyczności mózgu, co miałyby na celu modyfikowanie kluczowych procesów i funkcji związanych z rozwojem mózgu u bardzo małych dzieci z zaburzeniami autystycznymi.⁵⁴

Terapie nieskuteczne i oceniane negatywnie

Wiele substancji i terapii po początkowych spektakularnych doniesieniach w mediach i uzyskaniu popularności okazało się ostatecznie nieskutecznych. Należą do nich hormon peptydowy sekretyna (17 badań, nie udowodniono skuteczności)⁵⁵, podawanie witamin w połączeniu z kwasem foliowym i hormonami tarczycy lub salicylanami (przegląd w 56). Tak samo wątpliwe jest stosowanie diet pozbawionych kazeiny i glutenu. Teorie na ten temat odwołują się do idei powstawania endogennych opioidów z niekompletnie rozłożonej kazeiny i glutenu, które miałyby wpływać na ośrodkowy układ nerwowy i ujawnianie się objawów autystycznych.

Praktyczne podsumowanie

- Leczenie farmakologiczne objawów dodatkowych w ASD jest wskazane jako postępowanie uzupełniające i wspierające, które może poprawić odpowiedź na interwencje wychowawcze i psychoterapeutyczne. W szczególności agresja

i autoagresja, zachowania stereotypowe oraz nadaktywność dobrze poddają się leczeniu, co pozwala na objęcie chorego innymi interwencjami terapeutycznymi. Należy zwrócić uwagę na fakt, że jak dotąd leki oceniane były wyłącznie w monoterapii, podczas gdy w praktyce klinicznej, aby uzyskać pożądane działanie, często konieczne jest leczenie skojarzone.

- Bezpośredni wpływ leków psychotropowych na objawy osiowe zaburzeń autystycznych trzeba na razie traktować jako niedostatecznie zbadany. Wyjątek stanowią niektóre zachowania stereotypowe, które poddają się działaniu przede wszystkim atypowych neuroleptyków, rzadziej SSRI.

- Wpływ na zachowanie poprzez trening umiejętności językowych, społecznych i emocjonalnych jest wciąż rokującą powodzenie metodą terapii w ASD.

© Springer Medizin Verlag 2011: This article Psychopharmakologie autistischer Störungen by L. Poustka, T. Banaschewski, F. Poustka is translated and reproduced with permission from Springer.

Piśmiennictwo

- Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S et al (2006) Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord* 36:849–861
- Simonoff E, Pickles A, Charman T et al (2008) Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:921–929
- Tuchman R, Alessandri M, Cuccaro M (2010) Autism spectrum disorders and epilepsy: moving towards a comprehensive approach to treatment. *Brain Dev* 32:719–730
- Findling RL (2005) Pharmacologic treatment of behavioral symptoms in autism and pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 66(Suppl 10):26–31
- King BH, Bostic JQ (2006) An update on pharmacologic treatments for autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 15:161–175
- Poustka L, Poustka F (2009) Psychopharmakologie autistischer Störungen. In: Bölte S (Hrsg) *Autismus Spektrum: Ursachen, Diagnostik, Intervention, Perspektiven*. Huber, Bern, S 387–399
- Arnold LE, Vitiello B, McDougle C et al (2003) Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP autism study: customer approach to clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:1443–1450
- RUPP Autism Network (2005) Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry* 162:1361–1369
- Aman MG, Hollway JA, McDougle CJ et al (2008) Cognitive effects of risperidone in children with autism and irritable behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:227–236
- McDougle CJ, Scahill L, Aman MG et al (2005) Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 162:1142–1148
- Aman MG, McDougle CJ, Scahill L et al (2009) Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (Epub ahead of print)
- Hollander E, Wasserman S, Swanson EN et al (2006) A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:541–548
- Martin A, Scahill L, Anderson GM et al (2004) Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data. *Am J Psychiatry* 161:1125–1127
- Penzner JB, Dudas M, Saito E et al (2009) Lack of effect of stimulant combination with second-generation antipsychotics on weight gain, metabolic changes, prolactin levels, and sedation in youth with clinically relevant aggression or oppositionality. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19:563–573
- Marcus RN, Owen R, Kamen L et al (2009) A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:1110–1119
- Owen R, Sikich L, Marcus RN et al (2009) Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 124:1533–1540
- Holtmann M, Bölte S, Poustka F (2006) *Genetik des Autismus*. Med Genet 18:170–174
- Di Martino A, Melis G, Cianchetti C, Zuddas A (2004) Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single dose test and ongoing therapy: an open-pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:207–218
- Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M (2000) Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 30:245–255
- Santosh PJ, Baird G, Pityaratstian N et al (2006) Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study. *Child Care Health Dev* 32:575–583
- RUPP Autism Network (2005) Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 62:1266–1274
- Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT et al (2009) Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Autism Dev Disord* 39:395–404
- Arnold LE, Aman MG, Cook AM et al (2006) Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:1196–1205
- Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J et al (2006) Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:599–610
- Troost PW, Steenhuis MP, Tuijnman-Qua HG et al (2006) Atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with pervasive developmental disorders: a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:611–619
- Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML et al (1992) A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry* 53:77–82
- Jaselskis CA, Cook EH Jr, Fletcher KE, Leventhal BL (1992) Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12:322–327
- Posey DJ, Puntney JL, Sasher TM et al (2004) Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:233–241
- Poustka F (2007) Neurobiology of autism. In: Volkmar F (Hrsg) *Autism and pervasive developmental disorders*. 2. Aufl. Univ Press, Cambridge, S 179–220
- Croonenberghs J, Wauters A, Deboutte D et al (2007) Central serotonergic hypofunction in autism: results of the 5-hydroxy-tryptophan challenge test. *Neuro Endocrinol Lett* 28:449–455
- Chadman KK (2011) Fluoxetine but not risperidone increases sociability in the BTBR mouse model of autism. *Pharmacol Biochem Behav* 97:586–594
- McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ et al (1996) A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53:1001–1008
- Hollander E, Phillips A, Chaplin W et al (2005) A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 30:582–589
- King BH, Hollander E, Sikich L et al (2009) Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 66:583–590
- McCracken JT (2005) Safety issues with drug therapies for autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 66(Suppl 10):32–37
- Wewetzer C, Mehler-Wex C, Warnke A (2003) Pharmacotherapy of compulsive disorders in childhood and adolescence. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 31:223–230
- Hollander E, Chaplin W, Soorya L et al (2010) Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology* 35:990–998
- Belsito KM, Law PA, Kirk KS et al (2001) Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 31:175–181
- Andersen IM, Kaczmarek J, McGrew SG, Malow BA (2008) Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol* 23:482–485
- Garstang J, Wallis M (2006) Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* 32:585–589
- Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM et al (2008) A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 44:57–64

42. Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A, Bernabei P (2006) An open-label study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. *J Autism Dev Disord* 36:741–752
43. Erickson CA, Posey DJ, Stigler KA et al (2007) A retrospective study of memantine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 191:141–147
44. Owley T, Salt J, Guter S et al (2006) A prospective, open-label trial of memantine in the treatment of cognitive, behavioral, and memory dysfunction in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:517–524
45. Posey DJ, Kem DL, Swiezy NB et al (2004) A pilot study of D-cycloserine in subjects with autistic disorder. *Am J Psychiatry* 161:2115–2117
46. Bent S, Bertoglio K, Ashwood P et al (2010) A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* (in press)
47. Green JJ, Hollander E (2010) Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics. *Neurotherapeutics* 7:250–257
48. Meyer-Lindenberg A (2008) Impact of prosocial neuropeptides on human brain function. *Prog Brain Res* 170:463–470
49. Hollander E, Novotny S, Hanratty M et al (2003) Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 28:193–198
50. Hollander E, Bartz J, Chaplin W et al (2007) Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 61:498–503
51. Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR (2008) Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 63:3–5
52. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM et al (2010) Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 67:692–694
53. Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Engeland H van (1996) The effects of chronic naltrexone treatment in young autistic children: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Biol Psychiatry* 39:1023–1031
54. Bethea TC, Sikich L (2007) Early pharmacological treatment of autism: a rationale for developmental treatment. *Biol Psychiatry* 61:521–537
55. Owley T, McMahon W, Cook EH et al (2001) Multisite, double-blind, placebo-controlled trial of porcine secretin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:1293–1299
56. Ellis CR, Singh NN, Ruane AL (1999) Nutritional, dietary, and hormonal treatments for individuals with mental retardation and developmental disabilities. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 5(4):335–341

KOMENTARZ

Dr hab. n. med. Tadeusz Pietras

specjalista psychiatra, Klinika Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Fundacja Pomocy Dzieciom Jaś i Małgosia

Prezentowany artykuł jest doskonałym przeglądem współczesnych koncepcji terapeutycznych autyzmu i zaburzeń należących do spektrum autyzmu w kontekście prób farmakoterapii. Napisany jest przez osoby będące autorytetami w dziedzinie psychofarmakologii całościowych zaburzeń rozwoju. Autorzy zwracają uwagę na współchorobowość całościowych zaburzeń rozwoju z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, z niepełnosprawnością intelektualną (upośledzeniem umysłowym), padaczką i zaburzeniami snu.¹ Ta współchorobowość jest istotnym wyzwaniem dla lekarzy i terapeutów opiekujących się osobami z całościowymi zaburzeniami rozwoju.²

Przegląd wyników badań kontrolowanych jest rzetelny, wyczerpujący i uwzględnia najnowsze badania kliniczne i metaanalizy. Wśród omawianych wyników należy pokreślić dobrą skuteczność rysperydonu w leczeniu agresji i autoagresji, a także korzystny wpływ metylofenidatu na osiowe objawy całościowych zaburzeń rozwoju, co jednak wymaga dalszych badań. Metylofenidat jest lekiem zarejestrowanym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, a nie w leczeniu autyzmu. Nie omówiono natomiast badań nad znaczeniem atomoksetyny w leczeniu współwystępowania nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi z całościowymi zaburzeniami rozwoju.²

Należy podkreślić niewielką skuteczność inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w leczeniu zaburzeń ze

spektrum autyzmu. Moim zdaniem autorzy zbyt mało uwagi poświęcili badaniom nad lekami normotymicznymi, w tym badaniami skuteczności kwasu walproinowego, w terapii chwiejności emocjonalnej i agresji w przebiegu autyzmu.³

Warto podkreślić omówienie niektórych współczesnych koncepcji patogenetycznych całościowych zaburzeń rozwoju w komentowanym artykule z uwzględnieniem znaczenia oksytocyny i wazopresyny oraz N-metylo-D-asparagianinu.

W artykule zaakcentowano badania dotyczące leczenia zaburzeń snu w autyzmie. Zaburzona struktura snu jest typowym objawem towarzyszącym chorobom ze spektrum autyzmu, choć nie uwzględnionym w kryteriach ICD-10 i DSM-IV. Autorzy omówili dotychczas wykonane badania dotyczące melatoniny i mirtazapiny w leczeniu zaburzeń snu w przebiegu autyzmu. Należy to mocno podkreślić, bowiem w światowej psychofarmakologii przesuwa się zainteresowanie leczeniem zaburzeń snu z tradycyjnych leków nasennych działających na receptor GABA w kierunku melatoniny, agomelatyny, mirtazapiny i trazodonu oraz leków przeciwhistaminowych działających ośrodkowo.⁴

Na koniec autorzy wspomnieli o braku skuteczności diet eliminacyjnych wykluczających gluten i kazeinę. Takie diety, podobnie jak popularna w Polsce i nieuzasadniona naukowo eradykacja grzyba *Candida albicans* czy podawanie mikroelementów nie powinny mieć miejsca w terapii autyzmu z powodu braku dowodów skuteczności i potencjalnej szkodliwości dla rozwijającego się organizmu. Bezradność medycyny i brak typowych leków antyautystycznych czynią z metod niekonwencjonalnych i niesprawdzonych atrakcyjny sposób zdobywania środków finansowych przez osoby żeru-

jące na nieszczęściu, jakim jest autyzm w rodzinie.⁵ Lekarze powinni przeciwstawić się takim metodom, jeśli narażają one rodzinę na wydatki, a czas poświęcony na terapię niekonwencjonalne odbywa się kosztem metod o potwierdzonej skuteczności, takich jak terapia behawioralna, integracja sensoryczna czy terapia logopedyczna.⁵ Autorzy jednym zdaniem opisali znaczenie terapii behawioralnej w leczeniu całościowych zaburzeń nastroju. Artykuł poświęcony jest psychofarmakologii, jednak duże znaczenia terapii behawioralnej w postępowaniu z chorymi na autyzm wymaga podkreślenia.

Piśmiennictwo

1. Mazefsky CA, Oswald DP, Day TN, et al.: ASD a Psychiatric Disorder, or Both? Psychiatric Diagnoses in Adolescents with High-Functioning ASD. *Clin Child Adolesc Psychol.* 2012 41(4):516-23.
2. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012 1;51(7):733-41.
3. Rana M, Khanzode L, Karnik N, et al. Divalproex sodium in the treatment of pediatric psychiatric disorders. *Expert Rev Neurother.* 2005; 5(2):165-76.
4. Stahl SM. *Stahl essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications.* Cambridge University Press, New York 2008.
5. Witusik A. Autyzm – wprowadzenie do metod terapeutycznych, doktryna terapii. W: Pietras T, Witusik A, Galecki P. *Autyzm – epidemiologia, diagnoza, terapia.* Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2010, 171-174.