

Diagnostika a léčba dětí s ADHD a komorbidní úzkostí

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN Brno a LF Masarykovy univerzity v Brně

ADHD je často komorbidní s úzkostnými poruchami, s mírou dosahující 25–35 % ve většině zkoumaných vzorků pacientů. Nedávné studie ukazují, že ankxieta u ADHD může částečně inhibovat impulzivitu a zhoršit deficit pracovní paměti. Tyto podskupiny mohou mít odlišný klinický průběh a reakci na farmakoterapii. Studie zkoumající reakci na stimulancia u dětí s ADHD a anxiétou nedávno ukázaly konfliktní výsledky. Atomoxetin byl účinný v redukci symptomů ADHD u pacientů s komorbidním výskytem anxiety a byl dobře tolerován.

Klíčová slova: ADHD, komorbidní ankxieta, stimulancia, atomoxetin.

Diagnosis and treatment of children with ADHD and comorbid anxiety

ADHD is often comorbid with anxiety disorders, with rates approaching 25–35 % in many samples of patients. Recent studies indicate that anxiety in ADHD may partially inhibit the impulsivity and make working memory deficits worse. The subgroups may have differing clinical courses, and pharmacological responses. Studies examining stimulant response in children with ADHD/anxiety have recently yielded conflicting results. Atomoxetine was efficacious in reducing ADHD symptoms in patients who have ADHD with comorbid anxiety and was well tolerated.

Key words: ADHD, comorbid anxiety, stimulants, atomoxetine.

Pediatr. praxi 2013; 14(1): 39–41

Úvod

Hyperkinetické poruchy/ADHD patří do heterogenní skupiny neurovývojových poruch, jejichž společným základem je časné postižení nezralého mozku, s následným abnormním vývojem neuronálních sítí, narušením neurotransmise a postižením dalšího vývoje. V jejich etiopatogenezi má významnou roli genetický podklad, často společně s různými prenatálními, perinatálními i postnatálními inzulty.

K typickým znakům neurovývojových poruch patří vysoká komorbidita.

Epidemiologické údaje o procentuálním zastoupení jednotlivých komorbidních poruch u ADHD se v literatuře podstatně neliší. Jako nejčastější komorbidní porucha je uváděna přibližně u 40 % dětí s ADHD porucha opozičního vzdoru, asi u 14 % poruchy chování, u 11 % tiky a asi u 38 % poruchy v oblasti emotivity. Jedná se především o různé typy úzkostných poruch, které se v dětském věku vyskytují až u 35 % případů ADHD. Vysoká prevalence úzkosti pravděpodobně souvisí s genetickou dispozicí a narušenou emoční regulací u ADHD.

Neurobiologické faktory

Zobrazovací metody mozku nacházejí u ADHD strukturální a funkční abnormality v kortiko-striato-talamo-kortikálním okruhu, který je oblastí, jejíž narušení je spojeno s různými typy kognitivně-behaviorální dysfunkce a neuropsychologickými deficity. Shaw popisuje u ADHD zpomalený vývojový proces maturace kortikální

vrstvy, predominantně v prefrontálních regionech, bilaterálně v premotorické oblasti, s propagací do předního cingula orbitofrontálního kortexu a pravého frontálního gyru (1).

Typická symptomatologie ADHD (hyperaktivita, porucha pozornosti a impulzivita) je spojována především s polymorfismy genů podílejících se na dopaminergních transmisích a s geny ovlivňujícími neurovývojový proces mozku. Z velkého množství v současnosti testovaných kandidátních genů je nejvíce pozornosti věnováno genům pro dopaminový transporter (DAT), dopaminové receptory DRD4, DRD2, dále pak DRD3, DRD5 a některé geny noradrenergního systému (2). Novější molekulárně-genetické studie zaměřují pozornost také na dysfunkční varianty DNA genů serotoninového systému, které mohou hypoteticky souviset s narušením emoční a behaviorální regulace u ADHD, případně disponovat tyto jedince výskytu anxiety (3).

Psychosociální faktory

Na druhé straně ankxieta u jedinců s ADHD může být také výsledkem jejich snížené schopnosti fungovat v běžném životě, protože sociální a kognitivní limitace spojené s ADHD mohou být spouštěčem strachu a fobických reakcí. Děti s ADHD zažívají méně často pocit úspěchu než ostatní, bývají také více trestány a zahrnovány výčitkami. Je pravděpodobné, že část úzkostných a depresivních příznaků vzniká jako reakce na různé druhy frustrace (studijní neúspěchy, problémy v meziosobních vztazích, represe...),

které jsou přímým důsledkem psychopatologie základní poruchy.

Klinický obraz úzkosti u ADHD

Diagnostika úzkostných poruch u dětí s ADHD (včetně ostatních komorbidit) není jednoduchá, protože výsledný klinický obraz může být atypický a proměnlivý v různých fázích vývoje. Zejména první vyšetření, včetně volby vhodné terapie, by měl provádět dětský psychiatr.

Symptomy dětské úzkosti se mohou manifestovat v oblasti psychické, vegetativní i „somatické“. K nejčastějším klinickým projevům úzkosti u dětí patří:

- Nepřiměřené obavy nebo strach z běžných situací
- Chronické pocity úzkosti z nejasných příčin
- Potíže se soustředěním
- Vyhýbání se škole nebo společenským aktivitám
- Problémy usnout nebo noční probouzení
- Strach spát o samotě
- Strach opustit domov a pečující osoby
- Nepřiměřená „tréma“ při činnostech a výkonech před ostatními lidmi
- Podrážděnost, napětí
- Strach z ostatních lidí, především cizích osob
- Časté bolesti hlavy, břicha, nauzea, nedostatek dechu
- Červenání, pocení, třes a zrychlený tep

Specifické kombinace symptomů tvoří klinický obraz jednotlivých úzkostných po-

ruch. Jejich výskyt do značné míry souvisí s věkem dítěte; u velmi malých dětí se úzkost většinou manifestuje jako jednoduché fobie nebo separační anxieta, generalizovaná úzkostná porucha se obvykle objeví až během školního věku, u adolescentů jsou nejčastěji diagnostikovány panická porucha, agorafobie a sociální fobie.

Separáční úzkostná porucha v dětství se projevuje u dítěte nepřiměřenou, iracionální úzkostí při separaci od emočně významné, pečující osoby (nejčastěji matky). Odloučení je obvykle provázeno bouřlivými emočními reakcemi dítěte a katastrofickými obavami. **Fobická úzkostná porucha v dětství** se projevuje iracionálním, nepřekonatelným strachem z konkrétních objektů, subjektů (zvířat a lidí) a situací. Klinicky abnormální, vývojově nepřiměřená úzkost je hlavním kritériem fobické úzkostné poruchy v dětství.

U dětí se separačními problémy a fobickými reakcemi se může vyskytnout „školní fobie“, kritické období bývá obvykle v první třídě a pak mezi 9.–11. rokem. Dítě anticipuje nepříznivé situace ve škole a bojí se opustit osobu, na kterou je emočně vázáno. Často i vazba dospělé osoby na dítě bývá abnormální. Objevují se bolesti břicha, hlavy, ranní zvracení, poruchy sebehodnocení, relativní sociální izolace v kolektivu vrstevníků. Typicky se příznaky zhoršují po víkendech nebo po prázdninách, při nutnosti obnovení školní docházky. Terapeuticky nejdůležitější je rychlé zařazení dítěte do školního prostředí. **Sociální úzkostná porucha v dětství** se projevuje snahou vyhýbat se sociálním kontaktům, zejména cizím lidem, strachem ze selhání, ztrapnění. Společensky náročné situace, ve kterých je dítě pozorováno nebo má podat nějaký výkon, jsou často provázeny řadou neurovegetativních příznaků (pocení, dyspnoe, bolesti hlavy, břicha, zvracení atd.).

Generalizovaná úzkostná porucha je charakterizována trvalou, bezdůvodnou úzkostí, obavami z průběhu všedního dne, z nedostatečných vlastních schopností, z nevýznamných tělesných obtíží. Projevuje se podrážděností, motorickým napětím, neklidem, neurovegetativní labilitou, potíže se soustředěním. **Panická porucha** se výjimečně může objevit již před 10. rokem, ale vrchol je obvykle až u adolescence, kolem 15.–19. roku, v souvislosti se sexuální maturací. U dívek je častější než u chlapců. Projevuje se opakovanými, nepredikovatelnými atakami masivní úzkosti, strachem ze smrti, zbláznění, infarktu. Mezi atakami není hladina úzkosti nápadněji zvýšená.

Podrobný přehled klinických projevů a neuropsychologie dětských úzkostných poruch publikovala v našem tisku Malá (4).

Vysoká komorbidita ADHD s úzkostnými poruchami je z klinického pohledu zvláštní, vzhledem k tomu, že s úzkostnými poruchami jsou spojeny především tzv. internalizované symptomy (v oblasti emotivity, vlastních pocitů), které přinášejí subjektivní problémy danému jedinci, zatímco s ADHD naopak externalizované symptomy (hyperaktivita, desinhibované chování, impulzivita), které způsobují více problémů spíše učitelům a pečovateli než postiženým osobám samotným.

Beck et al. (5) upozorňují, že podle některých názorů komorbidní anxieta u ADHD může částečně tlumit impulzivitu, a proto se v těchto případech méně výrazně u dětí projevuje nebrzděné, hyperaktivní chování. Méně nápadný klinický obraz může znamenat riziko, že děti s ADHD a komorbidní anxiétou jsou diagnostikovány později než děti bez anxiety. Někteří autoři se domnívají, že ADHD s komorbidní anxiétou je separátní subtyp ADHD, s patologií odlišnou od ostatních subtypů.

S výjimkou částečně tlumené impulzivity (podle některých autorů) studie nepotvrzují protektivní vliv úzkosti na tlumení ostatních symptomů ADHD, naopak obsahují řadu důkazů, že anxieta může zhoršovat narušené kognitivní schopnosti a chování těchto dětí: schopnost inhibice, kognitivní flexibilitu a emoční kontrolu (6), pracovní paměť (5), horší sociální fungování (7), přinášet více problémů s pozorností a strachem ze školy (8) a více problémů se spánkem (9).

Léčba

Doporučené postupy farmakologické léčby hyperkinetické poruchy/ADHD, publikované v současném odborném tisku, se shodují v tom, že k nejúčinnějším preparátům patří látky, které ovlivňují dopaminový nebo noradrenalinový systém. K prvním krokům léčby patří oficiálně schválené preparáty, což jsou stimulancia na bázi metylfenidátu nebo amfetaminu, a z nestimulačních látek atomoxetin (10). U nonrespondentů je možné použít v dalších krocích léčby (off label) vybrané preparáty ze skupiny antidepresiv, alfa 2 agonistů nebo atypických antipsychotik. Volba zejména z těchto alternativních léků patří do rukou zkušeného pedopsychiatra.

O vhodnosti použití stimulancií u dětí s ADHD a komorbidní úzkostí je často diskutováno a existují kontraverzní názory, zda je v těchto případech léčba dostatečně účinná a zda stimulancia nezhoršují úzkostné symptomy. Podle

některých studií je u dětí s ADHD a komorbidní úzkostí nebo depresí léčba stimulačními látkami méně úspěšná než u dětí bez těchto komorbidních poruch, jiné studie tyto údaje nepotvrzují. Například Garcia et al. (11) v naturalistické studii u dětí a adolescentů a komorbidními poruchami po 1 měsíci léčby nezjistili signifikantní rozdíly v efektu metylfenidátu, zlepšení bylo přítomno u ADHD bez komorbidity i u ADHD s komorbidní anxiétou.

V řadě nedávných studií byl však popsán u ADHD s komorbidní anxiétou nižší efekt metylfenidátu, vyšší incidence nežádoucích účinků a menší kognitivní zlepšení. Goes et al. (12) upozorňují, že se nejedná pouze o „sníženou reakci“, jak uvádějí některé studie, ale významné zhoršení pozornosti. Autoři předpokládají, že děti s komorbidní anxiétou reprezentují klinicky odlišnou populaci, u které by neměl být používán metylfenidát.

Rovněž Blouin et al. (13) vyvozují, že komorbidní anxieta u ADHD může být prediktivním faktorem nižšího efektu metylfenidátu v kognitivní oblasti. Coffei et al. (14) zjistili, že pacienti s ADHD a vícečetnými komorbiditami (anxieta, deprese, tiky) po léčbě stimulancií mají výraznější nežádoucí účinky, zejména nechutenství a poruchy spánku, a lépe reagují na atomoxetin.

Atomoxetin u dětí s ADHD a komorbidní úzkostí

Význam sporného tématu se snížil po zavedení atomoxetinu (f.o. Strattera), prvního nestimulačního preparátu pro léčbu ADHD, do klinické praxe. Atomoxetin je vysoce selektivní silný inhibitor presynaptického transportéru pro noradrenalin, bez přímého ovlivnění transportéru pro vychytávání serotoninu nebo dopaminu. Atomoxetin má kontinuální efekt 24 hodin, dokáže tlumit příznaky ADHD ve večerních hodinách, ve kterých se již neuplatňuje účinek stimulancií, a jeho efekt přetrvává do rána dalšího dne. Signifikantní pokles skóre symptomů ADHD je patrný již na konci 1. týdne podávání, avšak (na rozdíl od stimulancií), plný efekt atomoxetinu se dostavuje až mezi 4. a 6. týdnem léčby. Atomoxetin by měl být nasazován odborníkem na ADHD, který preparát postupně titruje k optimální, udržovací dávce, v závislosti na hmotnosti dítěte.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky atomoxetinu patří bolesti břicha, zvracení, snížená chuť k jídlu; tyto účinky jsou obvykle přechodné. Ke kontraindikacím patří glaukom a současná léčba inhibitory monoaminoxidázy (IMAO). Opatrnost je doporučena u hepatopatie a epi-

lepsi. Stejně jako při léčbě metylfenidátem, před léčbou je doporučeno pečlivé zhodnocení kardiovaskulárního stavu, včetně hodnot krevního tlaku a srdeční frekvence, které by mělo být opakováno během léčby a při každé úpravě dávky, každých 6 měsíců.

Lékaři by měli zvážit vyšetření EKG u pacientů s údaji o výskytu srdečního selhání v rodině, kteří pravidelně provádějí namáhavá cvičení nebo mají kongenitální abnormality (19).

V současné době je atomoxetin považován za lék první volby zejména v případech ADHD s některými komorbidními poruchami, u kterých je efekt metylfenidátu nejistý nebo může symptomatologii zhoršit: s anxiétou, tikovými poruchami, Tourettovým syndromem, agresivitou, závislostmi nebo s poruchami autistického a schizofrenního okruhu (10).

Absence dopaminergní akce v podkorových strukturách (na rozdíl od stimulancií) zřejmě podmiňuje, že terapie atomoxetinem nepůsobí psychostimulačně a nepodporuje vznik syndromu závislosti ani tiků (15). Ve srovnání s metylfenidátem méně oddaluje nástup spánku (16).

V randomizované, dvojité slepé, kontrolované studii s placebem (17) u 176 dětí s ADHD a komorbidními úzkostnými poruchami ve věku 8–17 let v průběhu 12týdenní léčby atomoxetin významně redukoval symptomy ADHD a současně příznivě ovlivnil i komorbidní úzkostnou symptomatologii. Byl patrný signifikantní efekt na symptomy ADHD ($p < 0,001$) a střední efekt na symptomy anxiety ($p = 0,01$). Léčba byla dobře tolerovaná, nejčastějším nežádoucím účinkem bylo nechutenství. V diskuzi autoři hypoteticky zvažují, zda ADHD s komorbidní úzkostí není subtyp se specifickou etiologií, který reaguje preferenčně na noradrenergní látky.

Atomoxetin byl také účinný u dospělých s ADHD a komorbidní sociální úzkostnou poruchou (18) a jako adjunktivní léčba u dospělých s ADHD a generalizovanou úzkostnou poruchou.

Psychoterapie

Léčba ADHD, včetně komorbidních úzkostných poruch, by neměla být omezena pouze na farmakologickou intervenci, ale měly by být současně použity také psychoterapeutické me-

tody odborně proškoleným dětským psychiatrem. Především kognitivně-behaviorální terapie (KBT) může být úspěšně použita u obou typů poruch. KBT se zaměřuje na pozorovatelné, konkrétní a jasně vymezené chování dítěte, na zvládnutí konkrétních problémů a dosažení dohodnutých cílů. Terapeut je zpočátku více aktivní, postupně pak přenáší odpovědnost také na pacienta. V rámci KBT byla vytvořena celá řada terapeutických technik, které lze použít u dětí. Současně by měla být v rámci rodinné terapie poskytována pomoc a poradenství celé rodině, protože dysfunkční chování dítěte většinou negativně zasahuje do celkové rodinné interakce. Rekonstrukce rodinných vazeb a komunikačních vzorců může napomoci k pozitivnímu vývoji dětí a celé rodiny.

Závěr

Výsledky nedávných klinických studií ukazují, že komorbidní výskyt úzkostných poruch u dětí s ADHD může prohloubit jejich deficit v kognitivní oblasti a negativně ovlivnit jejich dysfunkční chování, zejména v sociální, interpersonální oblasti. Děti s ADHD by měly být závčas monitorovány na symptomy anxiety. Léčba ADHD s komorbidními poruchami patří do rukou dětského psychiatra, který může, jako součást komplexní léčby, zvolit také vhodnou farmakoterapii. Atomoxetin je v současných vodítkách léčby ADHD doporučován jako optimální volba u jedinců s výskytem komorbidní anxiety, tikových poruch nebo současnou závislostí na návykových látkách.

Podpořeno projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 6526 9705 (FN Brno)

Literatura

1. Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, et al. Typically Developing Children With Symptoms of Hyperactivity and Impulsivity: Support for a Dimens Cortical Development in ional View of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 143–151.
2. Drtílková I, Šerý O, Theiner P, et al. Clinical and molecular – genetic markers of ADHD in children. *Neuroendocrinology Letters* 2008; 29(3): 320–327.
3. Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 312–319.
4. Malá E. Úzkostné poruchy v dětství. *Čes a Slov Psychiatry* 2011; 107(2): 99–105.

5. Sørensen L, Kerstin J, Plessen J. Is Behavioral Regulation in Children With ADHD Aggravated by Comorbid Anxiety Disorder? *Journal of Attention Disorders* 2011; 15(1): 56–66.
6. Beck D, Schatz A, Rostain L. ADHD With Comorbid Anxiety A Review of the Current Literature *Journal of Attention Disorders* 2006; 10(2): 141–149.
7. Mikami A, Ransone M. Influence of Anxiety on the Social Functioning of Children With and Without ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2011; 15(6): 473–484.
8. Bowen R, Chavira DA, Bailey K, et al. Nature of anxiety comorbid with attention deficit hyperactivity disorder in children from a pediatric primary care setting. *Psychiatry Res* 2008; 15(1–3): 201–209.
9. Mayes S, Calhoun S, Bixler P. ADHD Subtypes and Comorbid Anxiety, Depression, and Oppositional-Defiant Disorder: Differences in Sleep Problems. *Oxford Journals Medicine Journal of Pediatric Psychology* 2008; 34 (3): 328–337.
10. Drtílková I, Hrdlička M, Paclt I. Farmakoterapie hyperkinetické poruchy In: Raboch J, et al. *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*, 2007: 1–9.
11. Garcia SP, Guimarães J, Zampieri JF, et al. Response to methylphenidate in children and adolescents with ADHD: does comorbid anxiety disorders matters? *J Neural Transm.* 2009; 116(5): 631–636.
12. Goes H. Differential Stimulant Response on Attention in Children With Comorbid Anxiety and Oppositional Defiant Disorder. *J Child Neurol* 2007; 22: 538–542.
13. Blouin B, Maddeaux C, Firestone SJ, et al. Predicting response of ADHD symptoms to methylphenidate treatment based on comorbid anxiety. *J Atten Disord.* 2010; 13(4): 414–419.
14. Coffey B, Kelsey D, Feldman P, et al. Atomoxetine treatment in children with ADHD and comorbid tic disorders. Presented at: American Psychiatric Association Annual Scientific meeting: New York, May 1–6, 2004.
15. Graham J, Banaschewski T. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 17–37.
16. Allen AJ. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005; 65(12): 1941–1949.
17. Sangal RB, Owens J, Allen AJ, et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Slep* 2006; 29(12): 1573–1585.
18. Geller D, Donnelly C, Lopez F, Rubin R. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(9): 1119–1127.
19. Adler LA, Liebowitz M, Kronenberg W, et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2009; 26(3): 212–221.

Článek doručen redakci: 11. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2012

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.
Psychiatrická klinika FN Brno
a LF Masarykovy univerzity v Brně
Jihlavská 20, 625 00 Brno
idrtilkova@fnbrno.cz

