

Farmakologiczne leczenie zaburzeń uwagi i nadpobudliwości ruchowej w autyzmie

Alexander Kolevzon, MD

- Metylofenidat i atomoksetyna mogą być przydatne w leczeniu objawów nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u chorych z zaburzeniami zaliczanymi do kręgu autyzmu (ASD).
- Odsetek korzystnych reakcji i tolerancja mogą być słabsze niż obserwowane u pacjentów z ADHD, u których nie występują zaburzenia rozwojowe.
- Pacjenci z ASD i objawami ADHD, agresją lub samouszkodzeniami mogą odnieść korzyści z terapii risperidonem, pod warunkiem że lek ten jest stosowany ostrożnie i przy ciągłym monitorowaniu stanu pacjenta.

Streszczenie

Autyzm jest całościowym zaburzeniem rozwojowym, który charakteryzują zaburzenia funkcjonowania społecznego i umiejętności językowych oraz powtarzalne wzorce zachowań. W autyzmie i zaburzeniach z kręgu autyzmu często występują objawy deficytu uwagi i nadaktywności, chociaż zgodnie z obowiązującymi obecnie kryteriami DSM-IV-TR nie można rozpoznać ADHD, jeżeli u pacjenta stwierdza się całościowe zaburzenia rozwojowe. Autyzm charakteryzuje się dużą różnorodnością objawów i cech towarzyszących, zaś jego rozpoznanie kliniczne może stanowić wyzwanie. Właściwe rozpoznanie objawów ADHD u dzieci z ASD ma ważne implikacje terapeutyczne. Wiele dowód potwierdza celowość stosowania leków używanych w terapii ADHD u dzieci bez zaburzeń rozwoju, jednak stosunkowo niewiele badań dotyczy skutków tego rodzaju farmakoterapii w grupie dzieci z ASD i objawami ADHD. W tym artykule skoncentrowano się na leczeniu objawów ADHD u pacjentów z ASD w celu oceny aktualnych dowodów i ułatwienia lekarzom oceny klinicznej.

Wprowadzenie

Autyzm jest poważnym zaburzeniem neurorozwojowym, które charakteryzują zaburzenia w funkcjonowaniu społecznym, rozwoju języka i powtarzające się wzorce zachowań. Do zaburzeń z kręgu autyzmu, określanych też jako całościowe zaburzenia rozwojowe, zalicza się zespół Aspergera, zespół Retta, dziecięce zaburzenie dezintegracyjne i całościowe zaburzenia rozwojowe bliżej nieokreślone.¹ W zaburzeniach zaliczanych do kręgu autyzmu (autism spectrum disorders, ASD) szczególnie często występują objawy zaburzeń uwagi, impulsywności i nadpobudliwości ruchowej; według niektórych badań częstość występowania tych objawów szacuje się na od 50² do 75%.³ Zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR nie można jednak rozpoznać nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder), jeżeli u dziecka stwierdza się jednocześnie obecność całościowych zaburzeń rozwojowych (np. ASD). Niektóre objawy kliniczne ASD i ADHD mogą jednak nakładać się

na siebie, a granice między tymi zaburzeniami czasem są nieostre.⁴

Przy braku markerów biologicznych lekarze muszą opierać diagnostykę osób z ASD na cechach behawioralnych, wykorzystując różne narzędzia diagnostyczne jako uzupełnienie wyczerpującego wywiadu rozwojowego. Przy opracowywaniu zindywidualizowanego planu terapeutycznego w ASD kluczowe znaczenie ma wykorzystywanie narzędzi diagnostycznych o potwierdzonej przydatności, badań funkcji poznawczych i oceny przystosowawczych zachowań. Powinno się ocenić swoiste występowanie objawów ADHD za pomocą odpowiednich skal oceny, np. skali Connersa (Conners Rating Scale⁵), którą można dać do wypełnienia rodzicom i nauczycielom, zarówno w celach diagnostycznych, jak i do oceny poprawy od poziomu wyjściowego.

Postępowaniem pierwszego rzutu w ASD są interwencje behawioralne i edukacyjne, których omówienie wykracza poza ramy tego artykułu. Farmakoterapia w ASD jest ukierunkowana na objawy docelowe w po-

Dr Kolevzon, assistant professor of psychiatry and pediatrics, Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York City.

Dr Kolevzon otrzymuje granty od Beatrice and Samuel A. Seaver Foundation, Bristol-Myers Squibb, Johnson&Johnson, National Institute of Health i Neuropharm.

Adres do korespondencji: Alexander Kolevzon, MD, Assistant Professor of Psychiatry and Pediatrics, Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, Box 1230, New York, NY 10029, Stany Zjednoczone; e-mail: alexander.kolevzon@mssm.edu

szczególnych domenach, nie ma natomiast charakteru przyczynowego (tzn. nie prowadzi do wyleczenia). Choć wiele dowodów potwierdza celowość stosowania leków zwalczających objawy ADHD u prawidłowo rozwijających się dzieci, to pojawiają się wątpliwości dotyczące ich przydatności u pacjentów z opóźnieniem rozwojowym. Brakuje badań oceniających skutki farmakoterapii w grupie dzieci ze współistniejącym ASD i objawami ADHD. Także dane, które mogłyby pokierować oceną kliniczną, są minimalne. W tym artykule skoncentrowano się na farmakologicznym leczeniu objawów ADHD u pacjentów z ASD w celu przedstawienia lekarzom systematycznej oceny zgromadzonych do tej pory dowodów.

Metody

Odpowiednie badania wyszukano w bazie danych Pubmed, uwzględniając artykuły angielskojęzyczne dotyczące klinicznych badań leków stosowanych w leczeniu autyzmu i zaburzeń z kręgu autyzmu. Wykorzystywano również pozycje piśmiennictwa opisujące oryginalne badania. Pubmed jest bazą danych prowadzoną przez National Library of Medicine, obejmującą cytaty z Medline i czasopism zajmujących się naukami biologicznymi, opublikowanych od lat 50. XX wieku. W tym artykule uwzględniono randomizowane badania kontrolowane z grupą kontrolną (badany lek vs placebo lub aktywnie działająca substancja); przeprowadzone z udziałem dobrze zdefiniowanej grupy badanych, w tym dzieci, nastolatków lub dorosłych z autyzmem lub zaburzeniami z kręgu autyzmu; przy czym co najmniej jednym badanym parametrem musiała być ocena zaburzeń uwagi, nadmiernej aktywności lub impulsywności. Dokonano także przeglądu retrospektywnych i otwartych badań, jeżeli odnosiły się do badań kontrolowanych.

Wyniki

Metylofenidat

Metylofenidat jest lekiem pobudzającym, który wiąże się z presynaptycznym transporterem dopaminy, zmniejszając jej wychwyty zwrotny i zwiększając ilość dopaminy w synapsach w prążkowie i innych rejonach mózgu. W kilku randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo oceniano stosowanie metylofenidatu u chorych z ASD. Quintana i wsp.⁶ stosowali metylofenidat w dawce 20-40 mg/24 h u dziesięciorga dzieci z ASD i stwierdzili istotną poprawę w zakresie nadaktywności w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących występowania działań niepożądanych między grupami, jakkolwiek wydawało

się, że przy większych dawkach metylofenidatu prawdopodobieństwo wystąpienia bezsenności i drażliwości było większe. W innym badaniu kontrolowanym placebo Handen i wsp.⁷ w grupie 13 dzieci z ASD i objawami ADHD porównywali dawki 0,3 i 0,6 mg/kg podawane 2-3 razy dziennie. Stwierdzili istotną poprawę w zakresie nadaktywności w porównaniu z placebo. Za reagujące na leczenie uznano 8 z 13 badanych (62%). U 5 z 13 badanych (38%) wystąpiły znaczące działania niepożądane w porównaniu z placebo, w tym wycofanie społeczne, zubożenie, smutek i drażliwość.

Największe z badań kontrolowanych⁸ dotyczących metylofenidatu zostało przeprowadzone przez Research Units of Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Było to badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślełą próbą i grupami skrzyżowanymi, w którym uczestniczyło 72 dzieci i nastolatków z ASD. Metylofenidat stosowano w małych (0,125 mg/kg), średnich (0,250 mg/kg) i dużych (0,5 mg/kg) dawkach podawanych trzy razy na dobę. Lek miał przewagę nad placebo, biorąc pod uwagę parametry oceny zaburzeń uwagi i nadaktywności, zaś 49% dzieci zaklasyfikowano jako reagujące na leczenie. Działania niepożądane występowały istotnie częściej u badanych leczonych metylofenidatem. Należały do nich takie objawy, jak zmniejszenie łaknienia, trudności z zasypianiem, drażliwość i wybuchy emocjonalne. W sumie 13 z 72 badanych (18%) zrezygnowało z powodu działań niepożądanych, przy czym najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia była drażliwość (u sześciu badanych). Dalsza, obserwacyjna część badania RUPP (Posey i wsp.⁹) potwierdziła wyniki oryginalnego badania, posługując się wtórnymi parametrami oceny osiowych objawów ADHD, stwierdzono natomiast, że łatwiej było uzyskać poprawę w zakresie nadaktywności i impulsywności niż deficytu uwagi. Większe dawki (0,25-0,50 mg/kg) również częściej okazywały się skuteczne niż mniejsze (0,125 mg/kg).

Atomoksetyna

Atomoksetyna, niezaliczana do leków pobudzających, jest inhibitorem wychwyty zwrotnego noradrenaliny, który nasila również neuroprzekaznictwo dopaminergiczne w korze przedczołowej. Wynika to z wrażliwości transportera noradrenaliny na dopaminę w korze czołowej. Badania retrospektywne¹⁰ i otwarte¹¹ oceniające atomoksetynę wykazały istotny wpływ tego leku na nadmierną aktywność i zaburzenia uwagi u dzieci i nastolatków z ASD. W jednym badaniu kontrolowanym przy użyciu placebo z podwójnie ślełą próbą i grupami skrzyżowanymi¹² oceniano bezpieczeństwo i skuteczność działania atomoksetyny na objawy

ADHD u 16 dzieci i nastolatków z ASD. Stosowanie atomoksetyny zaczynano od dawki 0,25 mg i zwiększano do dawki maksymalnej 1,4 mg/kg/24 h, w dawkach podzielonych. Atomoksetyna powodowała istotną poprawę w zakresie objawów nadaktywności i nadmiernej impulsywności w porównaniu z placebo, ale obserwowane różnice osiągały zaledwie poziom istotności statystycznej, biorąc pod uwagę zaburzenia uwagi. U pacjentów, którzy przyjmowali atomoksetynę obserwowano istotnie więcej działań niepożądanych, w tym zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmęczenie i tachykardię. Opisano także inne działania niepożądane, takie jak zmniejszenie łaknienia i drażliwość, jednak częstość ich występowania nie różniła się istotnie w grupie przyjmującej placebo.

Haloperidol

Haloperidol jest lekiem przeciwpsychotycznym pierwszej generacji, który działa przez blokowanie postsynaptycznych receptorów dopaminowych. Lek przeciwpsychotyczne były szeroko stosowane u dzieci z zaburzeniami rozwojowymi i u rozwijających się typowo dzieci z ADHD. Aman i Langworthy¹³ znaleźli 11 badań klinicznych, w których oceniano leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu nadmiernej aktywności u dzieci z ASD. Haloperidol oceniano w czterech z tych badań kontrolowanych.¹⁴⁻¹⁷ Wydaje się, że haloperidol zmniejsza nadmierną aktywność w ASD, chociaż wyniki nie zawsze były zgodne, w zależności od użytych parametrów oceny.

Risperidon

Risperidon jest lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji, który działa przez blokowanie postsynaptycznych receptorów dopaminowych i serotoninowych. Pozostałe siedem badań zidentyfikowanych i uwzględnionych przez Amana i Langworthy'ego¹⁴ było badaniami otwartymi; w sześciu z nich oceniano risperidon,^{18,23} a w jednym olanzapinę.²⁴ Ich wyniki były przeważnie pozytywne. Wykazały, że risperidon powoduje istotne zmniejszenie nadmiernej aktywności w ASD.

RUPP Autism Network przeprowadził w późniejszym czasie duże kontrolowane placebo badanie,²⁵ które dotyczyło stosowania risperidonu w grupie 101 dzieci i nastolatków (w wieku od 5 do 17 lat). Oceniano wpływ leczenia na wybuchy złości, agresję i samookaleczenia. Najważniejszym badanym parametrem był wynik uzyskany w podskali drażliwości Aberrant Behavior Checklist; wykorzystywano również podskalę nadaktywności. Stosowanie risperidonu zaczynano od dawki 0,5 mg/24 h i zwiększano stopniowo do dawki maksymalnej 2,5 mg/24 h w dawkach podzielonych (średnia dawka wynosiła 1,8 mg/24 h). Risperidon powodował

istotną poprawę w zakresie nadaktywności w porównaniu z placebo (wielkość efektu 1). Obserwowano również znaczącą poprawę w zakresie drażliwości (wielkość efektu 1,2). Za osoby reagujące na leczenie, na podstawie globalnej oceny, uznano 69% pacjentów przyjmujących risperidon w porównaniu z 12% pacjentów przyjmujących placebo. Risperidon istotnie częściej powodował działania niepożądane, w tym zwiększenie łaknienia, o nasileniu od łagodnego (49%) do umiarkowanego (24%), zmęczenie (59%), senność (49%), ślinotok (27%), zawroty głowy (16%) i przyrost masy ciała ($2,7 \pm 2,9$ kg). Nie stwierdzono dowodów na powodowanie objawów pozapiramidowych. Żadne dziecko nie musiało przerywać leczenia z powodu działań niepożądanych.

W sumie przeprowadzono co najmniej pięć innych badań kontrolowanych²⁶⁻³⁰ risperidonu u pacjentów z ASD, w których uzyskano korzystne rezultaty, chociaż nie we wszystkich systematycznie oceniano objawy ADHD.

Klonidyna

Klonidyna jest agonistą receptora adrenergicznego α_2 , który zmniejsza napięcie układu współczulnego i zmniejsza wytwarzanie katecholamin. W kilku badaniach³¹⁻³³ stwierdzono wpływ klonidyny na poprawę uwagi oraz zmniejszenie nadmiernej aktywności i impulsywności u dzieci z ADHD. U pacjentów z ASD stosowanie klonidyny oceniano w dwóch badaniach kontrolowanych,^{34,35} w których uczestniczyło w sumie 15 pacjentów płci męskiej. W pierwszym badaniu³⁴ nie stwierdzono poprawy w zakresie nadmiernej aktywności, jednak odnotowano poprawę dotyczącą ogólnej oceny zmiany dokonywanej przez rodziców i klinicystów. W drugim badaniu³⁵ stwierdzono poprawę w ocenie rodziców i nauczycieli w zakresie nadaktywności, drażliwości i zachowań opozycyjnych, czego jednak nie potwierdzono w ocenie klinicysty. Do działań niepożądanych należały sedacja i hipotensja. Do poprawy w zakresie nadaktywności może dochodzić wskutek sedatywnego działania klonidyny w początkowej fazie leczenia, jednak wydaje się, że u części pacjentów korzyści maleją po upływie 6-8 tygodni.³⁵

Guanfacyna

Skuteczność guanfacyny, innego agonisty receptora α_2 , oceniano w dwóch badaniach otwartych.^{36,37} Pierwsze z nich³⁶ miało charakter dużego, retrospektywnego przeglądu, którym objęto 80 dzieci i nastolatków z ASD i objawami ADHD. Guanfacynę stosowano w dawkach 0,25-9,0 mg/24 h i podawano w dawkach podzielonych (średnia dawka wynosiła 2,6 mg/24 h), zaś leczenie trwało od 7 do 1776 dni. Poprawę w zakresie nadaktywności stwierdzono u 37% dzieci, zaś w dziedzinie zaburzeń uwagi – u 21% bada-

nych. Za reagujących na leczenie, na podstawie wyników odzwierciedlających ogólną poprawę, uznano 24% badanych i obserwowano niewielką, ale istotną statystycznie poprawę, w zakresie ogólnych parametrów nasilenia objawów. W późniejszym czasie Scahill i wsp.³⁷ przeprowadzili prospektywne, badanie otwarte dotyczące guanfacyny u 25 dzieci z ASD i nadmierną aktywnością, które w przeszłości nie zareagowały na leczenie metylofenidatem. Lek stosowano w dawce od 1 do 3 mg/24 h, w dawkach podzielonych. Za reagujące na leczenie uznano 48% dzieci. Na podstawie wyników oceny zaburzeń uwagi i nadaktywności dokonywanej przez rodziców i nauczycieli stwierdzono istotną poprawę dla obu tych objawów i w zakresie obu badanych parametrów, chociaż dla oceny dokonywanej przez rodziców obserwowano większy efekt. Obydwa badania^{36,37} przemawiają za tym, że guanfacyna była dobrze tolerowana; nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych. Występowały takie działania niepożądane, jak sedacja, drażliwość, nasilenie agresji i samookaleceń, zmniejszenie apetytu, zaburzenia snu, zaparcia, bóle głowy i moczenie nocne. Zmiany dotyczące częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego i elektrokardiogramu nie były uznane za istotne klinicznie i u żadnego z pacjentów nie powodowały konieczności odstąpienia guanfacyny w żadnym z badań.

Amantadyna

Amantadyna jest niekompetycyjnym antagonistą N-metylo-D-asparaginanu (NMDA) zalecanym w leczeniu choroby Parkinsona. W badaniu kontrolowanym placebo przeprowadzonym przez Kinga i wsp.³⁸ oceniano wpływ amantadyny na objawy behawioralne u 43 dzieci i nastolatków z ASD. Podawanie amantadyny zaczynano od dawki 2,5 mg/kg/24 h i zwiększano ją do 5 mg/kg/24 h, podając dwa razy na dobę. Stwierdzono istotną poprawę w zakresie nadaktywności według oceny klinicysty, ale nie rodzica. Reakcję w postaci ogólnej poprawy stwierdzono u 53% pacjentów przyjmujących amantadynę w porównaniu z 25% osób otrzymujących placebo; jednak różnica ta była nieistotna statystycznie. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących działań niepożądanych między grupami, natomiast do najczęstszych działań niepożądanych u badanych przyjmujących amantadynę należały bezsenność i nadmierna senność. Nie było doniesień o występowaniu omamów, które czasem pojawiają się przy stosowaniu większych dawek amantadyny.³⁸

Naltrekson

Naltrekson jest antagonistą opioidów, ocenianym u dzieci i nastolatków z ASD w badaniach otwartych.³⁹⁻⁴¹ Stwierdzono, że

jest skuteczny w zmniejszaniu objawów autystycznych, w tym nadmiernej aktywności i zaburzeń uwagi. Skuteczność naltreksonu oceniano również w co najmniej sześciu randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo,⁴²⁻⁴⁷ jednak ich wyniki były niejednoznaczne. Campbell i wsp.⁴² stwierdzili, że w wyniku stosowania tego leku dochodziło do istotnej poprawy w zakresie nadaktywności w ocenie rodzica i nauczyciela w skali Connersa, natomiast Willemssen-Swinkels i wsp.⁴³ nie stwierdzili istotnej poprawy w ocenie rodzica, przy występowaniu poprawy w ocenie nauczyciela dotyczącej nadaktywności. Kolmen i wsp.⁴⁴ uzyskali przeciwne wyniki – istotną poprawę w ocenie rodzica, ale nie w ocenie nauczyciela. Zarówno Willemssen-Swinkels i wsp.⁴⁵, jak i Kolmen i wsp.⁴⁴ oceniali również poziom aktywności za pomocą aktometru, nie stwierdzając różnicy między grupą leczoną naltreksonem a grupą otrzymującą placebo. Bouvard i wsp.⁴⁶ oceniali stosowanie naltreksonu u dziesięciorga dzieci z ASD w kontrolowanym placebo badaniu i znowu nie stwierdzili istotnych różnic. W żadnym z badań kontrolowanych naltreksonu nie obserwowano istotnych różnic w profilu działań niepożądanych między lekiem a placebo.

Inne leki

Wiele innych leków oceniano w leczeniu ASD, jednak rzadko swoiście oceniano objawy ADHD. Lista tych badań wykracza poza ramy tego artykułu. Niektóre badania przyniosły obiecujące wyniki m.in. dla niektórych selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, tiapentyny, diwalproianu sodowego, lamotryginy i kwasów tłuszczowych omega-3. Do tej pory w żadnych innych randomizowanych kontrolowanych badaniach nie uzyskano jednak dowodów uzasadniających stosowanie tych leków w zwalczaniu objawów ADHD w ASD.

Podsumowanie

Metylofenidat i atomoksetyna są standardowo stosowane w leczeniu ADHD i wykazują również skuteczność w ASD. Ostatnio Santosh i wsp.⁴⁸ przeprowadzili badanie retrospektywne i otwarte badanie prospektywne porównujące reakcje na leki pobudzające (metylofenidat lub dekstramfetaminę) u dzieci z ASD i ADHD oraz u dzieci chorujących tylko na ADHD. Nie stwierdzili istotnych różnic w reakcji terapeutycznej lub profilu działań niepożądanych między grupami. Wyniki innych badań sugerują jednak, że odsetek reakcji na metylofenidat może różnić się u pacjentów z ASD w porównaniu z wartościami obserwowanymi u chorujących na ADHD dzieci, u których nie występują zaburzenia rozwojowe. Według National In-

stitute of Mental Health Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) na metylofenidat reagowało 70-80% dzieci w porównaniu z 49% zgodnie z badaniem RUPP Autism Network.⁸ Obserwowano także różnice dotyczące tolerancji: z leczenia zrezygnowało 18% pacjentów w badaniu RUPP, natomiast odsetek rezygnacji z leczenia w badaniu MTA był całkiem mały (1,4%). Choć wydaje się, że metylofenidat może zmniejszać drażliwość u dzieci z ADHD bez ASD, to u pacjentów z ASD możliwe jest przeciwne działanie. W jedynym kontrolowanym badaniu z atomoksetyną¹² wykazano jej statystycznie istotną przewagę nad placebo, jednak wadą badania była niewielka liczebność badanej grupy i tylko siedmioro z 16 dzieci (43%) uznano za reagujące na leczenie. W sumie wydaje się, że metylofenidat i atomoksetyna są skuteczne w leczeniu objawów przypominających ADHD u dzieci z ASD. Odsetek pozytywnych reakcji może być mniejszy u dzieci z ASD i ADHD w porównaniu z dziećmi chorującymi tylko na ADHD. Zaburzenia uwagi mogą być trudniejsze do leczenia niż objawy nadmiernej aktywności i impulsywności. Czynnikiem potencjalnie ograniczającym skuteczność leczenia może być jego tolerancja.

Wiele badań wykazało skuteczność leków przeciwpsychotycznych. Od czasu przeprowadzenia badania RUPP oceniającego risperidon²⁵ lek ten wielokrotnie okazał się skuteczny w leczeniu nadmiernej aktywności u osób z ASD.^{26,27,49,50} W 2006 roku w Stanach Zjednoczonych FDA zarejestrowała risperidon do leczenia drażliwości w ASD u dzieci i nastolatków między 5 a 16 r.ż. Dla pacjentów z ASD i ich rodzin źródłem szczególnego dyskomfortu są zachowania agresywne i autoagresywne (samookaleczenia), a risperidon okazał się skuteczną opcją terapeutyczną przy takiej konstelacji objawów. Pozostają jednak poważne wątpliwości dotyczące tolerancji leczenia. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania leku i związane z tym zagrożenia. U wszystkich dzieci leczonych risperidonom należy monitorować parametry metaboliczne, zastosować poradnictwo żywieniowe i reżim aktywności fizycznej.

Dowody z badań kontrolowanych leków z grupy agonistów receptora α_2 adrenergicznego są niejednoznaczne, a odsetek reakcji na leczenie jest stosunkowo niewielki. Wyniki badań otwartych guanfacyny wydają się obiecujące, jednak potrzebne są dodatkowe badania kontrolowane. Tym niemniej, leki z grupy α_2 agonistów mogą być uzasadnioną alternatywą lub formą potencjalizacji leczenia, zaś ich zaletą jest stosunkowo łagodne działanie. Ciekawymi lekami, których stosowanie w ASD można wziąć pod uwagę, są amantadyna i inni antagoniści receptora

NMDA. Stosowanie ich w celu zwalczania objawów przypominających ADHD jest ograniczone przez niedostatek dowodów. Do tej pory przeprowadzono tylko jedno kontrolowane badanie kliniczne dotyczące tego typu leków. Mimo licznych badań kontrolowanych wydaje się, że naltrekson przynosi minimalne korzyści, wyniki badań są niejednoznaczne, zaś pojedyncze rezultaty należy interpretować ostrożnie.

Niezależnie od wyboru leków, leczenie dzieci i nastolatków z ASD należy rozpocząć od bardzo niewielkich dawek i zwiększać je bardzo powoli i stopniowo. Należy dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści i zagrożeń. Korzystne byłoby uwzględnienie w przyszłych badaniach systematycznej oceny działań niepożądanych w celu ustalenia profilu bezpieczeństwa i zidentyfikowania pacjentów, którzy mogą być najbardziej wrażliwi na działania niepożądane farmakoterapii. Przyszłe badania powinny umożliwić swoistą ocenę leczenia objawów ADHD u dzieci z ASD, z wykorzystaniem określonych parametrów oceny wyników leczenia i jednoznacznej oceny wpływu leku na takie objawy, jak zaburzenia uwagi, nadmierna aktywność i impulsywność.

Ważne, aby podkreślić kilka słabych stron prezentowanego artykułu. Po pierwsze, skoncentrowano się w nim przede wszystkim na badaniach dotyczących dzieci i nastolatków, ponieważ w tej grupie częściej spotykane są zaburzenia uwagi i nadmierna aktywność. Po drugie, nie uwzględniono znaczenia ewentualnego upośledzenia umysłowego. Może ono wpływać na reakcję terapeutyczną, a niektóre badania sugerują tendencję do mniejszego odsetka reakcji na leczenie u dzieci z upośledzeniem umysłowym. Mimo to wiele badań wykazało skuteczność leków pobudzających, np. u pacjentów z upośledzeniem umysłowym.⁵¹⁻⁵⁶ Niektórzy badacze sugerowali jednak, że warunkiem uzyskania korzystnych wyników terapii lekami pobudzającymi jest $IQ \geq 45$.^{53,54} W żadnym z przytoczonych powyżej badań, w których swoiście oceniano IQ jako moderator reakcji na metylofenidat, nie stwierdzono istotnego wpływu tego parametru na odpowiedź terapeutyczną.^{7,8,57} Po trzecie, ograniczono dyskusję dotyczącą słabych stron metodologii przytoczonych badań, ponieważ skoncentrowano się przede wszystkim na randomizowanych kontrolowanych badaniach. Ten błąd selekcji nie oznacza, że badania kontrolowane nie podlegają tego rodzaju zarzutom i nie ma w zamierzeniu dyskredytować wartości opisów przypadków, opisów serii przypadków i badań otwartych. W końcu, mimo największych starań, możliwe, że w artykule nie uwzględniono niektórych istotnych badań.

Piśmiennictwo

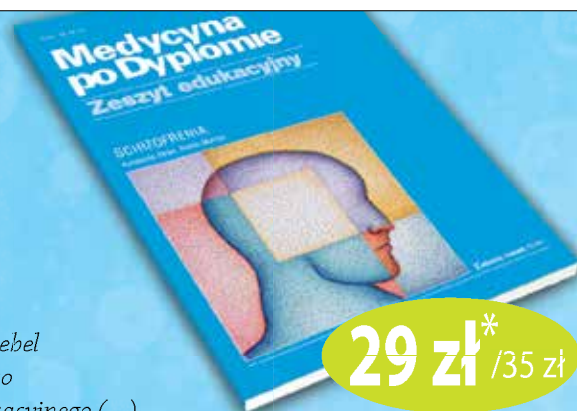
1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Lecavalier L. Behavioral and emotional problems in young people with pervasive developmental disorders: relative prevalence, effects of subject characteristics, and empirical classification. *J Autism Dev Disord.* 2006; 36(8):1101-1114.
3. Sturm H, Fernell E, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with normal intellectual levels: associated impairments and subgroups. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(7):444-447.
4. Hattori J, Ogino T, Abiru K, Nakano K, Oka M, Ohtsuka Y. Are pervasive developmental disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder distinct disorders? *Brain Dev.* 2006;28(6):371-374.
5. Conners CK. Conners' Rating Scales: Revised Technical Manual. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems Inc; 1997.
6. Quintana H, Birmaher B, Stedje D, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord.* 1995;25(3): 283-294.
7. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord.* 2000;30(3):245-255.
8. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(11):1266-1274.
9. Posey DJ, Aman MG, McCracken JT, et al. Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. *Biol Psychiatry.* 2007; 61(4):538-544.
10. Jou RJ, Handen BL, Hardan AY. Retrospective assessment of atomoxetine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(2):325-330.
11. Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J, Maynard M, Stigler KA, McDougle CJ. Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(5):599-610.
12. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(10):1196-1205.
13. Aman MG, Langworthy KS. Pharmacotherapy for hyperactivity in children with autism and other pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2000;30(5):451-459.
14. Campbell M, Anderson LT, Meier M, et al. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1978;17(4):640-655.
15. Campbell M, Anderson LT, Deutsch SI, Green WH. Psychopharmacological treatment of children with the syndrome of autism. *Pediatr Ann.* 1984;13(4):309-313,316.
16. Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord.* 1989;19(2):227-239.
17. Locascio JJ, Malone RP, Small AM, et al. Factors related to haloperidol response and dyskinesias in autistic children. *Psychopharmacol Bull.* 1991;27(2):119-126.
18. Fisman S, Steele M. Use of risperidone in pervasive developmental disorders: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1996;6(3):177-190.
19. Horrigan JP, Barnhill LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord.* 1997;27(3): 313-323.
20. McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, et al. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(5):685-693.

21. Perry R, Pataki C, Munoz-Silva DM, Armenteros J, Silva RR. Risperidone in children and adolescents with pervasive developmental disorder: pilot trial and follow-up. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1997;7(3):167-179.
22. Malek-Ahmadi P, Simonds JF. Olanzapine for autistic disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(9):902.
23. Nicolson R, Awad G, Sloman L. An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(4):372-376.
24. Potenza MN, Holmes JP, Kanes SJ, McDougle CJ. Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(1):37-44.
25. McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002;347(5):314-321.
26. Troost PW, Lahuus BE, Steenhuis MP, et al. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(11):1137-1144.
27. Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):e634-e641.
28. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):633-641.
29. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*. 2006;21(6):450-455.
30. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):401-411.
31. Steingard R, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Gonzalez A. Comparison of clonidine response in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(2):350-353.
32. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(12):1551-1559.
33. Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(8):886-894.
34. Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, Yates A, Karumanchi SD. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(3):77-82.
35. Jaselskis CA, Cook EH Jr, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(5):322-327.
36. Posey DJ, Puntney JI, Sasher TM, Kem DL, McDougle CJ. Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(2):233-241.
37. Scahill L, Aman MG, McDougle CJ, et al. A prospective open trial of guanfacine in children with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(5):589-598.
38. King BH, Wright DM, Handen BL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(6):658-665.
39. Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, et al. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry*. 1999;45(2):158-163.
40. Campbell M, Adams P, Small AM, Tesch LM, Curren EL. Naltrexone in infantile autism. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(1):135-139.
41. Herman BH, Hammock MK, Arthur-Smith A, Kuehl K, Appelgate K. Effects of acute administration of naltrexone on cardiovascular function, body temperature, body weight and serum concentrations of liver enzymes in autistic children. *Dev Pharmacol Ther*. 1989;12(3):118-127.
42. Campbell M, Anderson LT, Small AM, Adams P, Gonzalez NM, Ernst M. Naltrexone in autistic children: Behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(6):1283-1291.
43. Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Weijnen FG, van Engeland H. Placebo-controlled acute dosage naltrexone study in young autistic children. *Psychiatry Res*. 1995;58(3):203-215.
44. Kolmen BK, Feldman HM, Handen BL, Janosky JE. Naltrexone in young autistic children: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(2):223-231.
45. Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, van Engeland H. The effects of chronic naltrexone treatment in young autistic children: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Biol Psychiatry*. 1996;39(12):1023-1031.
46. Bouvard MP, Leboyer M, Launay JM, et al. Low-dose naltrexone effects on plasma chemistries and clinical symptoms in autism: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res*. 1995;58(3):191-201.
47. Kolmen BK, Feldman HM, Handen BL, Janosky JE. Naltrexone in young autistic children: replication study and learning measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(11):1570-1578.
48. Santosh PJ, Baird G, Pityaratstian N, Tavare E, Gringras P. 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*. 2006;32(5):575-583.
49. Gagliano A, Germanò E, Pustorino G, et al. Risperidone treatment of children with autistic disorder: effectiveness, tolerability, and pharmacokinetic implications. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(1):39-47.
50. Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short- and long-term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(2):140-147.
51. Aman MG. Stimulant drug effects in developmental disorders and hyperactivity—toward a resolution of disparate findings. *J Autism Dev Disord*. 1982;12(4):385-398.
52. Gadwo KD. Prevalence and efficacy of stimulant drug use with mentally retarded children and youth. *Psychopharmacol Bull*. 1985;21(2):291-303.
53. Aman MG, Marks RE, Turbott SH, Wilsher CP, Merry SN. Methylphenidate and thioridazine in the treatment of intellectually subaverage children: effects on cognitive-motor performance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991;30(5):816-824.
54. Aman MG, Kern RA, McGhee DE, Arnold LE. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and ADHD: clinical and side effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(4):851-859.
55. Handen BL, Feldman HM, Lurier A, Murray PJ. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(7):805-812.
56. Johnson CR, Handen BL, Lubetsky MJ, Sacco KA. Affective disorders in hospitalized children and adolescents with mental retardation: a retrospective study. *Res Dev Disabil*. 1995;16(3):221-231.
57. Stigler KA, Desmond LA, Posey DJ, Wiegand RE, McDougle CJ. A naturalistic retrospective analysis of psychostimulants in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(1):49-56.

Schizofrenia

Kimberlie Dean, Robin Murray

Zeszyt edukacyjny „Schizofrenia” obejmuje podstawowy szczebel poziomu zaawansowanego – czyli zawiera wystarczająco dużo informacji, aby dobrze przygotować się do egzaminu specjalizacyjnego (...). Dobrze rozbudowana jest zwłaszcza część pierwsza, dotycząca rozpoznawania schizofrenii i rokowania czy też możliwego zejścia choroby. Autorzy zaprezentowali solidne i konkretne różnicowanie (...). Rozdział poświęcony genetyce cieszy głównie tym, że jest zwięzły i całkowicie zrozumiały. (...) Podsumowując publikacja Deana i Murraya jest zwięzła, krótka, łatwa do zrozumienia i na temat.



*cena dla prenumeratorów publikacji Medical Tribune Polska, należy doliczyć koszty przesyłki

dr hab. med. Łukasz Świąciecki
(wybrane fragmenty wstępu)