

## Pregled zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo

A review of medications used in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder

Matej Štuhec<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Psihiatrična bolnica Ormož, Oddelek za klinično farmacijo in farmakovigilanco, Ptujška Cesta 33, 2270 Ormož

### Korespondenca/ Correspondence:

Matej Štuhec,  
Ptujška 33,  
2270 Ormož, e-mail:  
matejstuhec@gmail.com

### Ključne besede:

motnja v razvoju, smernice zdravljenja z zdravili, stimulansi, farmakokinetični parametri, določiti optimalen režim odmerjanja

### Key words:

developmental disorder, medical treatment guidelines, stimulants, pharmacokinetic parameters, determination of optimal dosage regimen

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2013;  
82: 243–54

Prispelo: 14. feb. 2012,  
Sprejeto: 9. okt. 2012

### Izvelek

Motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (*angl.* attention deficit hyperactivity disorder, v nadaljevanju MPHA) je ena najbolj pogostih motenj v razvoju pri otrocih in mladostnikih z glavnimi simptomi hiperaktivnosti, nezbranosti in impulzivnosti. Za zdravljenje MPHA imamo v Sloveniji registrirana zdravila, metilfenidat s takojšnjim in podaljšanim sproščanjem ter atomoksetin. Ob teh uporabljamo bupropion in triciklične antidepresive in nekatera druga zdravila, ki niso registrirana zdravila za lajšanje simptomov MPHA. Po nedavno sprejetih ameriških in evropskih smernicah zdravljenje z zdravili obsega začetno, vzdrževalno in zaključno fazo. Upoštevanje farmakokinetičnih parametrov izbranega zdravila in morebitno medsebojno delovanje zdravil, če bolnik jemlje še druga zdravila, prispevajo k zmanjšanju simptomov MPHA, lažji izbiri zdravila in določitvi ustreznega režima odmerjanja. Izid zdravljenja z zdravili spremljamo s standardiziranimi vprašalniki. Zdravilo izbire za zdravljenje je metilfenidat. Smernice za obravnavo MPHA naj vključujejo tudi priporočila o psihosocialni obravnavi in destigmatizaciji bolnikov s to motnjo.

V prispevku avtorji predstavljajo zdravljenje z zdravili bolnikov z MPHA.

### Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common developmental disorders in children and adolescents with core symptoms of hyperactivity, impulsivity and inattention. Atomoxetine, immediate-release methylphenidate and extended release methylphenidate are approved for use in patients with ADHD in Slovenia. In addition, ADHD is also treated off-label with bupropion, tricyclic antidepressants and some other drugs. According to the recently adopted American and European guidelines, pharmacotherapy includes the initial, maintenance and terminal phase. Consideration of pharmacokinetic parameters of the selected drugs and potential drug-drug interactions, if the patient is taking other medications, helps to reduce symptoms of ADHD, and improves the selection of drug and appropriate dosing regimen. Clinical outcomes should be measured by standardised questionnaires. The drug of choice is methylphenidate. Guidelines for the treatment of ADHD should also include recommendations on psychosocial treatments and destigmatization of patients with this disorder.

In this paper, pharmacotherapy guidelines for patients with ADHD are highlighted.

## Uvod

Motnja primanjkljaja pozornosti s hiperaktivnostjo (v nadaljevanju MPHA) je ena najbolj pogostih razvojnih motenj pri otrocih in mladostnikih z glavnimi simptomi hiperaktivnosti, impulzivnosti in nezbranosti.<sup>1</sup> V Sloveniji v zadnjem času za poimenovanje motnje uporabljamo kratico MPHA, kar v slovenščini pomeni motnja primanjkljaja pozornosti s hiperaktivnostjo.<sup>2</sup> Simptomi se odražajo na kognitivnem, vedenjskem, intelektualnem in socialnem področju in lahko resno ogrozijo kakovost življenja bolnikov in njihovih svojcev.

Patogeneza bolezni ni natančno poznana. Glede na študije na živalih, slike možganskih struktur in odziva na zdravila je najverjetnejši vzrok bolezni genetsko pogojeno neravnovesje kateholaminov v možganski skorji.<sup>3</sup> Bolniki z MPHA imajo manjšo aktivacijo bazalnih ganglijev in sprednje možganske skorje.<sup>4</sup> Raziskovalci so na podlagi rezultatov, ki so jih dobili s študijami na živalih, ugotovili, da je adrenergični sistem odgovoren za modulacijo višjih kortikalnih funkcij, vključujoč pozornost, budnost in izvršilne funkcije.<sup>5</sup> Z rezultati študij na podganah so raziskovalci ugotovili, da neravnovesje v prefrontalni skorji med adrenergičnim in dopaminskim sistemom prispeva k patogenezi MPHA.<sup>6</sup>

Najnovejši zaključki študij na ljudeh kot vzrok bolezni kažejo nenormalen razvoj možganskih centrov, ki so odgovorni za čustva, pozornost, zaznavanje in senzomotorične funkcije in spremenjeno funkcijo adrenergičnega, dopaminergičnega, holi-nergičnega in serotoninškega sistema, kar potrjuje kompleksnost bolezni. Rezultati genetskih študij kažejo, da cela vrsta genov, vsak z majhno, a pomembno dejansko interakcijo z okoljskimi dejavniki, povečuje občutljivost za MPHA.<sup>7</sup>

Razširjenost MPHA je od 1–7 % populacije otrok in mladostnikov.<sup>8</sup> Bolezen najpogosteje opazimo v zgodnji otroški dobi, pojavlja pa se tudi v odrasli dobi pri 30–50 % otrok in mladostnikov, ki so bili diagnosticirani že v otroštvu.<sup>9,10</sup> Tveganje za pojav soobolevnosti pri MPHA z ostalimi psihia-

tričnimi boleznimi je velika, najbolj pogosto sta to bipolarna motnja in depresija.<sup>11</sup>

Psihiatrične motnje, ki imajo podobne simptome kot MPHA, so depresija, bipolarna motnja, vedenjske, čustvene motnje v otroštvu in adolescenci ter nespečnost.<sup>12</sup> Pri teh motnjah so simptomi časovno omejeni, medtem ko so simptomi MPHA prisotni daljši čas in so prevladujoči. Po sprejetih evropskih smernicah (MKB-10) in potrditvenih dejavnikih skozi daljše obdobje lahko z veliko verjetnostjo potrdimo prisotnost MPHA.<sup>13</sup>

Zdravljenje bolnikov z MPHA vključuje zdravljenje z zdravili, psihosocialne terapevtske ukrepe, vedenjsko terapijo in kombinacije terapij. Pred uvedbo terapije so potrebni: ustrezna diferencialnodiagnostična presoja, analiza obnašanja bolnika, poznavanje razvojne zgodovine bolnika in bolezni njegovih svojcev ter drugih parametrov, ki vplivajo na diagnozo MPHA. Cilj zdravljenja bolnika je zmanjšanje glavnih simptomov bolezni.<sup>14</sup>

Najbolj učinkovito zdravljenje bolnikov z MPHA je kombinacija zdravljenja z zdravili in kognitivna terapija.<sup>15</sup> Kognitivna terapija brez zdravljenja z zdravili ni prinesla izboljšanja glavnih simptomov bolezni. Eden od ciljev kognitivne terapije je preprečitev pogostih namernih poškodb pri otrocih in mladostnikih z MPHA, ki so pri njih pogoste.<sup>16</sup>

Zdravljenje z zdravili obsega začetno, vzdrževalno in zaključno fazo.<sup>17</sup> Za izbiro zdravila in določitev ustreznega režima odmerjanja je potrebno upoštevati farmakokinetične in farmakodinamične parametre zdravil in interakcije z drugimi zdravili. Pri bolniku klinično sliko MPHA in učinke zdravljenja merimo s standardiziranimi vprašalniki. Zdravilo izbire za zdravljenje je metilfenidat (v nadaljevanju MTF), bolezen pa zdravimo v določenih primerih tudi z atomoksetinom (v nadaljevanju ATM), tricikličnimi antidepresivi (v nadaljevanju TCA), bupropionom (v nadaljevanju BUP) in nekaterimi ostalimi zdravili.<sup>18</sup> Najbolj pogosto predpisano zdravilo za MPHA je MTF v različnih farmacevtskih oblikah.<sup>19</sup> Število diagnosticiranih oseb z MPHA se zaradi boljše diagnostike in večje pozornosti večja

tudi v Sloveniji.<sup>20</sup> K težavam otrok s težavami pozornosti in koncentracije pristopimo multidisciplinarno ter jih obravnavamo timsko.<sup>21</sup> Pri multidisciplinarni obravnavi bolnikov z MPHA sodelujejo pedopsihiater, klinični psiholog in drugi specialisti.<sup>22</sup> Klinični farmacevt in klinični farmakolog sta v nekaterih državah nepogrešljiv del zdravstvenega tima pri zdravljenju bolnikov z MPHA. Svetujeta pedopsihiatru glede ustreznega režima odmerjanja zdravila, skrbi za varno in učinkovito rabo zdravil med zdravljenjem bolnikov z MPHA, ugotavljata morebitne interakcije s hkrati prejetimi zdravili in z zdravili brez recepta ter s hrano.<sup>23</sup>

## Mehanizmi delovanja zdravil za zdravljenje MPHA

Za zdravljenje MPHA najbolj pogosto uporabljamo Ritalin (IR-MTF), Concerto (OROS-MTF) in Strattero (ATM). Ob neuspehu uporabljamo tudi BUP, TCA in ostala zdravila, ki pa niso registrirana v Sloveniji za zdravljenje MPHA.<sup>24</sup>

Ob neuspešnem zdravljenju z MTF ali ATM je potrebno najprej ponovno preveriti pravilno diagnozo. Šele tretja izbira so TCA ali BUP. Zdravila, ki so v uporabi od TCA, so imipramin, desipramin in amitriptilin. V tem poglavju bomo podrobneje predstavili mehanizme delovanja zdravil in neželene učinke.

### Ritalin® in Concerta®

Ritalin in Concerta vsebujeta MTF, ki je indirektni simpatomimetik dopamina in noradrenalina, kar privede do višje koncentracije nevrottransmitterjev v sinapsi. Mehanizem delovanja temelji na povečanem izločanju monoaminov iz presinaptičnega nevrona in preprečitvi ponovnega privzema monoaminov v CZŠ na dopaminskem in noradrenergičnem transporterju.<sup>25,26</sup> MTF in ostali derivati amfetamina povišajo zunajcelično koncentracijo dopamina v predfrontalni skorji, osrednjih možganih in v možganskem deblu.<sup>27</sup> Povečanje aktivnosti dopamina in noradrenalina v določenih možganskih predelih (npr. v dorzolateralni prefrontalni skorji) lahko izboljša pozor-

nost, budnost, izvršitvene funkcije in koncentracijo. Povečanje aktivnosti dopamina v drugih možganskih regijah (npr. v bazalnih ganglijah) lahko umiri hiperaktivnost, medtem ko povečanje aktivnosti dopamina in noradrenalina v medialni predfrontalni skorji in hipotalamusu vodi v izboljšanje nepečnosti, utrujenosti in depresije.<sup>25</sup>

Neželeni učinki stimulansov so praviloma blagi in redki.<sup>28</sup> Najpogostejši neželeni učinki MTF so posledica čezmerne periferne aktivnosti noradrenalina in osrednjega povečanja delovanja dopamina in noradrenalina.

Pogosti kratkotrajni neželeni učinki MTF so motnje spanja, pomanjkanje teka, anoreksija ter zmanjšanje telesne teže, manj pogosti pa tahikardija, povečanje krvnega tlaka, glavobol in prebavne motnje. Za bolnike, ki imajo motnje delovanja kardiovaskularnega sistema, se uporaba stimulansov ne priporoča, razen v primerih, kadar korist presega tveganje. Pred uvedbo zdravljenja s stimulanse priporočamo snemanje EKG ter merjenje srčnega utripa in krvnega tlaka. Bolj pogosto se pri dolgi uporabi kot pri kratki pojavijo zaostanek v rasti, psihoze, tiki in nočne more. V titracijski fazi spremljamo neželene učinke vsak teden, v vzdrževalni fazi pa ob kontrolah.<sup>29</sup>

Ob prisotnosti številnih neželenih učinkih se priporoča ukinitve MTF. Sočasno simptomatsko zdravljenje z antipsihotiki ni priporočljivo, saj vstopajo v številne klinično pomembne interakcije z zdravili za MPHA, niti nimajo indikacije za zdravljenje bolnikov z MPHA.<sup>30</sup>

Pri bolnikih, ki imajo hkrati epilepsijo, je dolgo veljalo, da MTF niža prag za pojav epilepsije, vendar rezultati najnovejših študij ne kažejo več nižanja praga pri bolnikih z epilepsijo. Vseeno se priporoča preiskava z elektroencefalografijo pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem.<sup>31,32</sup>

### Strattera®

ATM stimulatивно učinkuje na simpatični živčni sistem.<sup>33</sup> Delovanje ATM je omejeno na vezavo na adrenergični in dopaminergični transporter v CZŠ, pri čemer je selektiven za adrenergični transporter.<sup>34</sup>

Povečuje aktivnost noradrenalina in delno dopamina, blokira noradrenergični in dopaminergični transporter, kar verjetno poveča noradrenergično nevrotansmisijo ter dopaminergično transmisijo v frontalni skorji. Zaradi odsotnosti povečane dopaminske aktivnosti v limbičnem predelu ATM verjetno nima potenciala odvisnosti. V študijah na podganah so dokazali signifikantno povečanje koncentracije noradrenalina in dopamina v ekstracelularni tekočini v predfrontalni skorji pri ATM, ki je del CŽS, odgovoren za kontrolo zbranosti in pozornosti, v primerjavi z drugimi deli CŽS. Povečanja koncentracije serotonina niso dokazali. Z ATM dvignjena raven noradrenalina blaži simptome MPHA, dviga raven noradrenalina v prefrontalni skorji. Nekatere *in vivo* študije kažejo slab prehod ATM v CŽS v primerjavi z MTF.<sup>35</sup>

ATM se uporablja prednostno v primerjavi z MTF v primerih odvisnosti v preteklosti, saj ne povzroča odvisnosti.<sup>37</sup>

Poročil o neželenih učinkih na srčno-žilni sistem je zelo malo. Objavili so nekaj poročil o primerih poškodb jeter, zato je potrebno redno spremljanje jetrnih testov. Bolniki morajo obvestiti terapevta, če se pojavijo anoreksija, nenormalni jetrni testi, bruhanje, slabost, temen urin in simptomi gripe, ki se pojavijo bolj pogosto v začetni fazi zdravljenja in primerih zlatenice, spremembe v srčnem ritmu, trajne spremembe krvnega tlaka, ki se lahko pojavijo predvsem v vzdrževalni fazi zdravljenja, v tem primeru je treba zdravljenje z ATM prekiniti.<sup>37,38</sup>

### Triciklični antidepresivi

Triciklični antidepresivi zavirajo črpalke za ponovni privzem za noradrenalin in serotonin ter v manjši meri za dopamin. Blokada črpalke je v glavnem odgovorna za terapevtske učinke. Najpogosteje se uporabljajo za zdravljenje depresije, obsesivno-kompulzivne motnje, zdravljenju nevropatske bolečine in migrene. Zaradi blokade številnih različnih receptorjev imajo veliko različnih neželenih perifernih in centralnih učinkov. Posledica blokade  $\alpha_1$ -adrenergičnih receptorjev je padec krvnega tlaka, blokade histaminskih receptorjev H<sub>1</sub> so sediranost,

blokade muskarinskih holinergičnih pa suha usta, moten vid, zastoj urina, zaprtje in spominske motnje.<sup>25</sup> TCA se uporabljajo prednostno v primerjavi s stimulansi v primerih sočasno prisotne depresije.<sup>39</sup> V Sloveniji imamo iz te skupine zdravila Amyzol® (amitriptilin), Anafranil® (klomipramin, Ladiomil® (maprotilin) in Sinequan® (doksepin). Navedena zdravila niso registrirana za MPHA.<sup>24</sup>

### Wellbutrin®

Bupropion spada v skupino zaviralcev ponovnega prevzema noradrenalina in dopamina. Preko zaviranja črpalke za ponovni privzem noradrenalina in dopamina povečuje transmisijo noradrenalina in dopamina. Ima minimalen učinek na prevzem indolaminov (serotonin) in ne zavira nobene od monoaminooksidaz. BUP ima dve glavni indikaciji v Sloveniji. Prva je zdravljenje depresivne motnje, druga pa zdravljenje odvisnosti od nikotina. Za zdravljenje depresije uporabljamo odmerke od 150 do 450 mg dnevno. BUP je močan zaviralec encimskega sistema CYP2D6, zaradi česar so možne nevarne interakcije s kodeinom, atomoksetinom, imipraminom, moklobemidom in blokatorji beta. Zdravila ne smemo uporabljati pri bolnikih, ki so kdaj imeli epileptične napade, hudo jetrno cirozo, nervozne anoreksije, bulimije. Mehanizem delovanja BUP pri depresiji in MPHA ni natančno poznan.<sup>40</sup> Najpogostejši neželeni učinki so nespečnost, vrtoglavica, tremor, agitacija, suha usta, zaprtje, potenje, povišan krvni tlak in izguba telesne teže. Uvedba zdravila in prekinitve morata biti postopna v štiritedenskih intervalih. Uporaba BUP se priporoča zaradi večje varnosti pri bolnikih s sočasno prisotno zasvojenostjo od drog in zaradi učinkovitosti pri sočasno prisotni depresiji.<sup>41</sup>

### Klinična učinkovitost

Kliničnih študij o izboljšanju boleznih pri zdravljenju z BUP in TCA ni veliko, zato je uporaba omejena.<sup>42</sup>

V dvojno slepih randomiziranih študijah se je ATM izkazal za enako<sup>43</sup> ali manj učinkovit<sup>44</sup> kot MTF, vendar bolj učinkovit kot placebo.<sup>45</sup> Rezultati kliničnih študij ka-

žejo, da je oblika OROS-MTF enako učinkovita kot trikratno odmerjanje IR-MTF. Oblika OROS ima naslednje prednosti pred obliko s takojšnjim sproščanjem: konstantno sproščanje, manjše nihanje plazemskih koncentracij, enkrat dnevno odmerjanje in večja skladnost jemanja zdravila z navodili. Pri obliki OROS je odziv na zdravljenje podoben kot pri obliki IR, vendar se delovanje podaljša nad 10 ur.<sup>46</sup> Rezultati kliničnih študij kažejo tudi do 70-odstotno izboljšanje osnovnih simptomov bolezn pri uporabi stimulansa in vsaj 80-odstotno pri uporabi dveh stimulansov.<sup>47</sup> Stimulansi so najbolj učinkovita zdravila za zdravljenje MPHA.<sup>19</sup>

### Farmakokinetika zdravil za zdravljenje MPHA

Pri zdravljenju z zdravili je potrebno upoštevati njihovo farmakodinamiko za določitev ustreznega režima odmerjanja pa farmakokinetiko (Tabela 1). Režim odmerjanja je potrebno prilagoditi, če bolnik jemlje hkrati druga zdravila, ki vplivajo na farmakokinetični parameter izbranega zdravila proti MPHA. Prvi proces farmakokinetike je proces sproščanja. V Sloveniji sta na voljo dve obliki metilfenidata: Concerta® (OROS-MTF) in Ritalin® (IR-MTF). IR-MTF je farmacevtska oblika s takojšnjim sproščanjem (*angl.* Immediate Release form), medtem ko

je OROS-MTF oblika s podaljšanim sproščanjem (*angl.* Osmotic-controlled Release Oral delivery System form). Kapsula je v primeru OROS-MTF sestavljena iz ovojnice in jedra, ki v fizioloških pogojih omogoča konstantno sproščanje MTF po načelu osmotske črpalke. S tem dosežemo začetno visoko koncentracijo in konstantno sproščanje MTF iz jedra kapsule v 10 urah, kar omogoča enkratdnevno odmerjanje, v primerjavi z IR-MTF, pri katerem je to tri- do štirikrat dnevno.<sup>48</sup> Farmakokinetični profil OROS-MTF je osnova za daljši učinek zdravila. Bolnikom pri jemanju oblike OROS-MTF svetujemo, naj ne drobijo, lomijo ali raztapljajo farmacevtske oblike, saj s tem izgubimo opisan mehanizem sproščanja zdravila in lahko vplivamo na neuspešno zdravljenje.<sup>34</sup>

Razpolovni čas ATM je 3,6 ure, rezultati kliničnih študij pa kažejo zmanjšanje jakosti glavnih simptomov bolezn v primerjavi s placebom pri jemanju enkrat na dan. ATM je v obliki peroralnih kapsul, zato ne smemo raztapljati, drobiti ali lomiti kapsul ATM.<sup>37</sup>

ATM ima v primerjavi z MTF večjo vezavo na beljakovine plazme. Povečana vezava lahko povzroča neželene učinke v primerih dehidracije, prisotnosti zdravil, ki imajo večjo afiniteto do plazemskih proteinov, in pomanjkanju proteinov. V organizmu se MTF presnovi predvsem z deesterifikacijo do

**Tabela 1:** Farmakokinetične lastnosti zdravil za zdravljenje MPHA.<sup>34,49</sup>

Farmakokinetični parametri:	IR-Metilfenidat, Ritalin®	OROS-Metilfenidat, Concerta®	Atomoksetin, Strattera®
biološka uporabnost (%)	velika	velika	63–94
vezava na beljakovine (%)	15	15	98
biološki razpolovni čas (h)	5–7	5–7	3–4
metabolizem	s hidrolizo do PPA	s hidrolizo do PPA	4-hidroksiatomoksetin
izločanje	glavni presnovek v seču PPA	glavni presnovek v seču PPA	O-glukuronid z urinom
čas za doseganje maksimalne koncentracije (h)	2	6–8	1–2
volumen porazdelitve	13 L/kg	13 L/kg	0,85 L/kg
linearnost kinetike	linearna	linearna	linearna
trajanje delovanja (h)	3–4	12	10–12
vpliv hrane na jemanje	s hrano ali brez	s hrano ali brez	s hrano ali brez

alfafenilpiperidinsko očetne kisline (PPA, ravni so približno 50-krat večje od nespremenjene učinkovine), ki pa ima le malo ali nič farmakološke aktivnosti. Pri odraslih je presnova OROS-MTF pri jemanju enkrat na dan, ki so jo ovrednotili na podlagi presnove do PPA, podobna presnovi MTF pri jemanju trikrat na dan.<sup>49</sup>

## Interakcije zdravil za zdravljenje MPHA

Pri zdravljenju so pomembne interakcije med zdravili in njihovi vplivi na citokromski sistem P-450. MTF ne vpliva na citokromski encimski sistem, medtem ko je ATM

induktor sistema CYP450 2D6, kar se kaže s povečevanjem farmakokinetičnih interakcij. Obseg presnove MTF s citokromom P450 ni klinično pomemben. Pri bolnikih, pri katerih je povečana aktivnost CYP450 2D6, močni zaviralci CYP450 2D6 povečajo plazemske koncentracije ATM v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri hkratnem zdravljenju z močnimi zaviralci CYP450 2D6, kot sta paroksetin in fluoksetin, je potrebna previdnost pri zdravljenju; plazemska koncentracija ATM se poveča.<sup>34,37</sup> Zdravila imajo tudi nekatere farmakodinamične interakcije, ki so skupaj s farmakokinetičnimi interakcijami zbrane v Tabeli 2. Pri sočasni

**Tabela 2:** Medsebojno delovanje zdravil z atomoksetinom in metilfenidatom.<sup>34,49</sup>

Skupina zdravil, ki vstopa v interakcijo	Klinični učinki interakcij z metilfenidatom	Klinični učinki interakcij z atomoksetinom
antihipertenzivi	MTF lahko povzroči manjši padec krvnega tlaka	možen vpliv na krvni tlak
zaviralci MAO (neselektivni)	hipertenzivna kriza	kontraindicerani zaradi višanja krvnega tlaka
alkohol	Šibkejši vplivna centralno živčevje v kombinaciji, večja verjetnost psihoz in delirijev	ni podatka
varfarin	možno zaviranje presnove kumarinov ob sočasni uporabi	ni podatka
antidepresivi	možno zaviranje presnove ob sočasni uporabi TCA in SSRI	večja verjetnost epileptičnih napadov, zmanjšanje praga občutljivosti, fluoksetin in paroksetin zvečata koncentracijo atomoksetina v plazmi
protivirusna zdravila	ni podatka	zviša se plazemska koncentracija
protiglivična zdravila	ni podatka	terbinafin zviša koncentracijo ATM v plazmi
agonisti adrenergičnih receptorjev alfa-2.	nenadni neželeni učinki, nenadna smrt	ATM uporabljati previdno hkrati
dopaminergična zdravila	njegova sočasna uporaba z neposrednimi in posrednimi agonisti dopamina (vključno z DOPA in TCA), ali z antagonisti dopamina, vključno z antipsihotiki, povezana s pojavom farmakodinamičnih interakcij	ni podatka
salbutamol	ni podatka	okrepi delovanje salbutamola na srčno-žilni sistem
zdravila, ki podaljšujejo interval QT interval (amiodaron, kinidin, sotalol, diltiazem, verapamil, haloperidol, ciprofloksacin, amisulpirid, , moksifloksacin, eritromicin, metadon, meflokin, amitriptilin, maprotilin, , litij in cisaprid)	ni podatka	obstaja možnost podaljšanja intervala QT

uporabi navedenih zdravil je potrebna previdnost.<sup>34,49</sup>

## Zdravljenje MPHA z zdravili

V Sloveniji so zdravila za lajšanje simptomov MPHA registrirana le za uporabo pri otrocih in mladostnikih.<sup>24</sup> V ZDA ima ATM indikacijo ne glede na starost bolnika.<sup>37</sup> MTF in ostali derivati amfetamina so zdravila izbire za zdravljenje MPHA.<sup>38</sup> V primerih, ko imamo odpravka z odvisnostjo v preteklosti ali z odvisnostjo pri ožjih družinskih članih, se kot zdravilo prve izbire priporoča uporaba ATM, BUP in TCA.<sup>50</sup> Ob neučinkovitosti MTF ali ostalih derivatov amfetamina, neželenih učinkih pa za zdravljenje uporabljamo druga zdravila. Alternative so ATM, BUP in TCA.<sup>18</sup>

## Faze zdravljenja bolnikov z MPHA

V Tabeli 3 so navedena zdravila za zdravljenje MPHA, ki so na voljo v Sloveniji, ter njihove priporočeni dnevni začetni in vzdrževani odmerki.<sup>24</sup>

Faze zdravljenja z dosegljivimi zdravili za MPHA v Sloveniji so shematsko predstavljene na Sliki 1.<sup>24,51</sup>

Titracijska faza zdravljenja je začetno obdobje zdravljenja z zdravili, ko določamo ustrezen režim odmerjanja zdravila. Ta faza traja 1–3 mesece.<sup>52</sup> Optimalni odmerek je tisti, pri katerem imamo pri želenem kliničnem odzivu najmanj neželenih učinkov.

Največkrat začnemo zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje MTF.<sup>38</sup>

Pri derivatih MTF je odziv na zdravilo zelo različen, zato določimo ustrežni režim odmerjanja za vsakega bolnika posebej.<sup>14</sup> Po uvedbi zdravila MTF opazimo odziv navadno po 30 minutah po dajanju.<sup>53</sup> V tej fazi se odločimo za jemanje zdravila s hrano ali brez ter spremljamo morebitne neželene učinke. Za določitev ustreznega odmerka uporabimo najprej obliko IR-MTF.<sup>54</sup> Ko določimo ustrežni odmerek, uvedemo obliko OROS-MTF zaradi prej opisanih prednosti in ker zmanjša število potrebnih jemanj zdravila.<sup>55</sup>

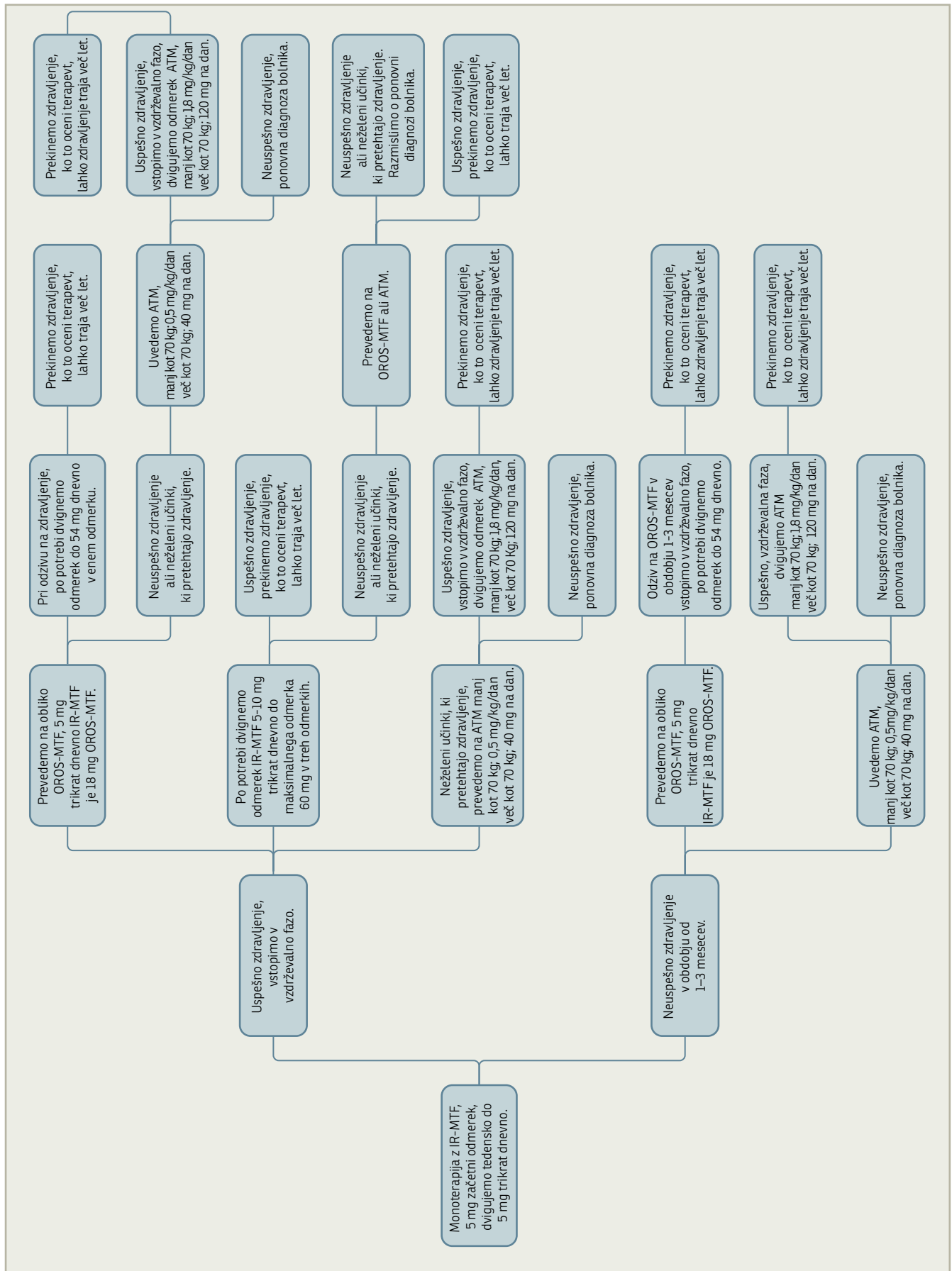
IR-MTF uvedemo 5 mg na dan in odmerek tedensko dvigujemo za 5 mg na dan do 5 mg trikrat dnevno, OROS-MTF pa dajemo 18 mg na dan zjutraj. Ustrežno obliko lahko izberemo tudi glede na časovno pojavnost simptomov čez dan. V primerih, ko so simptomi izraženi čez dan in kadar večkratno dajanje ni mogoče, izberemo OROS-MTF.<sup>56</sup>

Nekateri bolniki imajo simptome bolj izražene v določenih dnevniških obdobjih, zato je uporaba stimulansov s takojšnjim sproščanjem bolj smotrna.

Pri prehodu iz IR-MTF na OROS-MTF moramo upoštevati, da je dajanje trikrat dnevno IR-MTF po 5 mg enakovredno 18 mg OROS-MTF enkrat na dan.<sup>56</sup> Prvič damo zdravilo ob koncu tedna, ko lahko starši spremljajo otroka in njegov odziv na zdravljenje. V titracijski fazi spremljamo simptome bolezni in neželene učinke tedensko pri otroku ali mladostniku v šoli in doma

**Tabela 3:** Zdravila za zdravljenje MPHA, ki so na voljo v Sloveniji, in njihovi priporočeni režimi odmerjanja.<sup>24, 34, 49</sup>

Generično in lastniško ime zdravila	Začetni priporočeni odmerek	Vzdrževani odmerek	Maksimalni dovoljeni vzdrževani odmerki	Priporočeni režim odmerjanja
Atomoksetin, Strattera®	manj kot 70 kg; 0,5mg/kg/dan več kot 70 kg; 40 mg na dan	manj kot 70 kg; 1,2 mg/kg/dan več kot 70 kg; 80 mg na dan	manj kot 70 kg; 1,8 mg/kg/dan več kot 70 kg; 120 mg na dan	zjutraj v enem odmerku, lahko tudi deljen odmerek
metilfenidat v obliki OROS, Concerta®	18 mg na dan	18–54 mg na dan	54 mg na dan	zjutraj enkrat dnevno
metilfenidat s takojšnjim sproščanjem, Ritalin®	5 mg trikrat na dan	5–10 mg trikrat na dan	60 mg v treh odmerkih	trikrat dnevno





**Slika 1 (na prejšnji strani):** Shematsko predstavljene faze zdravljenja MPHA z dosegljivimi zdravili z indikacijo MPHA v Sloveniji.

na podlagi uveljavljenih standardiziranih vprašalnikov, ki jih lahko uporabijo starši, učitelji in terapevti.<sup>57</sup> Vprašalniki sprašujejo po simptomih MPHA, njihovi rezultati pa so točkovni. Najbolj pogosto so v uporabi vprašalniki Swanson, Kotkin, Agler, Mylne in Pelham (vprašalniki SKAMP). Vrednotimo tri ključne simptome MPHA: impulzivnost, hiperaktivnost in nezbranost. Nezbranosti ocenjujemo pri sodelovanju s sošolci, ocenjujemo ustvarjanje nemira v razredu in težave pri dejavnostih ter ne/zaključevanje nalog. Vedenje ocenjujemo z merjenjem motečega vedenja pri pouku, odnosa do učiteljev in sošolcev in z merjenjem otrokovega nemira v razredu. Vsak opazovani parameter ocenjujemo s številčno oceno. Uporablja se tudi t. i. »Test računske naloge«, pri katerem vrednotimo natančnost in hitrost reševanja matematične naloge.<sup>58</sup>

V začetni fazi zdravljenja se opisana merjenja izvajajo vsaj tedensko za preverjanje odziva na zdravljenje in določitev režima jemanja zdravila, v drugih fazah zdravljenja pa za preverjanje učinkovitosti zdravljenja.<sup>57</sup> Ocenjevanje simptomov poteka v šoli in doma vsak dan ter enkrat tedensko ambulantno. Rezultati so pomembni za določanje ustreznega režima odmerjanja.<sup>59</sup> V Sloveniji pogosto uporabljamo Connersov vprašalnik, ki je preveden v slovenščino, validiran in v prosti uporabi.<sup>60</sup> V primerih, ko ne dosežemo zelenega učinka, povečamo odmerek izbranega zdravila do največjega dovoljenega odmerka in bolnika spremljamo. Največji dnevni dovoljeni odmerek IR-MTF je 60 mg v treh odmerkih in 54 mg za OROS-MTF v enem odmerku.<sup>56</sup> V primerih, ko ne opazimo izboljšanja, uporabimo drugo obliko sproščanja MTF ali ATM.<sup>51</sup>

Zdravljenje ni uspešno, kadar v obdobju titracije 1–3 mesecev ni izboljšanja glavnih simptomov bolezni ali je prišlo do pojava neželenih učinkov, ki ovirajo zdravljenje.<sup>52</sup> Zdravilo zamenjamo na podlagi farmakodinamičnih parametrov zdravil, odmerjanje pa prilagodimo njenim farmakokinetičnim lastnostim. Ob prehodu od MTF na ATM moramo postopno zmanjšati odmerek MTF, ob zamenjavi ATM z MTF pa zamenjavo izvedemo s takojšnjo ukinitvijo ATM in sočasno uvedbo MTF.<sup>18</sup> Pri bolnikih, pri katerih

tudi po zamenjavi stimulansa izboljšanja ne opazimo, se predlaga ponoven razmislek o pravilni diagnozi.<sup>64</sup> ATM uvajamo 0,5 mg/kg bolnika za lažje od 70 kg in 40 mg na dan za bolnike, ki so težji kot 70 kg in dvigujemo dnevni odmerek do 80 mg na dan. Odmerek po treh dneh zdravljenja z odmerkom 40 mg dnevno povečamo na 80 mg dnevno. V 2–4 tednih zdravljenja z ATM povišamo odmerek do 100 mg dnevno.<sup>34</sup>

V vzdrževalno fazo zdravljenja vstopimo po določitvi ustreznega režima odmerjanja. Bolnika v tej fazi spremljamo manj pogosto, priporočeno je na vsakih 3–6 mesecev.<sup>50</sup> Parametri spremljanja so poleg glavnih simptomov bolezni krvni tlak, višina, teža in pulz, katerih spremembe so v določenih primerih posledica neželenih učinkov zdravil. Spremljamo tudi parametre biokemijskih (jetrni testi in ledvični testi), hematoloških (osnovna krvna slika) in ledvičnih preiskav.<sup>14</sup> V vzdrževalni fazi pri bolnikovi remisiji prekinemo zdravljenje za nekaj dni, da primerjamo klinično sliko bolnika brez zdravila in z zdravilom.<sup>61</sup> Po potrebi lahko uvedemo še druga zdravila. Kadar neželeni učinki pretehtajo korist zdravljenja, prekinemo zdravljenje z derivati MTF ali uvedemo alternativno zdravilo ATM. Priporočeni dnevni odmerki v tem obdobju zdravljenja so: 5–10 mg IR-MTF trikrat dnevno, 18–54 mg OROS-MTF v enem odmerku zjutraj. Za ATM pa so odmerki 1,2 mg/kg/dan za lažje od 70 kg in 54 mg dnevno za težje od 70 kg. ATM apliciramo v enem odmerku.<sup>34,49</sup>

Prehod v zaključno fazo je odvisen od kliničnega stanja bolnikov in je zelo različen.<sup>57</sup> Zdravljenje lahko traja tudi vse življenje. Odrasle zdravimo z enakimi zdravili kot otroke in mladostnike, pri čemer moramo upoštevati največje dovoljene odmerke zdravil, pri katerih je bila dokazana varnost in učinkovitost zdravila. Odmerek je potrebno določiti za vsakega odraslega posebej.<sup>62</sup> Zdravljenje z ATM ali MTF lahko zdravnik prekine naenkrat ali postopno v zaključni fazi zdravljenja.<sup>18</sup>

Spremljanje farmakovigilance je ključno za varno zdravljenje bolnikov z MPHA. V Sloveniji TCA in BUP niso registrirana za lajšanje MPHA.<sup>24</sup> Pri obliki BUP s podaljšanim sproščanjem varnost in učinkovitost

pri otrocih in mladostnikih ni bila dokazana.<sup>40</sup> V novih farmakovigilančnih poročilih Evropske agencije za zdravila so vključena opozorila za ATM in MTF. Študija z ATM je pokazala, da se ob jemanju zdravila pri približno 6–12 % otrok in odraslih z MPHA pojavijo klinično pomembne spremembe srčnega utripa (20 udarcev ali več na minuto) ali krvnega tlaka (15 do 20 mm Hg ali več). Pri približno 15–32 % bolnikov so te spremembe trajne ali progresivne.<sup>63</sup> Pri MTF je v poročilu EMA opozorilo, da je prema- lo študij dolgotrajne učinkovitosti MTF. Spremljati bi bilo potrebno telesno maso in višino bolnika, diferencialno diagnostiko MPHA pred zdravljenjem in redno kontrolo krvnega tlaka in srčne frekvence.<sup>64</sup>

## Sklep

Bolniki z diagnosticirano boleznijo MPHA potrebujejo celostni pristop k zdravljenju, katerega del je tudi zdravljenje z zdravili. Bolnike z MPHA je potrebno zdraviti z zdravili z indikacijo za zdravljenje te bolezni in zmanjšati uporabo ostalih zdravil. Za varno in učinkovito zdravljenje je potrebno redno timsko spremljanje bolnikov. Ob neuspešnem zdravljenju ali neželenih učinkih, katerih tveganje pretehta učinke zdravljenja, je treba pričeti zdravljenje z drugimi zdravili.

Medikamentno zdravljenje MPHA ne sme biti edina oblika zdravljenja. Zdravljenje z zdravili mora otrokom olajšati razvojne težave in jim omogočiti sodelovanje pri drugih terapevtskih pristopih.

## Literatura

1. Pelsser LM, Frankena K, Buitelaar JK, Rommelse NN. Effects of food on physical and sleep complaints in children with ADHD: a randomised controlled pilot study. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1129–1138.
2. Kesič Dimic K. ADHD – ali deklice hitijo drugače. Ljubljana: Bravo, društvo za pomoč otrokom in mladostnikom s specifičnimi učnimi težavami; 2008.
3. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008; 121: 358–365.
4. Zang YF, Jin Z, Weng XC, Zhang L, Zeng YW, Yang L, et al. Functional MRI in attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for hypofrontality. *Brain Dev* 2005; 27: 544–550.
5. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1234–1242.
6. Russell V, Allie S, Wiggins T. Increased noradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat. *Behav Brain Res* 2000; 117: 69–74.
7. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol* 2012. In press.
8. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demeyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 402–409.
9. Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA. Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 77–83.
10. Bálint S, Czobor P, Mészáros A, Simon V, Bitter I. [Neuropsychological impairments in adult attention deficit hyperactivity disorder: a literature review]. *Psychiatr Hung* 2008; 23: 324–35.
11. Goldman LS, Genel M, Bezman R, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA* 1998; 279: 1100–1107.
12. Schneider H, Eisenberg D. Who receives a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States elementary school population?. *Pediatrics* 2006; 117: 601–609.
13. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 128: 1007–1022.

14. 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: 894–921.
15. Klassen A, Miller A, Raina P, Lee SK, Olsen L. Attention-deficit hyperactivity disorder in children and youth: a quantitative systematic review of the efficacy of different management strategies. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 1007–1116.
16. Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, et al. Cognitive behavioral therapy vs. relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 875–880.
17. Miller, KJ, Wender, EH. Attention deficit/hyperactivity disorder. In: *Primary Pediatric Care*. 4th ed. St. Louis: Hoekelman; 2001. p.756.
18. Harpin VA. Medication options when treating children and adolescents with ADHD: interpreting the NICE guidance 2006. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008; 93: 58–65.
19. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073–1086.
20. Rijavec Klobučar N. Je vaš otrok hiperaktiven ali samo živahen? *Otrok in družina* 2007; 7: 24–25.
21. Pulec S. Obravnava težav pozornosti in koncentracije. *Defectologica Slovenica* 1996; 1: 107–109.
22. Slavič M. Preobčutljivost in hiperaktivnost. *Mala velika mis* 2002; 5: 17–18.
23. Brown CH. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Treatment. *Pharmacy times* 2011. Dosegljivo 14.4.2012 na <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/March2011/ADHD-0311>.
24. Register zdravil Republike Slovenije. Nov 2011. Dosegljivo 16.12.2011 na: [http://www.ivz.si/register/RZ\\_ATCN.HTM](http://www.ivz.si/register/RZ_ATCN.HTM).
25. Brunton LL, Blumenthal DK, Murri N, Dandan RH, Knollmann BC. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011
26. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998; 94: 127–152.
27. Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 2001; 21: RC121.
28. Jadao AR, Boyle M, Cunningham C, Kim M, Schachar R. Treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Evid Rep Technol Assess (Summ.)* 1999; 11: 1–341.
29. Leslie LK, Guevara JP. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *American Academy of Pediatrics Textbook of Pediatric Care*, McInerney TK. (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009. p.1201.
30. Ross RG. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1149–1152.
31. Koneski JA, Casella EB, Agertt F, Ferreira MG. Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: a Brazilian sample study and literature review. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 228–232.
32. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, in van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365–385.
33. Kielbasa W, Kalvass Cory J, Stratford R. Microdialysis Evaluation of Atomoxetine Brain Penetration and Central Nervous System Pharmacokinetics in Rats. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37: 137–142.
34. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Nov 2011. Dostopno 16.12.2011 na: <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-008723.pdf&dir=smpc>.
35. Biederman J, Faraone SV. Current concepts on the neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disorder* 2002; 6: S7–S16.
36. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005; 65: 1941–1949.
37. Strattera, package insert, Eli Lilly and Company, November, 2002.
38. Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Feldman HM, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005; 115: 749–757.
39. Fredman Steffany JMA, Korn Martin L ADHD and comorbidity. 2001. Dosegljivo na 15.6.2012 na <http://www.medscape.org/viewarticle/418740>.
40. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Nov 2011. Dosegljivo 10.4.2012 na: <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-004747.pdf&dir=smpc>.
41. Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Kleber HD. Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 300–305.
42. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. Texas Consensus Conference Panel on Pharmacotherapy of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 642–657.
43. Starr HL, Kemner J. Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. *J Natl Med Assoc* 2005; 97: 11S.
44. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 776–784.
45. Michelson D, Faries D, Wernicke J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108: E83.
46. Swanson J, Gupta S, Lam A, et al. Development of New Once-a-Day Formulation of Methylpheni-

- date for the Treatment of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 204–211.
47. Elia J, Borcharding BG, Rapoport JL, Keysor CS. Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true nonresponders? *Psychiatry Res* 1991; 36: 141–155.
  48. Swanson J, Gupta S, Lam A, et al. Development of New Once-a-Day Formulation of Methylphenidate for the Treatment of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 204–211.
  49. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Nov 2011. Dosegljivo 16.12.2011 na: <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-008239.pdf&dir=smpc>.
  50. Subcommittee on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 128: 1007–1022.
  51. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder — first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13: 17–30.
  52. Wender EH. Managing stimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Rev* 2001; 22: 183–190.
  53. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 1998; 279: 1100–1107.
  54. Miller, KJ, Wender, EH. Attention deficit/hyperactivity disorder. In: *Primary Pediatric Care*. 4th ed. St. Louis: Hoekelman, RA (Ed), Mosby; 2001. p. 756.
  55. Swanson J. Compliance with stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder: issues and approaches for improvement. *CNS Drugs* 2003; 17: 117–131.
  56. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 1284–1293.
  57. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108: 1033–1044.
  58. Swanson JM, Wigal SB, Udea D, Lerner M, Agler D, Myllynn D, et al. Evaluation of individual subjects in the analog classroom setting. I: examples of graphical and statistical procedures for within-subject ranking of responses to different delivery patterns of methylphenidate. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 825–832.
  59. Hill P, Taylor E. An auditable protocol for treating attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child* 2001; 84: 404–409.
  60. Passolt M. Hiperaktiven otrok: psihomotorična terapija. Ljubljana: Zveza Sožitje-zveza društev za pomoč duševno prizadetim Slovenije. 2002.
  61. Schonwald A. Update: attention deficit/hyperactivity disorder in the primary care office. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 265–274.
  62. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 456–463.
  63. Farmakovigilanco poročilo EME o atomoksetinu. Nov 2011. Dosegljivo na spletni strani EME 10.4.2011: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf).
  64. Farmakovigilanco poročilo EME o metilfenidatu. Apr 2009. Dosegljivo 10.4.2011 na: <http://www.ema.europa.eu>.