

Terapia lekami stymulującymi w zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) a monitorowanie układu sercowo-naczyniowego

James M. Perrin, MD,
Richard A. Friedman, MD,
Timothy K. Knillans, MD,
Grupa Robocza Black Box,
Sekcja Kardiologii
i Kardiologii

American
Academy of
Pediatrics



Zasady organizacji opieki
zdrowotnej oraz poprawy
stanu zdrowia dzieci

Wprowadzenie

American Heart Association (AHA)¹ opublikowało niedawno stanowisko, w którym zalecono rutynowe wykonywanie elektrokardiogramu (EKG) u dzieci przed rozpoczęciem farmakoterapii z powodu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD). Stanowisko AHA jest wynikiem wnikliwej analizy grupy ekspertów opracowujących wytyczne zmierzające do poprawy stanu zdrowia dzieci z chorobami serca. Zalecenie rutynowego wykonywania EKG przed rozpoczęciem stosowania leków w terapii ADHD jest jednak sprzeczne ze starannie rozważonymi i opartymi na dowodach z badań naukowych zaleceniami American Academy of Child and Adolescent Psychiatry² oraz American Academy of Pediatrics (AAP).^{3,4} Te organizacje doszły do wniosku, że nagły zgon sercowy u osób przyjmujących leki stosowane w leczeniu ADHD występuje bardzo rzadko z częstością nie większą niż w ogólnej populacji dzieci i nastolatków. Obie te grupy zwróciły również uwagę na brak jakichkolwiek dowodów przemawiających za tym, że rutynowa ocena elektrokardiograficzna przed rozpoczęciem farmakoterapii w ADHD zapobiega nagłemu zgonom. AHA podkreśliła w swoim stanowisku znaczenie wykrywania bezobjawowych, ale klinicznie ważnych, nieprawidłowości w sercu u dzieci i nastolatków. Jest to zbieżne z opinią AAP. Głównym celem wytycznych AHA jest zapobieganie nagłemu zgonom sercowym, które mogą być związane ze stosowaniem leków stymulujących. Przedmiotem niniejszego opracowania są zalecenia AAP oraz ich uzasadnienie.

To stanowisko uzyskało poparcie American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Society for Developmental and Behavioral Pediatrics, National Initiative for Children's Healthcare Quality, National Association of Pediatric Nurse Practitioners oraz stowarzyszenia Children and Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder.

Uzasadnienie

ADHD występuje u 5-8% dzieci i młodzieży,^{5,6} a skuteczność leków stymulujących w terapii tego zespołu wykazano już dekady temu.⁴ Nagłe zgony w całej populacji dziecięcej są rzadkie,⁷ a przesiewowa diagnostyka w celu przewidywania oraz, w miarę możliwości, prewencji nagłych zgonów w populacji ogólnej jest częstym przedmiotem dyskusji. Mimo braku danych naukowych, które dowodziłyby zwiększonego ryzyka nagłego zgonu u osób otrzymujących leki stymulujące z powodu ADHD, wiele uwagi poświęca się ostrzeganiu przed nagłymi zgonami w tej populacji oraz przesiewowemu wykrywaniu potencjalnych przyczyn tych incydentów.

Skróty

AAP – American Academy of Pediatrics
ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
AHA – American Heart Association
EKG – elektrokardiogram

Wszystkie zalecenia American Academy of Pediatrics tracą ważność automatycznie po upływie 5 lat od publikacji, o ile nie zostaną ponownie potwierdzone, zweryfikowane lub wycofane w tym czasie lub przed jego upływem.

Uzyskano wiele dowodów skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ADHD zarówno za pomocą leków stymulujących, jak i terapii behawioralnej.⁴ Ograniczanie dzieciom dostępu do skutecznego leczenia ADHD mogłoby mieć poważne następstwa, ponieważ brak leczenia ADHD stwarza istotne ryzyko. Nieleczony ADHD u nastolatków wiąże się z większą częstością stosowania i uzależniania się od substancji psychoaktywnych,⁹ niepowodzeń w nauce¹⁰ oraz wypadków samochodowych.¹¹ Dane przemawiające za zaleceniami, które mogłyby powstrzymać lekarzy przed skutecznym leczeniem ADHD, wymagają starannego rozważenia.

Omówienie problemu

Stanowisko naukowe AHA¹ jest kontrowersyjne ze względu na zawarte w nim szerokie zalecenia dotyczące dzieci bez choroby serca, a także brak informacji na temat metod, którymi posłużono się do sformułowania tego zalecenia. Ostatecznie autorzy zalecili, aby oprócz dokładnie zebranego wywiadu, wywiadu rodzinnego oraz badania przedmiotowego wykonać EKG „w celu zwiększenia prawdopodobieństwa wykrycia istotnych problemów sercowych, takich jak kardiomiopatia przerostowa, zespół wydłużonego QT oraz zespół Wolffa-Parkinsona-White’a, które mogłyby stwarzać zagrożenie życia dziecka.” Nie przedstawiono jednak danych dokumentujących większe ryzyko zgonu wśród pacjentów z tymi rozpoznaniem, którzy otrzymują leki stymulujące. W rzeczywistości, w innym miejscu tego opracowania autorzy stwierdzili: „Zasadniczo zgadzamy się z wnioskiem zawartym w specjalnym artykule opublikowanym w czasopiśmie *Pediatrics*, w którym stwierdzono, iż: wydaje się, że nie ma przekonujących dowodów ryzyka związanego ze stosowaniem leków, które wymagałyby zmian w leczeniu stymulującym stosowanym obecnie u dzieci i młodzieży z ADHD”.⁸

Ponadto w końcowych zaleceniach zawartych w stanowisku naukowym AHA stwierdzono, że „komitet ekspertów uznaje za rozsądne i przydatne wykonywanie EKG w ramach oceny dzieci, u których rozważa się terapię lekami stymulującymi. Przyznajemy, że nie ma badań klinicznych, które dostarczyłyby danych na ten temat. [...] Nie ma powszechnie akceptowanych zaleceń ani standardów postępowania dotyczących monitorowania serca w czasie stosowania leków stymulujących. Nie wiadomo, czy ryzyko nagłego zgonu sercowego w czasie stosowania leków stymulujących jest większe niż w populacji ogólnej oraz czy opisana strategia postępowania zmniejszy to ryzyko.” Pomimo braku dowodów autorzy nadali temu zaleceniu rangę rekomendacji klasy IIa w klasyfikacji stosowanej przez AHA i American College of Cardiology (siła dowodów/opinia ekspertów przemawia za przydatnością/skutecznością danego postępowania), klasyfikując poziom dowodów jako C (tylko zgodna opinia ekspertów, opisy przypadków lub przyjmowany standard leczenia).

AAP i tworzące ją grupy nie zgadzają się ani z taką rangą zaleceń, ani siłą dowodów. Posługując się kryteriami AHA, AAP sklasyfikowałaby to zalecenie najwyżej jako rekomendację klasy IIb („przydatność/skuteczność danego postępowania jest słabiej potwierdzona przez dowody/opinię ekspertów. [...] Potrzebne są dodatkowe badania z szeroko zakrojonymi celami”). Ponadto, posługując się własną klasyfikacją kategorii zaleceń,¹² AAP przypisałaby temu zaleceniu kategorię poziomu dowodów D (na podstawie opinii ekspertów, bez badań nawet o charakterze obserwacyjnym). AAP unika formułowania zaleceń opartych na dowodach kategorii D. Co więcej, opinia ekspertów i rozumowanie przedstawione w stanowisku AHA pozwalają sądzić, że szkodliwość zalecenia rutynowego wykonywania EKG u zdrowych dzieci, u których rozpoczyna się podawanie leków stymulujących z powodu ADHD, przewyższa związane z tym korzyści. W związku z tym AAP opowiada się przeciwko takiej rutynowej przesiewowej ocenie elektrokardiograficznej.

Nie wykazano zależności między lekami stosowanymi w leczeniu ADHD a występowaniem nagłych zgonów sercowych. Food and Drug Administration (FDA) zebrała 25 przypadków udokumentowanych nagłych zgonów, które nastąpiły w trakcie badań klinicznych sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny bądź też zostały zgłoszone bezpośrednio do FDA. Mechanizm nagłych zgonów u tych pacjentów jest nieznan. Częstość nagłych nieoczekiwanych zgonów wśród przyjmujących leki stymulujące nie jest większa niż w ogólnej populacji dzieci. W ciągu 5 lat zmarło nagle tylko 19 dzieci i nastolatków spośród 2,5 miliona przyjmujących leki stymulujące, co wskazuje, że częstość występowania nagłych zgonów wynosi 4 incydenty rocznie na 2,5 miliona dzieci lub mniej niż 2 incydenty na milion. Opisywana częstość występowania nagłych zgonów sercowych w ogólnej populacji dzieci i młodzieży jest znacznie większa. W różnych doniesieniach podawano, że wynosi ona 8 do 62 incydentów na milion.

Metody przesiewowego wykrywania nieprawidłowości w sercu, które mogłyby sprzyjać wystąpieniu nagłego zgonu sercowego, typowo obejmują badanie przedmiotowe, wywiad rodzinny, badanie podmiotowe, natomiast rutynowo nie uwzględnia EKG ani badania echokardiograficznego. Wydaje się, że zebranie wywiadu i wywiadu rodzinnego oraz przeprowadzenie badania przedmiotowego są właściwym postępowaniem ze strony lekarza oceniającego pacjenta z ADHD nie tylko pod kątem ryzyka nagłego zgonu. Wykonywanie EKG lub badania echokardiograficznego w tej populacji nie jest ani rutynowym, ani zalecanym postępowaniem. Ponieważ ryzyko nagłego zgonu w populacji pacjentów otrzymujących leki z powodu ADHD nie jest większe niż w populacji ogólnej, nie wydaje się, aby wykonywanie badań przesiewowych w celu oceny serca było u tych pacjentów bardziej wskazane niż w populacji ogólnej, a zarówno AHA, jak i AAP nie zale-

cją rutynowej przesiewowej kontroli elektrokardiograficznej u dzieci i młodzieży ze względu na problemy dotyczące czułości i swoistości EKG jako ogólnego badania przesiewowego.¹³

W opracowaniu AHA nie zawarto analizy efektywności kosztowej, która uzasadniałaby przesiewowe wykonywanie EKG bądź też badań kardiologicznych u młodych osób otrzymujących leki z powodu ADHD. Należy podkreślić, że w niektórych społecznościach trudności z wykonaniem EKG i zasięgnięciem opinii kardiologa dziecięcego mogą być dodatkową przeszkodą w leczeniu pacjentów z ADHD.

Podsumowanie

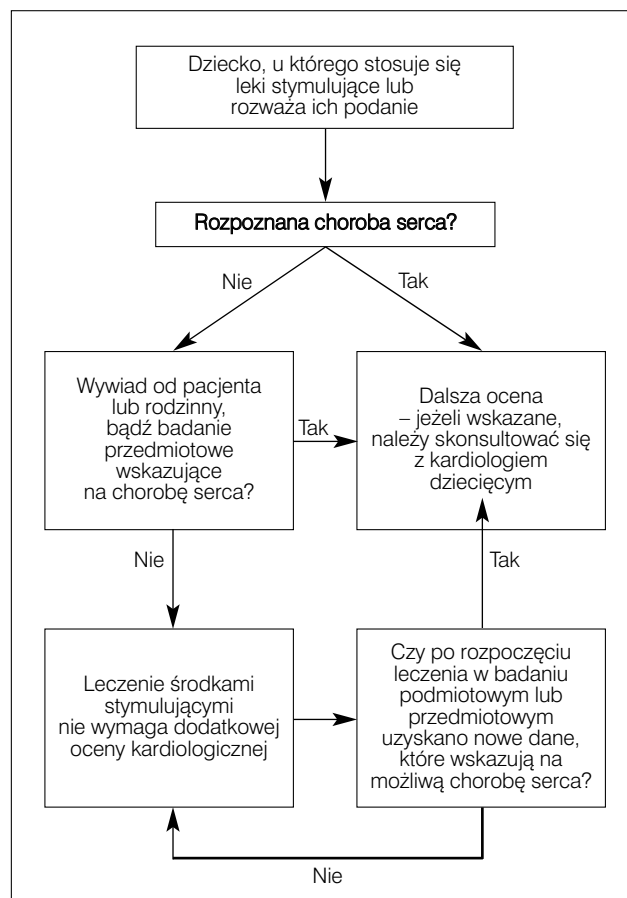
Mimo że nagła śmierć dziecka jest tragedią, nie przeprowadzono żadnych badań ani nie uzyskano przekonujących danych klinicznych dowodzących, że prawdopodobieństwo nagłego zgonu u dzieci otrzymujących leki z powodu ADHD jest większe niż w populacji ogólnej. Nie wykazano, aby przesiewowe wykonywanie EKG przed rozpoczęciem podawania leków stymulujących charakteryzowało się właściwym stosunkiem korzyści do ryzyka oraz efektywnością kosztową, które uzasadniałyby powszechne wykorzystywanie tej metody do identyfikacji czynników ryzyka nagłego zgonu. Do czasu uzyskania takich dowodów zalecenie rutynowego wykonywania EKG u dzieci otrzymujących leki z powodu ADHD nie jest uzasadnione.

AAP zaleca, aby klinicyści dokładnie oceniali występowanie nieprawidłowości w sercu u wszystkich dzieci, włącznie z tymi, u których rozważa się leczenie ADHD, na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego. AAP nie zaleca rutynowego wykonywania EKG przed rozpoczęciem terapii stymulującej z powodu ADHD. Na rycinie przedstawiono algorytm opracowany przez Sekcję Kardiologii i Kardiochirurgii AAP, którego celem jest ułatwienie klinicydom oceny dzieci otrzymujących leki z powodu ADHD.

AAP podziela dążenie AHA do lepszego rozpoznawania bezobjawowych, ale klinicznie ważnych nieprawidłowości w sercu u dzieci i nastolatków, apelując o dodatkowe badania dotyczące skutecznych metod wykrywania tych stanów i zmniejszenia częstości występowania nagłych zgonów sercowych.

Zalecenia

1. AAP nadal zaleca u wszystkich dzieci, włącznie z tymi, u których rozpoczyna się podawanie środków stymulujących, dokładną ocenę uwzględniającą wywiad kardiologiczny (np. w wywiadzie: choroba serca wykryta uprzednio u pacjenta, kołatanie serca, omdlenie lub drgawki, nagły zgon dziecka lub młodej osoby dorosłej w wywiadzie rodzinnym, kardiomiopatia przerostowa, zespół wydłużonego QT) oraz badanie przedmiotowe obejmujące dokładną ocenę serca (jakość dowodów: C, siła rekomendacji: zalecenie).



RYCINA. Ocena kardiologiczna u dzieci i nastolatków otrzymujących leki stymulujące lub będących kandydatami do takiego leczenia

2. Biorąc pod uwagę dostępne dowody, AAP zachęca lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i specjalistów do kontynuowania obecnie zalecanego leczenia ADHD, w tym stosowania leków stymulujących, bez rutynowego wykonywania EKG i bez rutynowej specjalistycznej oceny kardiologicznej przed rozpoczęciem podawania tych leków u większości dzieci (rycina) (jakość dowodów: D, siła rekomendacji: postępowanie możliwe).
3. AAP apeluje o dodatkowe badania dotyczące czynników ryzyka nagłych zgonów sercowych u wszystkich dzieci i nastolatków, włącznie z pacjentami otrzymującymi leki stymulujące z powodu ADHD. Innym przedmiotem takich badań powinny być lepsze metody wykrywania utajonych chorób serca u dzieci.

Podziękowania

Pełny skład Black Box Working Group oraz AAP Section on Cardiology and Cardiac Surgery jest dostępny na życzenie (e-mail: lpaul@aap.org). Do powstania niniejszego opracowania przyczynili się: Laurence Lee Greenhill, MD, Robert H. Beekman III, MD, Thomas S.

Klitzner, MD, PhD oraz Charles J. Homer, MD, MPH, za co wyrażamy im podziękowanie.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics*, Vol. 122, No. 2, August 2008, p. 451: Cardiovascular Monitoring and Stimulant Drugs for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Vetter VL, Elia J, Erickson C, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2008;117(18):2407–2423
2. Pliszka S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 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
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2000;105(5):1158–1170
4. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: treatment of the schoolaged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108(4):1033–1044
5. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, et al. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(3):217–224
6. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambul Pediatr*. 2007;7(1 suppl):73–81
7. Wren C. Sudden death in children and adolescents. *Heart*. 2002;88(4):426–431
8. Wilens TE, Prince JB, Spencer TJ, Biederman J. Stimulants and sudden death: what is a physician to do? *Pediatrics*. 2006;118(3):1215–1219
9. Kollins SH, McClernon FJ, Fuemmeler BF. Association between smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(10):1142–1147
10. Loe IM, Feldman HM. Academic and educational outcomes of children with ADHD. *Ambul Pediatr*. 2007;7(1 suppl):82–90
11. Barkley RA, Cox D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J Safety Res*. 2007;38(1):113–128
12. American Academy of Pediatrics, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics*. 2004;114(3):874–877
13. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update. A scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2007;115(12):1643–1655

Zalecane piśmiennictwo

- American Heart Association. American Academy of Pediatrics/American Heart Association clarification of statement on cardiovascular evaluation and monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medication for ADHD [press release]. Available at: <http://americanheart.mediaroom.com/index.php?s43&item422>. Accessed May 28, 2008
- American Heart Association. Correction: cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs – a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/data/CIRCULATIONAHA.107.189473/DC1/1>. Accessed May 28, 2008 Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1445–1448
- Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, Prince JB, Faraone SV. Treatment of ADHD with stimulant medications: response to Nissen perspective in the New England Journal of Medicine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(10):1147–1150

Komentarz

Dr hab. n. med. Lesław Szydłowski, Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach



Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, popularnie nazywany jest zespołem ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) znany jest od lat pięćdziesiątych ubiegłego stulecia. Częstość jego występowania określa się na około 4–8% u dzieci w wieku szkolnym i rzadziej występuje u dziewcząt. Należy wspomnieć, że ten zespół jest opisywany także u dorosłych, u których nosi nazwę AADD (adult attention deficit disorder) i charakteryzuje się głównie zaburzeniami

koncentracji i uwagi. O ile objawy kliniczne zostały dobrze opisane, o tyle przyczyna jego powstawania nadal pozostaje nieznaną. Pod uwagę brano takie czynniki, jak: uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, zatrucie niektórymi metalami ciężkimi (np. ołowiem), niewłaściwa dieta czy też nieprawidłowości w rodzinie i popełnianie błędów wychowawczych. Ważny wydaje się czynnik genetyczny, gdyż stwierdzono, że częstość występowania ADHD wśród bliźniąt jednojajowych jest

większa, jak również kilkakrotnie wzrasta ryzyko wystąpienia ADHD w przypadku rodzin, w których jedno z dzieci ma tę chorobę. Ustalenie rozpoznania jest trudne, gdyż niemal w całości opiera się na obserwacji objawów klinicznych u dziecka, z których najistotniejsze wydają się informacje zebrane od rodziców i opiekunów oraz obserwacje zachowania dziecka w ciągu całego dnia w trakcie wykonywania przez niego różnych czynności. Istotną rolę w rozpoznaniu ma badanie psychologiczne, które w większości przypadków potrafi rozgraniczyć objawy choroby, które występowały „od zawsze” od tych, które ujawniły się ostatnio lub w niedalekiej przeszłości, gdyż wówczas mają one przeważnie podłoże organiczne i nie stanowią rozpoznania ADHD. Z drugiej strony, jak podkreślają znawcy w tym temacie, należy zachować wielką ostrożność podczas stawiania rozpoznania ADHD, gdyż u wielu dzieci nadmierna aktywność ruchowa lub emocjonalne, czasami zbyt wygórowane reagowanie na bodźce i otoczenie wcale nie musi być związane z jakąś patologią.¹

Leczenie farmakologiczne stosowano od wielu lat i początkowo podawano chlorowodorek dezypiramy (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny). W historycznej pracy Schroeder (1989) badał wpływ dezypiramy na układ krążenia, stwierdzając u około 21% leczonych dzieci zwiększenie częstości rytmu serca oraz u 2,5% wydłużenie odstępu QTc podczas 4-tygodniowej kuracji.² Nie stwierdzono natomiast arytmii, jak również podwyższonego ciśnienia tętniczego. Autorzy stwierdzili, że dezypirama jest bezpiecznym lekiem u dzieci, chociaż podczas leczenia powinno się zwracać uwagę i monitorować układ krążenia. Podobnych obserwacji dokonał Biedermann,³ który wykonał 24-godzinny zapis EKG metodą Holtera oraz badanie echokardiograficzne u 71 dzieci. Wykazał, że u leczonych dezypiraminą występują co prawda dodatkowe skurcze przedsionkowe oraz inne arytmie nadkomorowe, jednak nie stwierdził zwiększonej ich liczby w miarę zwiększania stężenia leku w surowicy. W 1995 roku Alderton⁴ opublikował bardzo ciekawą pracę dotyczącą wpływu trójpierścieniowych leków na wydłużenie odstępu QT. Opisał wyniki pomiarów czasu QTc u 12-letniej dziewczynki z idiopatycznym zespołem wydłużonego QT. Stwierdził, że nawet małe dawki trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych istotnie zwiększały i tak już wydłużony odstęp QT. Wyciągnął wnioski, że u dzieci, u których planuje się leczenie lekami trójpierścieniowymi, powinno się zalecać wykonanie zapisu EKG przed rozpoczęciem leczenia i po każdym zwiększeniu dawki. Zalecał też konsultację kardiologiczną u takich dzieci.

Do zupełnie innych wniosków doszli Johnson i wsp.,⁵ którzy na podstawie przebadania 21 dzieci le-

czonych lekami trójpierścieniowymi, nie stwierdzili powstawania istotnych arytmii serca lub tachykardii. Ponadto, nie stwierdzili istotnych zmian w EKG, które miałyby związek z leczeniem. Wykazali, że zmiany w EKG oraz wydłużenie odstępu QTc nie były związane z wiekiem pacjenta ani czasem trwania leczenia, jak też nie miały związku ze stężeniem leku w osoczu.

W 1990 roku ukazała się kolejna interesująca praca Kofoeda i wsp.⁶ ukazująca, na podstawie wyników badań 42 chorych z ADHD leczonych klonidyną, że lek ten nie ma wpływu na zmiany odstępu QTc u dzieci. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej prac dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków u dzieci w leczeniu ADHD. Jednym z ważniejszych jest doniesienie Wernickego i wsp.,⁷ który wykazał na podstawie bardzo dużej populacji chorych (612 osób), że stosowanie leków u dzieci, młodocianych i dorosłych z ADHD nie ma istotnego wpływu na przyspieszenie częstości rytmu serca, podniesienie ciśnienia tętniczego krwi, jak również, że stosowanie leków (atomoksetyna – presynaptyczny inhibitor noradrenaliny) nie ma wpływu na wydłużenie odstępu QT, a zatem nie wpływa na zwiększone ryzyko nagłej śmierci sercowej.

W ubiegłym roku ukazało się również znaczące doniesienie (Davies i wsp.),⁸ w którym na podstawie wyników badań 122 dzieci z ADHD stwierdzono, że coraz powszechniej stosowana wspomniana już powyżej klonidyna jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym u dzieci z ADHD, a jedyne zaobserwowane objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego dotyczyły nieznacznego zwiększenia częstości rytmu serca i zwiększonej senności.

Autorzy omawianej pracy odnoszą się do stanowiska American Heart Association (AHA), które w wytycznych zaleca rutynowe wykonywanie zapisu elektrokardiograficznego u dzieci przewidzianych do farmakoterapii zespołu nadpobudliwości ruchowej. Jak wynika z przedstawionego powyżej przeglądu piśmiennictwa, stosowanie farmakoterapii w tym schorzeniu, według wielu autorów, szczególnie w ubiegłym stuleciu, wskazywało na istotny wpływ leków na układ krążenia. W większości badań stwierdzono przyspieszoną czynność serca oraz zmiany odstępu QT. W miarę jednak poszerzania populacji badanych dzieci i przeprowadzonych badań okazało się, że te leki nie mają aż tak istotnego wpływu na układ krążenia jak się pierwotnie wydawało. Szczególnie ostatnie cytowane prace wskazują, że dzieci leczone z powodu ADHD dobrze tolerują proponowane leczenie farmakologiczne. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym każdej terapii jest oczywiście zgon pacjenta. Jak wykazano w badaniach American Academy of Child and Adolescent Psy-

chiatry oraz American Academy of Pediatrics (AAP), nagły zgon sercowy u dzieci przyjmujących leki w ADHD nie występował istotnie częściej w tej grupie wiekowej niż w ogólnej populacji rówieśników. Niezwykle istotne wydaje się również spostrzeżenie, że wykonywanie zapisów EKG u dzieci z ADHD przed włączeniem leczenia nie wpływa na zmniejszenie śmiertelności obserwowanej zarówno w tej grupie, jak i w grupie kontrolnej. Intencją powstania niniejszego raportu jest wskazanie nie tylko lekarzom, ale również pacjentom i ich rodzinom, że leczenie farmakologiczne dzieci z ADHD jest zarówno konieczne, jak i bezpieczne, jak również, że ograniczenie możliwości skutecznego leczenia ADHD może mieć niekorzystny wpływ na dalszy rozwój dziecka. Autorzy zwracają uwagę na większą częstość u nieleczonych dzieci stosowania i nadużywania przez nich narkotyków, problemów szkolnych, jak również wypadków komunikacyjnych. Polemizują także ze stanowiskiem American Heart Association, które zalecało – poza dokładnym zbieraniem wywiadów osobistych i rodzinnych oraz szczegółowym badaniem przedmiotowym – również wykonywanie zapisu EKG, który miał uwidaczniać wczesne postaci przerostu lewej komory serca (kardiomiopatia przerostowa), zespół preekscytacji czy zespół wydłużonego QT. Wiadomo, że nieprawidłowości te niewątpliwie zwiększają ryzyko nagłego zgonu u dzieci i młodzieży, a także u ludzi starszych. Eksperti AHA podkreślają jednak, że nie ma dużych wielośrodkowych prób klinicznych, które dostarczyłyby jednoznacznych dowodów przemawiających za wykonywaniem EKG u tych dzieci. Wydaje się więc, że stanowisko AHA spowodowane było troską o ewentualne możliwości wystąpienia nieprawidłowości stosowania leków stymulujących, stąd zalecenia wykonywania zapisu EKG na „wszelki wypadek”. Natomiast eksperci American Academy of Child and Adolescent Psychiatry oraz American Academy of Pediatrics (AAP) uważają, że korzyści wynikające z rutynowego wykonywania EKG u zdrowych dzieci są nieznaczne i organizacja ta wypowiedziała się przeciwko takiej rutynowej przesiewowej ocenie dzieci za pomocą EKG. Stanowisko to ma wspomagać doniesienie przedstawione przez Food and Drug Administration (FDA), w którym na podstawie 5-letniej analizy stwierdzono, że liczba zgonów wśród dzieci z ADHD przyjmujących leki stymulujące nie jest większa niż w populacji ogólnej. Według ekspertów tej organizacji, spośród dzieci przyjmujących leki stymulujące zmarło około 2 na 1 milion, podczas gdy w populacji ogólnej częstość nagłych zgonów jest znacznie większa i szacowana na około 8-62 na 1 milion. A zatem zamiast wykonywania zapisu EKG należałoby zwrócić większą uwagę na zebranie bardzo

dokładnych wywiadów u dzieci z ADHD oraz bardzo szczegółowe badanie przedmiotowe, które pozwalałyby wykluczyć wiele przyczyn mogących mieć wpływ na ryzyko nagłego zgonu. Nie bez znaczenia również jest aspekt ekonomiczny wykonywania zapisu EKG u dzieci z ADHD przewidzianych do terapii farmakologicznej, jak również trudności z dostępnością do wykonania tego badania i jego interpretacji przez doświadczonego kardiologa. Wobec przedstawionych argumentów nie dziwi również konkluzja, w której zawarto apel do klinicystów, aby szczegółowo oceniać układ krążenia wszystkich dzieci, włącznie z tymi, u których rozważa się leczenie z powodu ADHD. Obydwie organizacje, tj. zarówno AHA, jak również AAP są zgodne, że należy dążyć do lepszego rozpoznawania bezobjawowych, ale bardzo ważnych z punktu widzenia klinicznego nieprawidłowości serca u dzieci i nastolatków, co może przyczynić się do ogólnego zmniejszenia śmiertelności w tej grupie wiekowej, w tym również wśród dzieci z ADHD.

Kilka słów komentarza wymagają również zalecenia AAP zawarte w końcowej części omawianej pracy. Bardzo uzasadniony i cenny jest apel o dokładną ocenę kardiologiczną wszystkich dzieci, w tym również tych z ADHD, w celu wykrycia pierwotnych chorób mogących zwiększać ryzyko nagłego zgonu. Należy się zgodzić z autorami, że występowanie u pacjenta omdleń, drgawek, kołatań serca, nagłego zgonu w rodzinie, obecność stwierdzonej kardiomiopatii przerostowej czy też nagłe zgony w przebiegu zespołu wydłużonego QT mogą stanowić bardzo cenne wskazówki diagnostyczne. Jasno więc wynika, że eksperci uważają, iż te patologie występują zarówno u dzieci z ADHD, jak i u dzieci wolnych od tej choroby. Z tą konkluzją łączy się zalecenie trzecie AAP, w którym wskazuje się na konieczność wykonywania pogłębionych badań dodatkowych u wszystkich dzieci bez wyjątku, jeżeli tylko stwierdzono jakiegokolwiek czynniki ryzyka, o których mowa powyżej. Nie ma wątpliwości, że taka poszerzona diagnostyka może mieć istotny wpływ na zmniejszenie ryzyka zgonu u każdego badanego pacjenta. Natomiast zalecenie drugie jest zachętą dla lekarzy POZ oraz lekarzy zajmujących się leczeniem dzieci z ADHD do tego, aby – jeżeli są wskazania – stosowali leczenie farmakologiczne bez zbędnego, jak się okazuje, wykonywania zapisu EKG, jak również nie zalecają wykonywania rutynowej konsultacji kardiologicznej przed podaniem leku. Stwierdzenie to ma bardzo istotne znaczenie, bowiem zrzuca z lekarzy obawy o wystąpienie niepożądanych objawów ze strony układu krążenia podczas stosowania leków u dzieci z ADHD. Wczytując się dokładnie w zalecenia AAP należy zawsze brać pod uwagę to, że dzieci z ADHD oprócz choroby zasadniczej, mogą mieć predyspozycje

do nagłego zgonu takie same, jak w całej populacji. Wtedy konieczna jest oczywiście pogłębiona diagnostyka kardiologiczna, o czym wszyscy muszą pamiętać.

Piśmiennictwo

1. Goraya JS, Cruz M, Valencia I, Kaleyias J, Khurana DS, Hardison HH, Marks H, Legido A, Kothare SV. Sleep study abnormalities in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol.* 2009;40(1):42-46.
2. Schroeder JS, Mullin AV, Elliott GR, Steiner H, Nichols M, Gordon A, Paulos M. Cardiovascular effects of desipramine in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1989, 28(3):376-379.
3. Biederman J, Baldessarini RJ, Goldblatt A, Lapey KA, Doyle A, Heslein PS. A naturalistic study of 24-hour electrocardiographic recordings and echocardiographic findings in children and adolescents treated with desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1993, 32(4):805-813.
4. Alderton HR.: Tricyclic medication in children and the QT interval: case report and discussion. *Can J Psychiatry.* 1995,40(6):325-329.
5. Johnson A, Giuffre R.M, O'Malley K. ECG changes in pediatric patients on tricyclic antidepressants, desipramine, and imipramine. *Can J Psychiatry.* 1996, 41(2):102-106.
6. Kofoed L, Tadepalli G, Oesterheld JR, Awadallah S, Shapiro R. Case series: clonidine has no systematic effects on PR or QTc intervals in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999,38(9):1193-1196.
7. Wernicke JF, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D, Quintana H, Lipetz R, Michelson D, Heiligenstein J. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf.* 2003;26(10):729-740.
8. Daviess WB, Patel NC, Robb AS, McDermott MP, Bukstein OG, Pelham WE Jr, Palumbo D, Harris P, Sallee FR. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008,;47(2):189-198.