

# Sen u dorosłych z ADHD i wpływ działania leków pobudzających

Thomas Roth, PhD, Joyce Zinsenheim, MD

- Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) często jest związany z zaburzeniami snu u dzieci, a objawy ADHD często utrzymują się w okresie dorosłości.
- W kilku badaniach opisywano sen podstawowy u nieleczonych dorosłych z ADHD oraz wpływ działania leków pobudzających na sen u dorosłych z ADHD.
- W badaniach snu podstawowego wykazano jego zaburzenia u nieleczonych dorosłych z ADHD.
- W badaniach dotyczących stosowania leków pobudzających u dorosłych z ADHD wykazano poprawę – lub przynajmniej nie pogorszenie – pewnych parametrów snu.
- Psychiatryści powinni być wyczuleni na zakłócenia snu i pierwotne zaburzenia snu u dorosłych z ADHD i monitorować ich sen po rozpoczęciu terapii.

## Streszczenie

*Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD), powszechne zaburzenie wieku dziecięcego, często jest związany z zaburzeniami snu u dzieci. Objawy ADHD często utrzymują się w okresie dorosłości, zaś rosnąca świadomość występowania ADHD u dorosłych stanowi bodziec do rozwoju badań nad zaburzeniami snu w tej grupie chorych. Autorzy przeprowadzili przegląd piśmiennictwa w celu stwierdzenia, co wiadomo o zaburzeniach snu u dorosłych z ADHD zarówno u chorych nieleczonych, jak i u tych, u których stosowane są leki pobudzające. Odnaleziono siedem badań dotyczących tego zagadnienia. W dwóch z nich zajmowano się snem u nieleczonych chorych z ADHD, zaś w pięciu opisano wpływ leków pobudzających na sen u dorosłych z ADHD. W badaniach snu podstawowego wykazano, że u nieleczonych dorosłych z ADHD wystąpiły zaburzenia snu, w tym pogorszenie jego jakości. Wyniki pięciu badań dotyczących dorosłych z ADHD leczonych lekami pobudzającymi wskazują, że pewne parametry snu wybrane do oceny uległy poprawie albo przynajmniej nie uległy pogorszeniu w wyniku terapii tymi lekami. Ponieważ objawy związane ze snem występują u dorosłych cierpiących na ADHD, a zakłócenia snu u dorosłych często współwystępują z ADHD, psychiatrycy powinni być wyczuleni na możliwość wystąpienia zakłóceń snu oraz pierwotnych zaburzeń snu (np. zespołu niespokojnych nóg i zespołu bezdechu podczas snu) u pacjentów cierpiących na ADHD i powinni monitorować sen po rozpoczęciu terapii.*

## Wprowadzenie

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi jest zaburzeniem powszechnym dla wieku dziecięcego. Według danych z badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych<sup>1</sup> wśród dzieci w wieku szkolnym u 7-10% z nich rozpoznano ADHD. Według opisu w DSM-IV-TR<sup>2</sup> główną cechą diagnostyczną ADHD jest utrzymujący się wzorzec zachowań polegający na zaburzeniu koncentracji lub hiperaktywności/impulsywności, który

uwidacznia się częściej i z większym nasileniem niż zwykle obserwowane u osób na równywalnym poziomie rozwoju. Kryteria diagnostyczne wymagają spełnienia określonych warunków. Wspomniane objawy muszą powodować utrudnienia w codziennym funkcjonowaniu w przynajmniej dwóch środowiskach (np. w szkole lub pracy i w domu), zaś część z nich musi wystąpić pierwszy raz przed 7 r.ż.<sup>2</sup> Muszą także istnieć wyraźne dowody na to, że objawy te negatywnie wpływają na funkcjonowanie społeczne, szkolne

Dr Roth, division head, Sleep Disorders and Research Center, Division of Pulmonary Medicine, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan; professor, Department of Psychiatry, Wayne State University, Detroit; clinical professor, Department of Psychiatry, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor. Dr Zinsenheim, vice president, Yussen-Zinsenheim Medical Associates, Gladwyne, Pennsylvania.

Dr Roth otrzymywał granty lub wsparcie badawcze od firm: Cephalon, GlaxoSmithKline, Neurocrine, Pfizer, sanofi-aventis, Schering-Plough, Somaxon, Syrex, Takeda, TransOral, Wyeth, Xenoport; był konsultantem naukowym firm: Actelion, Arena, BTG, Cephalon, Intec, Intra-Cellular, McNeil, Merck, Neurim, Pfizer, sanofi-aventis, Schering-Plough, Shire, Somaxon, Takeda, TransOral; był doradcą firm: Cephalon, Intra-Cellular, Merck, sanofi-aventis, Schering-Plough; współpracuje z biurami prasowymi firm: Cephalon, sanofi-aventis, Takeda. Dr Zinsenheim udzielał konsultacji naukowych Shire Development Inc. Artykuł był finansowany przez Shire Development Inc.

W artykule omówiono niezarejestrowane/eksperymentalne stosowanie troistej mieszanki soli amfetaminy w leczeniu ADHD u dorosłych.

Pomoc redakcyjna: Kira Belkin, William Perlman, Rosa Real; Excerpta Medica, Bridgewater, New Jersey.

Adres do korespondencji: Thomas Roth, PhD, Sleep Disorders and Research Center, Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Henry Ford Hospital, 2799 West Grand Blvd, CEP-3, Detroit, MI 48202, Stany Zjednoczone; e-mail: troth1@hfhs.org.

bądź zawodowe w odniesieniu do właściwych norm rozwojowych. Dodatkowo objawy braku koncentracji lub hiperaktywności/impulsywności nie mogą występować wyłącznie w przebiegu całościowego zaburzenia rozwojowego, schizofrenii lub innego zaburzenia psychicznego, a także nie można ich wiarygodnie wytłumaczyć innym zaburzeniem psychicznym, takim jak zaburzenie nastroju, społeczne, dysocjacyjne lub osobowości.<sup>2</sup>

Jak dotąd uważano, że objawy ADHD ustępują przed końcem okresu dojrzewania. Coraz obszerniejsze piśmiennictwo wskazuje jednak na to, że objawy ADHD (zwłaszcza zaburzenia koncentracji) i związane z nimi ograniczenia u dużej części chorych utrzymują się w wieku dorosłym. U nawet 85% chorych objawy ADHD mogą utrzymywać się w okresie dojrzewania, a u do 65% – w dorosłości.<sup>1,3,5</sup> U dorosłych cierpiących na ADHD objawy braku uwagi notuje się częściej niż objawy hiperaktywności/impulsywności.<sup>6</sup> U dorosłych pojawiają się inne objawy niż u dzieci i nastolatków. Na przykład hiperaktywność u małych dzieci mogąca prowadzić do nadmiernej ogólnej aktywności motorycznej u dorosłych może objawiać się jako niepokój i trudności w uczestniczeniu w czynnościach niewymagających ruchu.<sup>2</sup> ADHD u dorosłych stanowi poważne zaburzenie dotykające miliony Amerykanów; szacunkowe wartości dotyczące częstości jego występowania sięgają 4-5%.<sup>7-10</sup> ADHD u dorosłych jest niedostatecznie leczone.<sup>2</sup> Według danych z badań zaledwie 11-13% dorosłych Amerykanów cierpiących na ADHD było leczonych w ciągu minionych 12 miesięcy.<sup>8,9</sup>

Rosnąca świadomość częstego występowania ADHD u dorosłych oraz współwystępowania chorób związanych z ADHD w odniesieniu do funkcjonowania społecznego i zawodowego dorosłych stanowią bodziec do badań dotyczących ADHD u dorosłych. Część z nich dotyczyła problemów ze snem, ponieważ u chorych z ADHD powodują one nasilenie objawów i cięższy przebieg choroby. ADHD u dorosłych zostało powiązane z określonymi zaburzeniami snu, w tym ze sposobem obturacyjnego bezdechu podczas snu,<sup>11,12</sup> narkolepsją i idiopatyczną hypersomnią,<sup>13</sup> zespołem niespokojnych nóg (RLS)<sup>14</sup> oraz dyssomniami, parasomniami i chrapaniem.<sup>15</sup> W jednym z tych badań<sup>14</sup> dorosłych poddano badaniom przesiewowym w kierunku ADHD w celu oszacowania częstości występowania objawów tego schorzenia u chorych z RLS. W innym badaniu<sup>15</sup> oceniano młodych dorosłych pod kątem występowania potencjalnych objawów ADHD w celu ustalenia, czy związek między objawami ADHD a problemami ze snem jest podobny do istniejącego u dzieci. W dwóch innych badaniach<sup>11,12</sup> oceniano wcześniejsze leczenie u do-

rosłych z rozpoznaniem ADHD. Niewiele zatem wiadomo o problemach ze snem u nieleczonych dorosłych z rozpoznaniem ADHD oraz o wpływie leków stosowanych w terapii ADHD na sen u dorosłych cierpiących na tę chorobę. Chociaż w informacji o wszystkich czterech lekach pobudzających zarejestrowanych do terapii ADHD przez amerykańską FDA bezsenność jest wymieniona jako potencjalne działanie niepożądane,<sup>16-19</sup> to zaburzenia snu mogą występować także u nieleczonych dorosłych z ADHD, u których terapia tymi lekami może poprawić jakość snu. W artykule zebrano informacje dotyczące zaburzeń i ogólnej jakości snu u dorosłych z ADHD (zwłaszcza nieleczonych) oraz wpływu leków pobudzających na sen tej populacji chorych.

## Metody

W bazie danych PubMed przeszukano piśmiennictwo z lat 1990-2008 z wykorzystaniem jako kryteriów wyszukiwania słów: „ADHD”, „dorosły” oraz „sen” i znaleziono 44 publikacje. Następnie publikacje przejrano pod kątem danych dotyczących snu podstawowego u chorych na ADHD lub danych dotyczących snu przed terapią za pomocą leków pobudzających i po niej. Ponadto jeden z autorów (JZ) zebrał odpowiednie prezentacje z kongresów naukowych.

## Wyniki

Znaleziono dwa badania snu podstawowego u dorosłych cierpiących na ADHD<sup>20,21</sup> oraz pięć badań dotyczących wpływu leków pobudzających na sen dorosłych z ADHD (tabela).<sup>22-26</sup>

### Sen podstawowy

W dwóch badaniach<sup>20,21</sup> porównano parametry snu u nieleczonych dorosłych z ADHD z wynikami zdrowych osób. Philipsen i wsp.<sup>20</sup> zestawili obiektywne i subiektywne miary snu 20 nieleczonych dorosłych z ADHD typu mieszanego z grupą kontrolną złożoną z 20 osób dobranych pod względem płci i wieku. Jako obiektywne miary snu wykorzystano badanie polisomnograficzne (PSG) oraz elektroencefalograficzne podczas snu, a kwestionariusz Schlaffragebogen A (SF-A) oraz pittsburski indeks jakości snu (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) jako miary subiektywne.

U chorych z ADHD stwierdzono większą nocną aktywność motoryczną niż w grupie kontrolnej (rycina).<sup>20</sup> Liczba okresowych ruchów nóg była istotnie skorelowana ze czasem czuwania jako odsetkiem czasu trwania snu oraz z szacowanym przez badanych całkowitym czasem snu w ciągu dwóch poprzednich tygodni. Nie stwierdzono innych

zaburzeń obiektywnych parametrów snu. Mimo to badani z ADHD zgłosili istotnie gorszą jakość snu, jego mniejsze znaczenie regeneracyjne, gorsze wieczorne samopoczucie, większe przemęczenie oraz inne objawy psychosomatyczne (palpitacje, mięśniobóle lub niekontrolowane ruchy nóg) podczas początkowej fazy snu niż osoby z grupy kontrolnej.<sup>20</sup> Przez poprzedzające dwa tygodnie badani z ADHD skarżyli się na znaczne pogorszenie jakości snu, skrócenie całkowitego czasu wypoczynku oraz jego wydajności (odsetek przespanego czasu spędzonego w łóżku). Tym samym wystąpiła jawna różnica między zgłoszonymi przez badanych a obiektywnie zmierzonymi zaburzeniami snu. Jest ona powszechnie dostrzegana u pacjentów cierpiących na bezsenność, bez względu na współwystępowanie innych chorób.<sup>27</sup>

Schredl i wsp.<sup>21</sup> porównali parametry snu u 61 nieleczonych osób z ADHD bez współwystępujących zaburzeń psychicznych z wynikami uzyskanymi od 444 zdrowych osób przy zastosowaniu wywiadów dotyczących snu: Schlaffragebogen B (SF-B) oraz Landecker Inventar zur Erfassung von Schlafstorungen (LISST). Odpowiedzi na SF-B wskazywały, że pacjenci z ADHD oceniali jakość snu oraz odczucie wypoczęcia zdecydowanie gorzej niż osoby zdrowe. Podobnie rezultaty LISST świadczyły o tym, że w porównaniu z grupą kontrolną osoby cierpiące na ADHD wykazywały znacznie więcej zaburzeń ruchowych, przypadków bezsenności, problemów z oddychaniem w czasie snu, zmęczenia w ciągu dnia, parasomnii, a także gorszą jakość snu.<sup>21</sup> Chorych z ADHD charakteryzowała także większa częstość objawów depresji, co zmierzono za pomocą listy objawów SCL-90-R. Depresja jako taka nie powodowała jednak gorszej jakości snu. Dowodzi tego to, że gdy wyniki wyrażone skalą depresji dodano jako zmienną towarzyszącą, różnice w parametrach snu między pacjentami i osobami z grupy kontrolnej pozostały znaczące, z wyjątkiem objawów zaburzeń snu związanych z oddychaniem.<sup>21</sup>

Problemy ze snem były związane z bardziej nasilonymi objawami ADHD mierzonymi za pomocą Brown Attention-Deficit Disorder Scales (BADDSS). Jest to przeprowadzany przez lekarzy 40-punktowy wywiad mierzący częstość występowania objawów ADHD w czterostopniowej skali (0 = nigdy, 1 = raz w tygodniu lub rzadziej, 2 = dwa razy w tygodniu, 3 = prawie codziennie).<sup>28</sup> W wynikach uzyskanych za pomocą SF-B stwierdzono istotną korelację między wynikami BADDSS a złą jakością snu, brakiem zaburzeń ruchowych, objawami bezsenności i zmęczeniem w ciągu dnia.<sup>21</sup> Jeśli chodzi o odpowiedzi na LISST, stwierdzono istotną

TABELA

Badania jakości snu u dorosłych pacjentów z ADHD oraz wyniki stosowania leków pobudzających<sup>20-26</sup>

Badanie (rok)	Metoda badania	Końcowe punkty snu	Ocena ADHD i innych schorzeń psychiatrycznych	Liczba badanych	Średni wiek badanych (zakres)	% mężczyzn	Lek i dawka	Długość badania w tygodniach
<b>Aktywność wyjściowa</b>								
Philipsen i wsp., 2005 <sup>20</sup>	Obserwacyjne badanie z dobraną pod względem wieku i płci grupą kontrolną	PSG, EEG we śnie, SF-A, PSQI	WURS, trzypunktowa skala Likerta odpowiadająca kryteriom diagnostycznym ADHD	20 osób z ADHD, 20 osób w grupie kontrolnej	Osoby z ADHD 33,5, grupa kontrolna 33,3, (22-55)	55% w każdej	Brak	Nie dotyczy
Schredl i wsp., 2007 <sup>21</sup>	Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	SF-B, LISST	BADDS, SCL-90-R	61 osób z ADHD, 444 osoby w grupie kontrolnej	Osoby z ADHD 35,3, grupa kontrolna 23,5, (18-62)	44% osób z ADHD 15% grupa kontrolna	Brak	Nie dotyczy
<b>Stosowanie leków pobudzających</b>								
Kooij i wsp., 2001 <sup>22</sup>	Otwarte badanie kliniczno-kontrolne	Aktywność motoryczna mierzona aktygrafem, zapisy z dzienniczków snu	Nie dotyczy	8 osób z ADHD, 8 osób w grupie kontrolnej	Osoby z ADHD 29,4, grupa kontrolna 33,1, (21-44)	Osoby z ADHD 62,5%, grupa kontrolna 50%	U 7 badanych dawka metylfenidatu zwiększana do 0,75-1,0 mg/kg/24 h, 1 badany deksamfetamina	3
Boonstra i wsp., 2007 <sup>23</sup>	Dopasowana grupa kontrolna, porównanie wartości wyjściowych, badanie z podwójnie ślepa próbą, placebo i grupami skrzyżowanymi	Aktywność motoryczna mierzona aktygrafem, zapisy z dzienniczków snu	HAM-D, HAM-A	33 osoby z ADHD, 39 osób w grupie kontrolnej, 31 osób w leczonej grupie	Osoby z ADHD 37,9, grupa kontrolna 37,8, grupa leczona 37,8	Osoby z ADHD 48,5%, grupa kontrolna 46,2%, grupa leczona 48,4%	Metylfenidat, do 1 mg/kg/24 h	3
Roth i wsp., 2007 <sup>24</sup>	Łączna analiza dwóch badań z podwójnie ślepa próbą i placebo	PSQI, liczba indukowanych leceniem epizodów bezsenności	ADHD-RS-IV	Osoby z ADHD 444, otrzymujący placebo 239	37,2 dla grupy leczonej, 36,4 dla grupy otrzymującej placebo (18-55);	55% osób w grupie leczonej; 52% osób w grupie otrzymującej placebo	Trzyczęściowe mieszane sole amfetaminy, 25-75 mg/24 h	6 lub 7
Sobanski i wsp., 2008 <sup>25</sup>	Otwarte badanie kliniczne z grupą kontrolną	PSG; SF-A; SF-B	BADDS; WURS-K	34 pacjentów z ADHD, 34 osoby w grupie kontrolnej, 10 osób w grupie leczonej metylfenidatem	36,1 dla grupy z ADHD, 35,0 dla grupy leczonej	61,8% grupy z ADHD, 100% grupy leczonej	Metylfenidat, średnia dawka 36,7 mg/24 h	≥3,7
Goodman i wsp., 2008 <sup>26</sup>	Badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepa próbą, grupami równoległymi i ze zwiększaniem dawki leku	PSQI	ADHD-RS; CGI	119 osób w grupie przyjmującej 30 mg LDX/24h, 117 osób w grupie przyjmującej 50 mg LDX/24h, 122 w grupie przyjmującej 70 mg LDX/24 h, 62 osoby w grupie otrzymującej placebo	Nie dotyczy (18-55)	Nie dotyczy	LDX 30, 50 i 70 mg/24 h	4

ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej, PSG – polisomnografia, EEG – elektroencefalogram, SF-A – Schlafragebogen A, PSQI – Pittsburski Indeks Jakości Snu, WURS – Wender-Utah-Rating Scale, SF-B – Schlafragebogen B; LISST – Landecker Inventar zur Erfassung von Schlafstörungen; BADDS – Brown Attention Deficit Disorder Scales; SCL – Lista Objawów; HAM-D – Skala Depresji Hamiltona; HAM-A – Skala Niepokoju Hamiltona; ADHD-RS – Skala Oceny ADHD; CGI – Clinical Global Impressions; LDX – dimesylan deksamfetaminy

Roth T, Zinsenheim J. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

korelację między wynikami BADDs i czasem zasypiania, jakością snu, poczuciem wypoczęcia po obudzeniu i zmęczeniem w ciągu dnia nawet po uwzględnieniu objawów depresji.<sup>21</sup>

Wyniki obu badań sugerują, że przy braku farmakologicznego leczenia ADHD u dorosłych cierpiących na to zaburzenie często obserwuje się objawy związane ze snem i gorszą jakością snu, a co istotne, objawy te są związane również z nasileniem ADHD.

### Wpływ leków pobudzających na sen u chorych z ADHD

W pięciu badaniach<sup>22-26</sup> oceniano wpływ leków pobudzających na sen u dorosłych z ADHD. Kooij i wsp.<sup>22</sup> zbadali wpływ leków pobudzających na dorosłych cierpiących na ADHD w otwartym badaniu kliniczno-kontrolnym. U ośmiu chorych pozostających przez co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania bez leczenia, zastosowano leki pobudzające przez 3 tygodnie. U siedmiu badanych zastosowano metylfenidat w dawce 15-90 mg/24 h, a jeden badany był leczony deksroamfetaminą w dawce 30 mg/24 h. Grupą kontrolną było osiem zdrowych osób dobranych pod względem wieku, wykształcenia i statusu społeczno-ekonomicznego. Dane wyjściowe były zbierane przez 6 nocy. Ruchy badanych podczas snu rejestrowano za pomocą aktygrafii, pacjenci wpisali dane dotyczące snu do dziennika snu.<sup>22</sup>

Na początku badania nocna aktywność motoryczna była istotnie większa u chorych niż w grupie kontrolnej. Chorzy zanotowali także gorszą jakość snu w stosunku do osób w grupie kontrolnej, jednak badacze przypisali to względnie wysokim wynikom punktowym trzech pacjentów z współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi w przeciwieństwie do pięciu pacjentów cierpiących tylko na ADHD. Na początku badania nie stwierdzono żadnych istotnych różnic między chorymi a osobami z grupy kontrolnej, jeśli chodzi o całkowity czas spędzony w łóżku, czas zasypiania i liczbę przebudzeń.<sup>22</sup>

Po trzech tygodniach terapii lekami pobudzającymi, u chorych z ADHD poprawiła się jakość snu, poziom aktywności oraz współczynnik ruchliwości (odsetek 15-sekundowych okresów z aktywnością powyżej 0 podczas nocy). Zmiany te wydają się niezależne od zaburzeń współwystępujących i dawki leku pobudzającego.<sup>22</sup> W odróżnieniu, w okresie od początku badania do trzeciego tygodnia, współczynnik ruchliwości zwiększył się znacząco u osób w grupie kontrolnej. Nie wystąpiły żadne istotne różnice między chorymi a osobami z grupy kontrolnej, jeśli chodzi o zmiany w całkowitej ilości czasu spędzonego w łóżku, czasie zasypiania i liczbie przebudzeń.<sup>22</sup>

Boonstra i wsp.<sup>23</sup> zbadali wpływ metylfenidatu na sen u 33 dorosłych pacjentów z ADHD, którzy wcześniej nigdy nie stosowali tego leku. Nie opisano żadnych dodatko-

wych szczegółów dotyczących historii stosowania przez badanych leków pobudzających. Wyjściowe wartości dotyczące ruchów nocnych badanych zmierzone za pomocą aktygrafii, a także dane z dzienników snu, porównano z wynikami osób z grupy kontrolnej dostosowanej pod względem płci i wieku. Następnie 31 osób z ADHD uczestniczyło w badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą i grupami skrzyżowanymi. Podawano im metylfenidat 4 lub 5 razy dziennie (w dawce 0,5 mg/kg/24 h w pierwszym, 0,75 mg/kg/24 h w drugim i maksymalnie 1,0 mg/kg/24 h w trzecim tygodniu, chyba że pojawiły się działania niepożądane) lub placebo przez łączny okres 3 tygodni. Następnie po tygodniu bez leków rozpoczęła się kolejna 3-tygodniowa terapia.

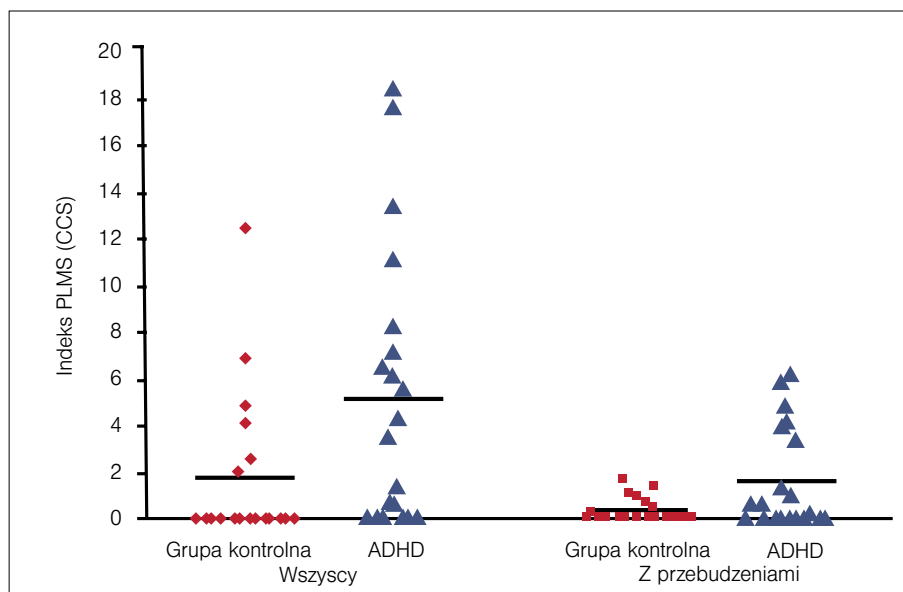
Wyjściowo chorzy z ADHD wykazywali znacznie dłuższy czas zasypiania, zmniejszoną wydajność snu i krótsze nocne okresy nieprzerwanego snu w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, co stwierdzono za pomocą aktygrafii. Chorzy z ADHD zgłosili także, że czuli się znacznie mniej wypoczęci zarówno ogólnie, jak i zaraz po obudzeniu. Oceniali jakość snu jako znacznie gorszą niż osoby z grupy kontrolnej.<sup>23</sup> Po terapii metylfenidatem badani z ADHD cechowali się późniejszym czasem kładzenia się do łóżka, dłuższym czasem zasypiania i skróconym czasem trwania snu niż osoby otrzymujące placebo. W porównaniu z osobami otrzymującymi placebo liczba i całkowity czas trwania przebudzeń nocnych zmniejszyły się, a średni czas trwania nocnych okresów bez przebudzenia wydłużył się, co sugerowało konsolidację snu pod wpływem farmakoterapii.<sup>23</sup>

W dwóch randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi oceniono wpływ troistej mieszanki soli amfetaminy (triple-bead mixed amphetamine salts, MAS) na sen podstawowy i indukowaną leczeniem bezsenność.<sup>24</sup>

Dorosłych z ADHD losowo przydzielono do grupy otrzymującej MAS w dawce do 75 mg/24 h ( $n=444$ ) lub placebo ( $n=239$ ) przez 6 lub 7 tygodni. Jakość snu mierzono za pomocą PSQI i przez analizę indukowanej leczeniem bezsenności będącej działaniem niepożądanym.

Za pomocą PSQI 72,1% badanych otrzymujących MAS oceniło wyjściową jakość snu jako bardzo dobrą/dosyć dobrą. Co istotne, na podstawie wyjściowej jakości snu nie dało się przewidzieć wystąpienia bezsenności indukowanej leczeniem – częstotliwość występowania, ostrość i czas trwania bezsenności indukowanej stosowaniem MAS były podobne u badanych oceniających jakość snu jako dobrą/dosyć dobrą oraz bardzo złą/dosyć złą.<sup>24</sup>

**RYCINA**  
Indeks PLMS i przebudzeń spowodowanych PLMS u chorych z ADHD i osób z grupy kontrolnej<sup>20</sup>



PLMS – zespół okresowych ruchów kończyn dolnych, ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, CCS – całkowity czas snu

Zaadaptowano za pozwoleniem Associated Professional Sleep Societies. Copyright 2005.

Roth T, Zinsenheim J. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

Po badaniu działania niepożądane związane z bezsennością występowały częściej w grupie MAS (37,8%) niż w grupie otrzymującej placebo (10,5%). Zarówno w grupie leczonej, jak i kontrolnej większość przypadków bezsenności pojawiającej się w wyniku leczenia ustąpiła przed podaniem badanemu jego ostatniej dawki leku (odpowiednio 68,7 i 57,1%). Nasilenie objawów wahało się od niewielkiego do przeciętnego (u odpowiednio 93,0% i 96,4%). W ocenie wyników badań autorzy<sup>24</sup> uznali, że rzeczywiste epizody bezsenności u pacjentów ze słabą wyjściową jakością snu występowałyby częściej i w większości przypadków nie ustąpiłyby bez interwencji terapeutycznej. Ponieważ nie zaobserwowali takiego przypadku, wyciągnęli wniosek, że zarejestrowane przez nich epizody bezsenności można wytłumaczyć przejściowymi zaburzeniami snu.

Sobanski i wsp.<sup>25</sup> porównali wyjściowe zapisy z polisomnografu u 34 dorosłych z ADHD i zgłoszone przez pacjentów parametry snu z odpowiednimi zapisami i parametrami 34 osób z grupy kontrolnej dopasowanej pod względem płci i wieku. Osoby z ADHD nie przyjmowały żadnych leków psychotropowych, w tym metylfenidatu, w ciągu 4 tygodni przed badaniem. 10 chorych z ADHD w otwartym badaniu przez co najmniej 26 dni otrzymywało w otwartym badaniu metylfenidat w dawce początkowej 5-10 mg/24 h dostosowanej następnie do uzyskania jak najlepszych wyników leczenia – średnia dawka dzienna wynosiła 20-60 mg. Parametry snu zostały ponownie ocenione, w celu oszacowania wpływu leczenia na sen. Subiektywnych ocen dokonano przy użyciu kwestionariuszy SF-A oraz SF-B.

Dzięki zapisom polisomnografu wykryto kilka znaczących różnic między wyjściowymi parametrami snu u badanych z ADHD a osobami z grupy kontrolnej.<sup>25</sup> Badani z ADHD cechowali się zmniejszoną wydajnością snu, dłuższym czasem zasypiania, większą liczbą przebudzeń w nocy, dłuższym stadium snu 1 i zmniejszonym udziałem procentowym snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM) w stosunku do grupy kontrolnej na początku badania.

Leczenie metylfenidatem poprawiło parametry snu w odniesieniu do wartości wyjściowych. Pomiarzy PSG wykazały istotne skrócenie czasu zasypiania i poprawioną wydajność snu. Chorzy odnotowali również znaczne zwiększenie wartości regeneracyjnej snu w porównaniu z wartością wyjściową. Autorzy<sup>25</sup> uznali, że leczenie ADHD za pomocą metylfenidatu korzystnie wpływa na parametry snu w porównaniu z wartością wyjściową nieleczonych dorosłych.

Goodman i wsp.<sup>26</sup> zbadali wpływ pobudzającego proleku, jakim jest dimesylan (dimetylosulfonian) lizdekstroamfetaminy (LDX)

na jakość snu w 4-tygodniowym badaniu randomizowanym z podwójnie ślepią próbą i grupami równoległymi i ze zwiększaniem dawki leku. Dorośli z ADHD zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej LDX w dawce 30 ( $n=119$ ), 50 ( $n=117$ ) lub 70 mg/24 h ( $n=122$ ) bądź placebo ( $n=62$ ). Jakość snu mierzono za pomocą PSQI.

Przed rozpoczęciem badania u osób z ADHD ogólne wyniki w skali PSQI były słabe (>5), co wskazywało na przeciętnie słabą jakość snu. Po leczeniu okazało się, że LDX nie był związany z ogólnym pogorszeniem się jakości snu według PSQI. Podobnie nie powiązano LDX z jakimikolwiek zmianami wyników PSQI dotyczących rozpoczęcia snu, jego trwania, wydajności, zaburzeń lub stosowania leków ułatwiających sen. U badanych stosujących LDX znacznie poprawiło się dzienne funkcjonowanie w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo.<sup>26</sup>

Większość danych z tych badań wskazuje, że terapia lekami pobudzającymi stosowana w przypadku ADHD nie pogarsza parametrów snu, lecz raczej je poprawia.

## Omówienie

Dzięki stosunkowo niedawnemu zainteresowaniu snem u dorosłych z ADHD przeprowadzono kilka badań opisujących sen u tych chorych, zarówno leczonych, jak i nieleczonych farmakologicznie. Siedem przedstawionych tutaj badań umożliwia nam wyciągnięcie pewnych wniosków.

Obiektywne dane nawiązujące do zwiększonej aktywności motorycznej podczas snu u dorosłych cierpiących na ADHD mogą stanowić wyjaśnienie, dlaczego nie czują się oni rano wypoczęci. Choć na podstawie omówionych badań wydaje się, że są to jedyne obiektywne zaburzenia snu u dorosłych z ADHD, odnotowane różnice między subiektywnymi a obiektywnymi miarami snu są spójne z innymi grupami, w których występują zaburzenia snu. Różnice te mogą odzwierciedlać to, że dorośli z ADHD nie śpią tak samo jak zdrowi dorośli. Na przykład zwiększona aktywność motoryczna, którą obserwuje się u dorosłych z ADHD, może być powiązana ze zwiększonym pobudzeniem psychicznym, które obserwuje się w pierwotnej bezsenności. Możliwe także, że zwiększona aktywność motoryczna podczas snu u dorosłych z ADHD jest w pewien sposób związana z mechanizmami fizjologicznymi leżącymi u podłoża zespołu okresowych ruchów kończyn dolnych (periodic limb movement syndrome, PLMS). Co prawda ADHD, RLS/PLMS i przebudzenia spowodowane zaburzeniami ze strony układu oddechowego często współwystępują, jednak zaburzenia te nie są zwykle rozpoznawane u tej samej osoby w zbliżonym czasie.

Przegląd piśmiennictwa pozwolił autorom na wyciągnięcie wniosku, że niektóre parametry snu uległy poprawie – lub przynajmniej nie uległy pogorszeniu – w wyniku stosowania leków pobudzających, w zależności od tego, jakie parametry snu oceniano. Wydaje się, że ważne jest dokonanie rozróżnienia między przejściowymi okresami występowania bezsenności związanej z używaniem leków pobudzających a ich długoterminowym wpływem na sen.

Niewielka liczba dostępnych badań ogranicza zakres, w jakim można wyciągać wnioski. Na przykład nie przeprowadzono długoterminowych badań wpływu terapii lekami pobudzającymi na jakość snu osób z ADHD, w niewielu badaniach wykorzystano podwójnie ślepią próbę i placebo, a wiele spośród przeprowadzonych badań było badaniami otwartymi. Uogólnienie uzyskanych wyników ogranicza także stosunkowo mała liczba uczestników. Co więcej, w dostępnych badaniach wykorzystywano różne narzędzia, a dodatkowo występują różnice w ich stosowaniu w Stanach Zjednoczonych i Europie, co jeszcze bardziej utrudnia dokonywanie porównań.

## Podsumowanie

Z przedstawionego przeglądu dostępnego piśmiennictwa wynika, że do podstawowych cech snu u dorosłych z ADHD należą zaburzenia i zakłócenia snu, takie jak pogorszona jakość snu. Możliwa jest także sugestia, że działanie leków pobudzających na sen obejmuje nie tylko wydłużenie latencji snu i zwiększenie czasu poruszania się, ale też konsolidację snu. Ze względu na związek między problemami ze snem a ADHD u dorosłych psychiatry powinni być wyczuleni na problemy ze snem u pacjentów z ADHD i monitorować ich sen po rozpoczęciu terapii.

## Piśmiennictwo

- Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, text rev. Washington, DC: *American Psychiatric Association*; 2000.
- Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(10 suppl): 85S-121S.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol*. 2002;111(2):279-289.
- Kessler RC, Adler LA, Barkley R, et al. Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the National

- Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(11):1442-1451.
6. Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Atten Disord*. 1997;2(3):159-166.
  7. de Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med*. 2008; 65(12):835-842.
  8. Fayyad J, de Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2007;190(5): 402-409.
  9. Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):716-723.
  10. US Census Bureau. Annual estimates of the population by selected age groups and sex for the United States: April 1, 2000 to July 1, 2005 (NC-EST2005-02). Available at: [www.census.gov/popest/national/asrh/NC-EST2005-sa.html](http://www.census.gov/popest/national/asrh/NC-EST2005-sa.html). Accessed October 16, 2009.
  11. Naseem S, Chaudhary B, Collop N. Attention deficit hyperactivity disorder in adults and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2001;119(1):294-296.
  12. Surman CB, Thomas RJ, Aleari M, Pagano C, Biederman J. Adults with ADHD and sleep complaints: a pilot study identifying sleep-disordered breathing using polysomnography and sleep quality assessment. *J Atten Disord*. 2006;9(3):550-555.
  13. Oosterloo M, Lammers GJ, Overeem S, de Noord I, Kooij JJ. Possible confusion between primary hypersomnia and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 2006;143(2-3):293-297.
  14. Wagner ML, Walters AS, Fisher BC. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome. *Sleep*. 2004;27(8):1499-1504.
  15. Gau SS, Kessler RC, Tseng WL, et al. Association between sleep problems and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults. *Sleep*. 2007;30(2):195-201.
  16. Adderall XR [package insert]. Wayne, PA: Shire US Inc; 2008.
  17. Concerta [package insert]. Titusville, NJ: Ortho-McNeil Pharmaceutical; 2008.
  18. Focalin XR [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2008.
  19. Vyvanse [package insert]. Wayne, PA: Shire US Inc; 2008.
  20. Philipsen A, Feige B, Hesslinger B, et al. Sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled polysomnographic study including spectral analysis of the sleep EEG. *Sleep*. 2005; 28(7):877-884.
  21. Schredl M, Alm B, Sobanski E. Sleep quality in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007; 257(3):164-168.
  22. Kooij JJS, Middelkoop HAM, van Gils K, Buitelaar JK. The effect of stimulants on nocturnal motor activity and sleep quality in adults with ADHD: an open-label case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(12): 952-956.
  23. Boonstra AM, Kooij JJS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK, Van Someren EJW. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. *Sleep*. 2007;30(4):433-442.
  24. Roth T, Spencer TJ, Silverberg A, Youcha SH, LeDay AM. Insomnia with triple-bead mixed amphetamine salts in adults with ADHD. Poster presented at: 54th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; October 25, 2007; Boston, MA.
  25. Sobanski E, Schredl M, Kettler N, Alm B. Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: a controlled polysomnographic study. *Sleep*. 2008;31(3):375-381.
  26. Goodman D, Adler L, Weisler R, Mattingly G. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep quality in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Poster presented at: 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 3-8, 2008; Washington, DC.
  27. Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. Evaluation of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*. 2000; 23(2):243-308.
  28. Brown TE. *Brown Attention-Deficit Disorder Scales for Adolescents and Adults*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1996.

## Komentarz



Dr n. med.  
Adam Wichniak

Jednymi z wielu objawów niedoboru snu lub snu o złej jakości są zaburzenia utrzymania uwagi oraz wzmożona aktywność motoryczna w ciągu dnia, wykonywana w celu przeciwdziałania ogarniającej chorych senności. Z tych powodów zaburzenia snu należy wykluczyć u każdej osoby z objawami zespołu nadpobudliwości psychoruchowej.

Związek między ADHD a jakością snu należy rozpatrywać w następujących trzech kategoriach: 1) ADHD powoduje zaburzenia snu, 2) zaburzenia snu powodują objawy imitujące ADHD, 3) u pacjenta występują oba problemy – zarówno ADHD, jak i zaburzenia snu.

W komentowanym artykule bardzo obszernie omówione są zmiany struktury snu u osób z ADHD. Pacjenci z ADHD skarżą

się na wydłużony czas zasypiania, zwiększoną liczbę przebudzeń, sen płytki, niedający wypoczynku. Jak słusznie zauważają autorzy skargi te nie znajdują jednak odbicia w wynikach badań polisomnograficznych. Ta rozbieżność komentowana jest stwierdzeniem, że jest to powszechne zjawisko u osób cierpiących na bezsenność. W bezsenności rzeczywiście często obserwuje się zaburzenia subiektywnej oceny jakości snu.<sup>1</sup> Nie jestem jednak do końca przekonany, czy dotyczy to również chorych z ADHD. Chciałbym zatem przedstawić wytłumaczenie alternatywne, które wydaje mi się praktyczniejsze odnośnie sposobu prowadzenia leczenia chorych z ADHD, skarżących się na bezsenność.

Sen człowieka regulowany jest przez dwa fizjologiczne procesy – proces homeostaticzny i rytm okołodobowy.<sup>2</sup> Proces homeostaticzny zależy w dużym stopniu od poziomu aktywności fizycznej w ciągu dnia. U osób z ADHD nie ma z tym przeważnie problemu. W porównaniu z resztą populacji należą oni przeważnie do osób aktywnych. Rytm okołodobowy kształtowany jest natomiast przez stałe pory ekspozycji na światło, wstawania rano, aktywności w ciągu dnia, posiłków i kładzenia się spać. Tutaj w ADHD napotykałyśmy często olbrzymi problem. Pacjenci powszechnie relacjo-

nują brak stałego rytmu dnia, a raczej opisują stałą pogoń za czasem i nadrabianie zaletności, których zawsze mają wiele. W przypadku dzieci z ADHD bardzo często okazuje się, że sposób prowadzenia domu przez rodziców nie sprzyja wzmocnieniu rytmu snu dziecka.

Najczęstszym rodzajem bezsenności występującym u dzieci z ADHD jest bezsenność z braku dyscypliny. Oznacza to, że rodzice nie są w stanie nauczyć dziecka właściwych zachowań związanych ze snem, a następnie wyegzekwować przestrzegania tych zasad. Często przeszkodą okazuje się to, że również rodzice cierpią na ADHD lub wykazują pewne cechy tego zaburzenia, co skutecznie uniemożliwia im nadawanie struktury wieczornym zachowaniom ich dziecka. U nastolatków i młodych dorosłych z ADHD najczęściej występuje bezsenność z braku rytuału oraz nawykowy zespół opóźnionej fazy snu. Pacjenci opisują, że wieczorem nie wykonują regularnie i w stałych porach określonych czynności takich jak: zjedzenie kolacji, odpowiednie wczesne wyłączenie telewizora/komputera, umycie się, przebranie w piżamę. Do samego momentu położenia się spać pozostają oni aktywni. Sprawia to, że brak jest wieczornego wyciszenia. Korzystanie ze sztucznego oświetlenia wieczorem, oglądanie

III Klinika Psychiatryczna i Ośrodek Medycyny Snu  
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

do późna telewizji lub korzystanie z komputera szybko prowadzą z kolei do opóźnienia fazy rytmu okołodobowego, co dodatkowo nasila trudności z zaśnięciem.

Z czynnikami tymi nie mamy do czynienia w przypadku badań polisomnograficznych. Każda akredytowana pracownia badania snu ściśle przestrzega standardów wykonywania takich badań. Pacjent zgłasza się na badanie już trzy godziny przed planowanym czasem położenia się do łóżka. W pracowniach badania snu, które dysponują odpowiednim zapleczem socjalnym pacjenci zgłaszają się na badanie często jeszcze wcześniej. Dwie godziny przed badaniem technik zaczyna przygotowania do badania. Przez około 60 minut mocuje na ciele pacjenta i sprawdza działanie używanych do badania snu elektrod i czujników. Wreszcie już na 30 minut przed snem, pacjent kładzie się do łóżka i spędza czas do rozpoczęcia badania na czytaniu lub słuchaniu radia/muzyki w neutralnym oświetleniu za głowy. Te żmudne, sprzyjające wyciszeniu czynności sprawiają, że wielu pacjentów, którzy skarżą się na bezsenność w pracowni badania snu zasypia szybko i śpi doskonale. Dotyczy to szczególnie osób, które w dzień są wystarczająco aktywne fizycznie, a ich głównym problemem jest brak wyciszenia się przed snem. Takimi pacjentami są najczęściej pacjenci z ADHD. Leczenie w takiej sytuacji musi się koncentrować na wzmacnianiu rytmu okołodobowego i wieczornym wyciszeniu źle śpiącej osoby. Można

w tym celu stosować dzienniczki aktywność społecznej, opracowane w ramach programów leczenia behawioralnego choroby afektywnej dwubiegunowej.<sup>3</sup> Wieczorem należy bezwzględnie przestrzegać zasad higieny snu oraz zakończyć oglądanie telewizji, korzystanie z komputera już trzy godziny przed planowanym czasem snu.

Przechodząc do drugiej możliwej zależności między ADHD, a snem, w której podstawowym problem pacjenta są zaburzenia snu, a nie ADHD, chciałbym podobnie jak autorzy omawianego artykułu uwrażliwić czytelnika na to, aby każdą osobę podejrzewaną o ADHD zapytać o jakość snu. Dzieci często cierpią za zaburzenia oddychania w czasie snu związane z przerośniętymi/zmienionymi zapalnie migdałkami podniebiennymi i gardłowym. W wieku dorosłym należy wykluczyć zespół obturacyjnego bezdechu sennego, zespół niespokojnych nóg (RLS) i okresowe ruchy kończyn podczas snu (PLMS) oraz hipersomnie pochodzenia ośrodkowego, z których najczęstszą jest narkolepsja. RLS i PLMS są schorzeniami, które mogą nie tylko powodować ADHD, ale też często współistnieją z tym zaburzeniem, ponieważ w patogenezie zarówno RLS, PLMS jak i ADHD istotną rolę odgrywa układ dopaminergiczny. Zaburzoną czynnością tego układu neuroprzekąnikowego tłumaczy się również wzmożoną aktywność motoryczną pacjentów z ADHD w czasie snu.

Na zakończenie chciałbym skomentować jeszcze wpływ leków pobudzających

na sen. Z badań nad snem płynie jednoznaczne przesłanie, że substancje pobudzające stosowane po godzinie 12 w dzień, nawet tak łagodne jak kofeina czy nikotyna, powodują istotne pogorszenie jakości snu. Działanie takie wykazują również, leki pobudzające i jeśli można, należy unikać ich stosowania w godzinach popołudniowych i wieczornych. Jeśli pacjent skarży się na zaburzenia zasypiania warto rozważyć przejście z leków pobudzających o długim okresie półtrwania, na krócej działające. Z drugiej strony, choć bezpośredni wpływ leków pobudzających na sen jest niekorzystny, to ich działanie poprawiające zdolność pacjentów z ADHD do koncentracji uwagi i zachowania stałego rytmu aktywności, może powodować, że w sumie rytm czuwania i snu ulegnie wzmocnieniu i poprawie. W ten właśnie sposób staram się sobie tłumaczyć, opisywany w niektórych badaniach korzystny wpływ na sen u pacjentów z ADHD metylofenidatu. Odnośnie danych, co do korzystnego wpływu na sen amfetaminy i jej pochodnych pozostają jednak bardzo sceptyczny.

## Piśmiennictwo

1. Szelenberger W. Bezsenność, Wydanie II. Via Medica, Gdańsk 2007.
2. Borbely A. A. A two process model of sleep regulation. *Hum. Neurobiol.* 1982; 1: 195-204.
3. Wichniak A., Wierzbicka A. Cykle snu jak cykle życia - sen i rytm okołodobowy w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Nastroje* (17), 1-2. 2009.