

Tomasz Wolańczyk<sup>1</sup>, Zuzanna Brzozowska<sup>2</sup>

## Łączenie metylofenidatu i atomoksetyny w terapii zespołu nadpobudliwości psychoruchowej – narracyjny przegląd piśmiennictwa

### Combination of atomoxetine and methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder – a narrative review

<sup>1</sup> Klinika Psychiatrii Wieków Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Oddział Kliniczny Psychiatrii Wieków Rozwojowego, Dziecięcy Szpital Kliniczny, UCK WUM, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Tomasz Wolańczyk, Klinika Psychiatrii Wieków Rozwojowego WUM, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa, tel.: +48 22 317 92 51, e-mail: tomasz.wolanczyk@wum.edu.pl

#### Streszczenie

Leczenie farmakologiczne zespołu nadpobudliwości psychoruchowej ma udowodnioną skuteczność. Najczęściej wykorzystywane są leki psychostymulujące (wśród których prym wiodzie metylofenidat) i atomoksetyna. U części pacjentów nie udaje się uzyskać pełnej remisji objawów podczas stosowania jednego leku – ze względu na niepełną skuteczność lub działania niepożądane. Podejmowane są wówczas próby terapii łączonej metylofenidatem i atomoksetyną. Połączenie to z uwagi na małą liczbę badań nie zostało oficjalnie uznane za zalecaną metodę leczenia, ale pojawiło się w pojedynczych wytycznych jako opcja ostateczna po wyczerpaniu możliwości kilku kolejnych monoterapii. Z danymi badawczymi kontrastują dane rejestrowe, wskazujące, że powyższe połączenie jest w wielu krajach stosowane nawet u kilku procent pacjentów z diagnozą zespołu nadpobudliwości psychoruchowej. Artykuł ma na celu przedstawienie danych badawczych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo połączenia metylofenidatu z atomoksetyną oraz danych dotyczących stosowania go w praktyce klinicznej, a także omówienie jego potencjalnego miejsca w terapii.

**Słowa kluczowe:** ADHD, psychofarmakoterapia, metylofenidat, atomoksetyna, politerapia

#### Abstract

There is evidence for the efficacy of pharmacotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. Psychostimulants (mainly methylphenidate) and atomoxetine are the most commonly used agents. However, due to incomplete efficacy or adverse effects it is not always possible to achieve complete symptom remission with monotherapy. In such cases, attempts are made to combine methylphenidate and atomoxetine. Although this combination has not been officially recognised as a recommended therapeutic strategy due to the limited scientific evidence, it may be found in some guidelines as a last resort option after failure with several consecutive monotherapies. The research data is in contrast with the registry data, which shows that the combination is used in many countries in up to a few percent of patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. The aim of the paper is to present research data on the efficacy and safety of combined methylphenidate/atomoxetine therapy and its use in clinical practice, as well as to discuss its potential place in the therapeutic process.

**Keywords:** ADHD, psychopharmacotherapy, methylphenidate, atomoxetine, polytherapy

## WSTĘP

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) dotyka około 5% dzieci i młodzieży w wieku szkolnym oraz 2–5% dorosłych na całym świecie (Polanczyk *et al.*, 2015). Przyczynia się do rozwoju powikłań społecznych (trudności edukacyjne, problemy z zachowaniem) i medycznych (ryzyko uzależnień, zaburzeń afektywnych, zaburzeń osobowości), a także do – będących problemem zarówno medycznym, jak i społecznym – wypadków w ruchu drogowym. Postępowanie z dzieckiem, nastolatkiem i dorosłym nadpobudliwym psychoruchowo musi być wielokierunkowe i oddziaływać zarówno na samego pacjenta, jak i na jego otoczenie. W skład oddziaływań powinny zawsze wchodzić poradnictwo i oddziaływania psychospołeczne, a w razie potrzeby – psychoterapia i farmakoterapia. Leczenie ADHD jest zwykle wieloletnie. Dzieci, u których zastosowano więcej rodzajów interwencji, po 1–3 latach leczenia funkcjonują lepiej niż dzieci, u których ograniczono się do jednego rodzaju działań (Cortese *et al.*, 2018).

Metodą o jednoznacznie potwierdzonej skuteczności w kontrolowaniu objawów ADHD jest farmakoterapia – jeden z elementów multimodalnego modelu leczenia (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Efekt działania leków ogranicza się do redukcji objawów osiowych ADHD i oczywiście nie rozwiązuje wszystkich problemów dziecka nadpobudliwego psychoruchowo i jego bliskich, takich jak niska samoocena, zaburzone relacje społeczne i wewnątrzrodzinne czy zaległości w procesie nauczania. Inne ograniczenia farmakoterapii – brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, działania niepożądane, brak rejestracji preparatu do stosowania w danej grupie wiekowej, obawy rodziców, a czasami wręcz odmowa leczenia – uzasadniają wdrażanie i rozwijanie innych metod postępowania.

Ze względu na konsekwencje psychospołeczne i ekonomiczne, jakie niesie za sobą ADHD, bardzo ważne jest opracowanie skutecznej i bezpiecznej terapii, która poprawiłaby funkcjonowanie pacjentów. Największą skuteczność osiąga się przez połączenie farmakoterapii z terapią behawioralną i psychoedukacją (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Współcześnie w farmakoterapii ADHD stosuje się leki psychostymulujące: metylofenidat (MPH) i amfetaminy, a także środki niestymulujące: atomoksetynę (ATX) i leki z grupy alfa-2-antagonistów (Cortese *et al.*, 2018).

Skuteczność leków psychostymulujących sięga 70–80% i jest największa w przypadku osób w młodszym wieku szkolnym. Indywidualna odpowiedź na leczenie MPH lub amfetaminami jest idiosynkratyczna: około 40% pacjentów odpowiada na oba leki, a około 40% – tylko na jeden z nich. Główną wadą podstawowego leku z omawianej grupy, czyli MPH, jest krótki okres półtrwania (1–2 godziny), wymagający podawania leku w 2–3 dawkach – stworzono więc preparaty o przedłużonym działaniu. Na rynku polskim

dostępne są preparaty o długim okresie działania (12 godzin), o pośrednim czasie działania (6–8 godzin) i o krótkim okresie działania (2–3 godziny).

Atomoksetyna to lek niestymulujący (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny), nieznacznie mniej skuteczny niż leki psychostymulujące. Efekty terapii ocenia się po 4–6 tygodniach od włączenia pełnej dawki.

Wielkość efektu (*effect size*) dla leków psychostymulujących sięga 1,0, a dla leków niestymulujących – 0,7. Podtyp ADHD lub nasilenie objawów nie wydają się predyktorem odpowiedzi na leczenie określonym lekiem (Cortese *et al.*, 2018; National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

W 2002 roku ATX stała się pierwszym lekiem niestymulującym zarejestrowanym w USA do leczenia ADHD (obecnie rejestrację mają również inne leki niestymulujące: guanfacyna i klonidyna o przedłużonym działaniu). Ze względu na odmienny od leków psychostymulujących mechanizm działania wkrótce po pojawieniu się ATX na rynku zaczęto postulować możliwość łączenia jej z lekami psychostymulującymi w celu optymalizacji leczenia farmakologicznego ADHD (Pliszka *et al.*, 2006; Prasad i Steer, 2008; Wilens, 2006). Połączenie to nie zostało wprowadzone oficjalnie uznane za zalecaną metodę leczenia, ale jest stosowane w praktyce klinicznej – zarówno jako zaplanowana terapia dodana, jak i krótkotrwały etap podczas przechodzenia z jednego leku na drugi.

Mimo że od wprowadzenia ATX na rynek minęło 20 lat, liczba badań oceniających skuteczność, bezpieczeństwo i wskazania do zastosowania terapii łączonej jest nadal niewielka. Ze skromnym zbiorem prac oryginalnych dotyczących terapii łączonej kontrastuje spora liczba prac przeglądowych, podsumowujących wyniki i po wielokroć postulujących konieczność dalszych badań.

## PRACE ORYGINALNE

Podczas przeglądu piśmiennictwa udało się zidentyfikować zaledwie kilka prac badających połączenie MPH i ATX. W odróżnieniu od znakomitego przeglądu Treuera i wsp. (2013) nie uwzględniono badań oceniających przechodzenie z jednego preparatu na drugi, gdy okres podawania obu leków łącznie wynosił 2 lub 3 dni. Podsumowanie wybranych prac przedstawiono w tab. 1.

Pierwszą z prac, które zasługują na szczegółowe omówienie, jest prospektywne kontrolowane badanie Carlson i wsp. (2007), oceniające augmentację MPH o przedłużonym działaniu u dzieci z diagnozą ADHD leczonych ATX. W badaniu wzięło udział 25 dzieci, u których wcześniejsza monoterapia MPH nie przyniosła pożądanych rezultatów. Po 4 tygodniach leczenia ATX (w dawce 1,2 mg/kg/dobę) w połączeniu z placebo u 4 pacjentów, u których uzyskano znakomity efekt, kontynuowano dotychczasowe postępowanie, a pozostałych 19 pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących dodatkowo albo MPH (1,1 mg/kg/dobę), albo placebo. Skuteczność oceniano za

Lp.	Typ badania	Autorzy	Liczebność grupy	Charakterystyka grupy	Leczenie	Czas trwania leczenia	Rezultat
1	Badanie oryginalne	Carlson i wsp.	25 (MPH + ATX otrzymało 9 pacjentów)	Dzieci w wieku 6–12 lat, niewystarczająca odpowiedź na monoterapię MPH	ATX + OROS MPH	6 tygodni	43% pacjentów osiągnęło poprawę w zakresie objawów mierzoną za pomocą ADHD-RS
2	Opis przypadku	Agarwal i Sitholey	1	8-letni chłopiec, działania niepożądane MPH przy dawce dającej normalizację objawów	ATX + MPH	6 tygodni	Poprawa w zakresie objawów mierzona za pomocą ADHD-RS, eliminacja objawów niepożądanych monoterapii MPH
3	Badanie oryginalne obserwacyjne	Ozbaran i wsp.	12	Dzieci w wieku 7–17 lat, niewystarczająca odpowiedź na monoterapię MPH lub niemożność zastosowania wyższej dawki MPH ze względu na działania uboczne	3 osoby – ATX + MPH krótkodziałający; 3 osoby – ATX + OROS MPH; 2 osoby – MPH krótkodziałający + ATX; 4 osoby – OROS MPH + ATX	Lata 2010–2014	Poprawa w zakresie objawów ADHD u 9 pacjentów mierzona za pomocą CGIS-S-I
4	Opis przypadku	Jaworowski i wsp.	1	10-letni chłopiec z towarzyszącym rozpoznaniem zespołu Tourette'a i choroby afektywnej dwubiegunowej, niewystarczająca odpowiedź na monoterapię ATX	ATX + OROS MPH (+ klonidyna + kwas walproinowy + zyprazydon)	1 rok	Poprawa w zakresie objawów ADHD i poprawa w zakresie działań ubocznych
5	Opis przypadku	Niederhofer	1	11-letni chłopiec, obniżenie nastroju i utrata apetytu przy monoterapii MPH	ATX + MPH	3 miesiące	Poprawa w zakresie objawów ADHD, normalizacja nastroju
6	Opis przypadku	Brown	4 (tylko dwoje dzieci przyjmowało ATX + MPH, pozostała dwójka przyjmowała Adderall + ATX)	Chłopcy 8 i 14 lat, niewystarczająca odpowiedź na monoterapię MPH, działania uboczne MPH	1 pacjent – ATX + OROS MPH; 1 pacjent – OROS MPH + ATX	4 miesiące	Poprawa w zakresie objawów ADHD i poprawa w zakresie działań ubocznych
7	Badanie oryginalne	Wilens i wsp., 2009	82 (MPH + ATX otrzymało 50 pacjentów)	Dzieci w wieku 6–17 lat, niewystarczająca odpowiedź na monoterapię MPH	ATX + OROS MPH	3 tygodnie	Spadek średniego wyniku ADHD-RS o 40%, poprawa w zakresie objawów ADHD mierzona za pomocą CGIS-S (zmiana natężenia objawów z umiarkowanego na łagodne)
8	Opis przypadku	Hechtman	1	8-letni chłopiec, niewystarczająca odpowiedź na monoterapię MPH	ATX + MPH krótkodziałający	Brak danych	Brak poprawy, zmiana leczenia na Adderall XR

**ADHD-RS** – ADHD Rating Scale; **ATX** – atomoksetyna; **CGIS-S-I** – Clinic Global Impression Scale: Severity and Impression; **MPH** – metylofenidat.

Tab. 1. Podsumowanie badań oryginalnych nad terapią łączoną MPH + ATX

pomocą kwestionariusza mierzącego nasilenie objaw osiowych ADHD (ADHD Rating Scale, ADHD-RS), a bezpieczeństwo – za pomocą badania ciśnienia tętniczego, tętna i masy ciała; notowano także działania niepożądane. Ta faza leczenia trwała 6 tygodni. U 43% pacjentów osiągnięto satysfakcjonującą poprawę podczas terapii ATX. Wyniki badania nie wskazały na istotną przewagę augmentacji MPH. U 5 osób (w tym 3 otrzymujących ATX + MPH) stwierdzono podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego i tętna. Ze względu na działania niepożądane z badania zrezygnowało 16% pacjentów, lecz dotyczyło to obu grup. Z dzisiejszej perspektywy możliwość wyciągania wniosków jest ograniczona nie tylko przez małą liczebność grupy, lecz także relatywnie krótki jak na współczesne standardy czas badania – obecnie zaleca się ocenę skuteczności terapii ATX po 6, a nawet 8 tygodniach stosowania dawki docelowej. Dość podobnym badaniem, również otwartym, prowadzonym w grupie pacjentów w wieku 6–17 lat z częściami

odpowiedzią na ATX, było opublikowane w dwóch częściach badanie Wilensa i Hamneressa (Hammerness *et al.*, 2009; Wilens *et al.*, 2009). W pierwszej pracy (Wilens *et al.*, 2009) oceniano skuteczność terapii dodanej. Do badania zakwalifikowano 50 osób leczonych uprzednio ATX (przez co najmniej 4 tygodnie), które przez 7 kolejnych tygodni otrzymywały MPH OROS w dawkach indywidualnie zwiększanych do 56 mg/dobę. Badanie ukończyło 41 pacjentów. Średnia redukcja nasilenia objawów osiowych ADHD w skali ADHD-RS wynosiła 40% (początkowo 21,14 ± 9,9, końcowo 12,8 ± 9,7;  $p < 0,0001$ ). Obserwowano też zmniejszenie nasilenia objawów z umiarkowanego do lekkiego w skali Clinical Global Impression (CGI). Bezpieczeństwo (podsumowane w drugiej z prac – Hammerness *et al.*, 2009) oceniano, monitorując ciśnienie tętnicze, tętno, EKG, badania laboratoryjne, stężenie ATX i częstość działań niepożądanych. Terapia łączona wiązała się z istotnym wzrostem częstości zgłoszeń

dotyczących bezsenności (początkowo 14% pacjentów, końcowo 52%;  $p < 0,0001$ ), drażliwości (początkowo 16%, końcowo 22%;  $p < 0,002$ ) i spadku łaknienia (początkowo 14%, końcowo 44%;  $p < 0,001$ ). Obserwowano również niewielki, acz istotny wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego (o 2,8 mm Hg), bez zmian w parametrach EKG, badaniach funkcjonowania wątroby i stężenia ATX.

Kolejna publikacja (Ozbaran *et al.*, 2015) to opis otwartego badania obserwacyjnego, w którym wzięło udział 12 pacjentów w wieku 7–17 lat (z 824 leczonych w ośrodku) otrzymujących terapię łączoną. Skuteczność oceniano przy użyciu skali Clinic Global Impression Scale: Severity and Impression (CGIS-S-I). Przed włączeniem terapii łączonej wynik CGIS-S-I wynosił 5,08, a w badaniu kontrolnym podczas leczenia – 3,08 ( $p = 0,03$ ); 9 z 12 pacjentów (75%) oceniono jako demonstrujących istotną poprawę. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania ATX + MPH były drażliwość (41,6%), spadek łaknienia (25%), kołatanie serca (16,7%) i bóle głowy (8,3%).

Następnym badaniem oryginalnym, które jednak ze względu na swój charakter (retrospektywna analiza dokumentacji)

nie zostało ujęte w tab. 1, jest badanie Clemowa i wsp. (2015). Zasadnicze ograniczenie stanowi tu brak analiz dla poszczególnych leków, z którymi łączono ATX – dominował metylofenidat, lecz danych nie analizowano osobno dla każdej kombinacji. Badanie polegało na analizie dokumentacji medycznej dzieci i dorosłych z ADHD z dwóch ośrodków, a kryteriami włączenia były leczenie trwające ponad 50 dni i ocena skuteczności „przed i po” dokonana za pomocą Clinical Global Impression-Severity (CGI-S). Porównano pacjentów otrzymujących ATX w monoterapii ( $n = 77$ ) z otrzymującymi terapię łączoną ( $n = 108$ ). Po średnio 264 dniach leczenia nie stwierdzono różnic między grupami. Grupy nie różniły się także pod względem częstości przerywania leczenia z jakiegokolwiek powodu.

Z analogicznych powodów w tab. 1 nie ujęto pracy Scott i wsp. (2010), w której analizowano elektroniczną dokumentację pacjentów otrzymujących ATX, by określić czynniki powiązane ze skutecznością leku. Analizie poddano dokumentację 432 dzieci w wieku 5–17 lat. Każdy przypadek skategoryzowano jako sukces terapeutyczny, porażkę lub nieokreślony. Co zaskakujące, tylko 88 przypadków

Lp.	Autorzy	Kraj	Źródło danych	Wynik	Zastosowane leczenie	Rok pochodzenia danych	Grupa objęta rejestrem (n)	Komentarz
1	Song i Shin	Korea	Baza danych Krajowego Ubezpieczenia Zdrowotnego (Korea National Health Insurance claims database)	5041 (6,61%)	MPH + ATX	2010	76 308	Użyto danych z roku 2010, dostępne są również dane z lat 2009 (3,84%) i 2011 (6,07%)
2	Bahmanyar i wsp.	Szwecja	Narodowy Rejestr Pacjentów + Rejestr Przepisanych Recept (Swedish National Patient Register + Prescribed Drug Register)	302 (4,5%)	Brak szczegółowych danych	2006–2007	6649	Dostępna jest jedynie informacja, że w przypadku politerapii ATX była najczęściej stosowanym lekiem
3	Oner i wsp.	Turcja	Baza danych przepisanych recept Ministerstwa Zdrowia (The Ministry of Health prescription database)	382 (0,9%)	247 (0,6%) ATX + OROS MPH; 135 (0,3%) ATX + IR (immediate release) MPH	2013	41 341	2509 (6,1%) pacjentów miało 19 lub więcej lat
4	Pottegård i wsp.	Dania	Krajowy Rejestr Produktów Leczniczych (Danish Registry of Medicinal Product Statistics)	9%	MPH + ATX	1995–2011	44 364	9% pacjentów miało okresy politerapii – 2% dni leczenia MPH pokrywało się z leczeniem ATX, a 15% dni leczenia ATX pokrywało się z leczeniem MPH. Badanie obejmuje wszystkie grupy wiekowe i nie wyszczególnia populacji pediatrycznej
5	Okumura i wsp.	Japonia	Narodowa Baza Danych Ubezpieczeń Zdrowotnych (National Database of Health Insurance Claim Information and Specified Medical Checkups)	4252 (4,9%)	MPH + ATX	2014	86 756	
6	Liu i wsp.	USA (29 stanów)	Dane programu ubezpieczeniowego Medicaid oraz statystyki Programu Ubezpieczeń Zdrowotnych Dzieci (Medicaid and Children's Health Insurance Program Statistical Information System)	4021 (3,1%)	MPH/dMPH (deksmetylofenidat) + ATX	2008	131 385	

ATX – atomoksetyna; MPH – metylofenidat.

Tab. 2. Podsumowanie danych rejestrowych dotyczących częstości łącznego stosowania MPH i ATX

określono jako sukces, 197 – jako porażkę, a 147 – jako nieokreślone. W grupie sukcesów istotnie więcej pacjentów niż w grupie porażek ( $p = 0,0319$ ) otrzymywało ATX w połączeniu z lekami psychostymulującymi (nie wyszczególniono jakimi) – i była to w zasadzie jedyna istotna różnica między grupami (nie odnotowano różnic w zakresie danych demograficznych lub rozpoznań towarzyszących).

Ujęte w tab. 1 opisy przypadków dotyczą łącznie 5 pacjentów (2 dodatkowych przyjmowało połączenie ATX z mieszaniną soli amfetaminowych, co nie jest przedmiotem niniejszego przeglądu). Wyniki wskazują na poprawę u 4 z 5 opisanych pacjentów.

## DANE REJESTROWE

Niezależnie od wyników badań oryginalnych, jak widać nielicznych, interesujące wydało się sprawdzenie, jak często w codziennej praktyce stosowana jest kombinacja dwóch omawianych leków. Danych na ten temat dostarczają publikacje poświęcone częstości przepisywania poszczególnych leków w różnych populacjach, bazujące zazwyczaj albo na rejestrach rządowych, albo na danych towarzystw ubezpieczeniowych. Dane takie są o tyle istotne, że praktyka kliniczna – co nie zawsze jest korzystne – różni się z badaniami lub je wyprzedza. Podsumowanie wyników dotyczących łącznego podawania ATX i MPH zaprezentowano w tab. 2. Jak widać, częstość terapii łączonych to 0,9–6,6% leczonych farmakologicznie pacjentów z ADHD. Komentarza wymaga badanie szwedzkie (Bahmanyar *et al.*, 2013), w którym częstość terapii łączonych z MPH określono na 4,5%, nie wyszczególniając leków, lecz jedynie stwierdzając, że ATX była substancją najczęściej łączoną z MPH.

Uwagę zwraca wysoka częstość stosowania terapii łączonych w krajach Dalekiego Wschodu, z czym koresponduje wynik japońskiego badania (Imagawa *et al.*, 2018), w którym częstość terapii łączonych ATX + MPH wśród dorosłych z ADHD oszacowano na 8%.

## PODSUMOWANIE

W ostatnich kilkunastu latach terapia łączona, definiowana jako jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej leków psychotropowych, staje się coraz częstsza w populacji dzieci i młodzieży (Jureidini *et al.*, 2013). Leczenie takie może prowadzić do zwiększenia nie tylko korzyści, ale także ryzyka, zwłaszcza ze względu na potencjalne interakcje lekowe i ograniczone dane o bezpieczeństwie, przede wszystkim długoterminowym. Coraz częstsze stosowanie terapii łączonych stoi w sprzeczności z niewielką ilością danych naukowych wspierających to postępowanie, jak również z niezwykle ostrożnym podejściem do łączenia leków w zaleceniach towarzystw naukowych czy grup ekspertów.

Z taką właśnie sytuacją mamy do czynienia w przypadku omawianej tu kombinacji dwóch leków wykorzystywanych w leczeniu ADHD: MPH i ATX. Dane badawcze sugerują możliwy wzrost skuteczności terapii, szczególnie po

dołączeniu leku psychostymulującego do ATX w razie niepełnej odpowiedzi terapeutycznej, równocześnie jednak należy się liczyć z wyraźnym zwiększeniem częstości działań niepożądanych. Leczenie takie pojawiło się tylko w kilku rekomendacjach odnośnie do leczenia ADHD – jako opcja ostateczna po wyczerpaniu możliwości kilku kolejnych monoterapii w najwyższych tolerowanych dawkach (dotyczy to teksańskiego algorytmu zespołu Pliszki i wytycznych kanadyjskich z 2011 roku) [Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA), 2011; Pliszka *et al.*, 2006].

Warto się zastanowić, dlaczego mimo słabej jakości danych badawczych połączenie omawianych leków stosowane jest nawet u kilku procent pacjentów z ADHD. Zapewne wynika to z kilku przyczyn. Badania prowadzone są zwykle w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, a w codziennej praktyce spotykamy pacjenta z licznymi współchorobowościami, nasilonymi problemami rodzinnymi i społecznymi. Częstym problemem jest ograniczony czas działania leków psychostymulujących w ciągu doby, co utrudnia leczenie dzieci z trudnych środowisk, z rodzin niemających wystarczająco skutecznych strategii wychowawczych czy rodzin dysfunkcyjnych. W powyższych przypadkach znacznie lepszym lekiem wydaje się ATX, której działanie jest ciągle i która łagodzi objawy przez całą dobę. Niekiedy jednak skuteczność ATX okazuje się niewystarczająca, zwłaszcza w zakresie funkcji uwagowych, niezwykle ważnych dla prawidłowego funkcjonowania dziecka w szkole. Między innymi to skłania zapewne klinicystów do sięgnięcia po terapię łączoną. Gdyby więc stworzyć profil hipotetycznego pacjenta, u którego połączenie atomoksetyny i metylofenidatu mogłoby przynieść znaczną korzyść, byłby to najprawdopodobniej pacjent, u którego monoterapia metylofenidatem nie przyniosła poprawy funkcjonowania ze względu na konieczność zapewnienia kontroli objawów przez cały okres czuwania (dziecko, u którego objawy z odbicia zaburzają funkcjonowanie rodziny w godzinach wieczornych; dziecko, które dopiero wieczorem może uzyskać wsparcie w odrabianiu lekcji; nastolatek uczący się intensywnie w czasie, kiedy ustaje działanie metylofenidatu), a monoterapia atomoksetyną jest częściowo skuteczna. Przez częściową skuteczność rozumieć tu można poprawę w obszarze behawioralnym, natomiast niewystarczającą poprawę funkcji uwagowych, co nadal odbija się na wynikach w nauce. Dołączenie metylofenidatu o przedłużonym działaniu do monoterapii ATX w dni nauki szkolnej może dać pożądany efekt w postaci znormalizowania funkcji uwagi. Taką decyzję podjąć jednak można wyłącznie po sprawdzeniu skuteczności monoterapii różnymi preparatami MPH i ATX, po wykluczeniu innych przyczyn niepowodzeń leczenia i z zachowaniem najwyższej ostrożności.

W dwóch wymienionych powyżej standardach postępowania, w których to połączenie zostało uwzględnione, pojawia się ono po wyczerpaniu możliwości kilku monoterapii lekami zarejestrowanymi do leczenia ADHD. W warunkach amerykańskich oznacza to przynajmniej 5–6 prób

(metylofenidat, lisdeksamfetamina, atomoksetyna, guanfacyna, klonidyna, wiloksazyne). W warunkach polskich mamy do dyspozycji dwie zarejestrowane i dopuszczone substancje, czyli metylofenidat i atomoksetynę, oraz zarejestrowaną, lecz niedostępną w aptekach (stan na jesień 2021 roku) lisdeksamfetaminę. Można zatem przyjąć, że próba terapii łączonej powinna zostać podjęta po próbie leczenia przynajmniej dwoma preparatami metylofenidatu (np. MPH o przedłużonym działaniu i tabletki osmotyczne typu OROS) przez minimum 2 tygodnie w najwyższej tolerowanej dawce oraz po monoterapii atomoksetyną w dawce 1,2 mg/kg m.c./dobę trwającej co najmniej 8 tygodni. Trzeba pamiętać, że wszelkie rekomendacje dotyczące monitorowania działań niepożądanych i wykonywania badań kontrolnych odnoszą się do monoterapii. Terapia łączona jest działaniem poza wskazaniem ujętymi w charakterystykach produktów leczniczych, a obowiązek wykonania badań przed leczeniem i monitorowania konkretnych parametrów w trakcie terapii jest regulowany jedynie indywidualną odpowiedzialnością lekarza. Biorąc pod uwagę częściowo nakładające się profile działań niepożądanych i ryzyko interakcji farmakodynamicznych, wskazane wydaje się nie tylko monitorowanie ciśnienia tętniczego, tętna, wagi i wzrostu, lecz także systematyczne monitorowanie EKG. Osobnym zagadnieniem jest nieodwracalne działanie niepożądane farmakoterapii ADHD – zahamowanie wzrastania, opisywane w odniesieniu do obu omawianych leków (Stahl, 2019; Wilens *et al.*, 2004). Stałe monitorowanie łaknienia, wagi i wzrostu pacjenta oraz reagowanie w przypadku zaobserwowania choćby najmniejszego negatywnego wpływu leczenia to również zadania lekarza decydującego się na terapię łączoną.

#### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

#### Piśmiennictwo

- Agarwal V, Sitholey P: Combination of atomoxetine and methylphenidate in attention deficit/hyperactivity disorder: a case report. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17: 160.
- Bahmanyar S, Sundström A, Kaijser M et al.: Pharmacological treatment and demographic characteristics of pediatric patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Sweden. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1732–1738.
- Brown TE: Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: four case reports. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14: 129–136.
- Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-Guidelines). 3<sup>rd</sup> ed., CADDRA, Toronto, ON 2011.
- Carlson GA, Dunn D, Kelsey D et al.: A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2007; 1: 10.
- Clemow DB, Mason OW, Sarkis EH et al.: Atomoxetine monotherapy compared with combination therapy for the treatment of ADHD: a retrospective chart review study. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 1353–1366.
- Cortese S, Adamo N, Del Giovane C et al.: Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 727–738.
- Hammerness P, Georgiopoulos A, Doyle RL et al.: An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children who are atomoxetine partial responders: II. Tolerability and pharmacokinetics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 493–499.
- Hechtman L: Treatment of ADHD in patients unresponsive to methylphenidate. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36: 216.
- Imagawa H, Nagar SP, Montgomery W et al.: Treatment patterns, health care resource utilization, and costs in Japanese adults with attention-deficit hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 611–621.
- Jaworowski S, Benarroch F, Gross-Tsur V: Concomitant use of atomoxetine and OROS-methylphenidate in a 10-year-old child suffering from attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid bipolar disorder and Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 365–370.
- Jureidini J, Tonkin A, Jureidini E: Combination pharmacotherapy for psychiatric disorders in children and adolescents: prevalence, efficacy, risks and research needs. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 377–391.
- Liu X, Kubilis P, Bussing R et al.: Development of a refill pattern method to measure polypharmacy in administrative claims databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 1407–1413.
- National Institute for Health and Care Excellence: Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 14 March 2018. Last updated 13 September 2019. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng87](http://www.nice.org.uk/guidance/ng87).
- Niederhofer H: Atomoxetine may improve methylphenidates' efficacy in treatment of ADHD? *Psychiatr Danub* 2009; 21: 330.
- Okumura Y, Usami M, Okada T et al.: Prevalence, incidence and persistence of ADHD drug use in Japan. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019; 28: 692–696.
- Oner O, Turkcapar H, Isli F et al.: Attention deficit hyperactivity disorder treatment practice in Turkey. *Klinik Psikofarmakol Bülteni* 2016; 26: 265–272.
- Ozbaran B, Kose S, Yuzuguldu O et al.: Combined methylphenidate and atomoxetine pharmacotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16: 619–624.
- Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW 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.

- Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS et al.: Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2015; 56: 345–365.
- Pottegård A, Bjerregaard BK, Glintborg D et al.: The use of medication against attention deficit/hyperactivity disorder in Denmark: a drug use study from a patient perspective. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 589–598.
- Prasad S, Steer C: Switching from neurostimulant therapy to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: clinical approaches and review of current available evidence. *Paediatr Drugs* 2008; 10: 39–47.
- Scott NG, Ripperger-Suhler J, Rajab MH et al.: Factors associated with atomoxetine efficacy for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20: 197–203.
- Song I, Shin JY: Prescribing patterns for attention deficit hyperactivity disorder medications among children and adolescents in Korea, 2007–2011. *Epidemiol Health* 2016; 38: e2016045.
- Stahl SM: *Prescriber's Guide. Children and Adolescents*. Cambridge University Press, Cambridge 2019.
- Treuer T, Gau SSF, Méndez L et al.: A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder, including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 179–193.
- Wilens TE: Mechanism of action of agents used in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 8: 32–38.
- Wilens TE, Biederman J, Lerner M; Concerta Study Group: Effects of once-daily osmotic-release methylphenidate on blood pressure and heart rate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a one-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 36–41.
- Wilens TE, Hammerness P, Utzinger L et al.: An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children and adolescents who are atomoxetine partial responders: I. Effectiveness. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 485–492.