

Artur Wiśniewski

Received: 20.12.2019

Accepted: 17.01.2020

Published: 30.04.2020

## Zastosowanie atomoksetyny w farmakoterapii zespołu hiperkinetycznego

### Atomoxetine in the pharmacotherapy of hyperkinetic syndrome

Środowiskowe Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży – Warszawa Bielany, Ezra UKSW Sp. z o.o., Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Artur Wiśniewski, Środowiskowe Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży – Warszawa Bielany, ul. Daniłowskiego 31, 01-833 Warszawa

#### Streszczenie

Atomoksetyna jest stosunkowo nowym lekiem zarejestrowanym do leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (nazywanego w klasyfikacji ICD-10 zespołem hiperkinetycznym) u dzieci, młodzieży i dorosłych. Jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Nie należy do substancji psychostymulujących, dzięki czemu sprawdza się szczególnie w sytuacjach klinicznych związanych z ryzykiem uzależnienia, a także u pacjentów, którzy doświadczają poważnych objawów ubocznych po psychostymulantach w postaci labilności emocjonalnej czy tików, oraz u osób, które nie zgadzają się na stosowanie psychostymulantów. Jej cennym walorem jest skuteczność u osób z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi i zaburzeniami współistniejącymi: czynnym uzależnieniem od substancji psychoaktywnych, zaburzeniami lękowymi i tikami. Lek ma uznane miejsce w międzynarodowych standardach leczenia zespołu hiperkinetycznego, w licznych badaniach dowiedziono jego skuteczności. W pracy przedstawiono charakterystykę leku, wskazania do jego stosowania i przeciwwskazania, najczęstsze objawy niepożądane oraz środki ostrożności, dokonano również przeglądu prac na temat jego skuteczności w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, również w porównaniu z innymi najczęściej stosowanymi lekami w tym wskazaniu. Omówiono zalety i wady oraz miejsce atomoksetyny w standardach leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, jej przewagę nad innymi metodami leczenia i ograniczenia w stosowaniu. Omówiono również praktyczne informacje związane z włączaniem i dawkowaniem leku oraz szczególnymi sytuacjami klinicznymi.

**Słowa kluczowe:** zespół hiperkinetyczny, ADHD, farmakoterapia, atomoksetyna

#### Abstract

Atomoxetine is a relatively new medication used in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (hyperkinetic disorder in the ICD-10 classification) in children, adolescents and adults. The drug is a selective noradrenaline reuptake inhibitor. Since atomoxetine does not belong to psychostimulants, it is particularly useful in clinical situations associated with the risk of dependence as well as in patients experiencing severe psychostimulant-induced adverse reactions, such as emotional lability or tics, and those refusing psychostimulant therapy. Importantly, it is effective in patients with attention deficit hyperactivity disorder and coexisting conditions, such as active psychoactive substance dependence, anxiety disorders and tics. The drug has a recognised position in the international standards for the treatment of hyperkinetic syndrome, with multiple studies supporting its efficacy. The paper presents a characteristics of the drug, indications and contraindications for its use, the most common adverse reactions and precautions as well as a literature review on its efficacy in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder, including comparison with other drugs most commonly used in this indication. Benefits and risks associated with the use of atomoxetine as well as its place in the treatment standards for attention deficit hyperactivity disorder, advantage over other methods of treatment, and restrictions on its use were also discussed. The paper further discusses practical considerations associated with inclusion and dosing of the drug as well as with specific clinical situations.

**Keywords:** hyperkinetic disorder, ADHD, pharmacotherapy, atomoxetine

## WSTĘP

Zespół hiperkinetyczny, nazywany również zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) (American Psychiatric Association, 2013) jest jednym z najczęstszych zaburzeń neurorozwojowych w wieku dziecięcym. Nieleczony może doprowadzić do znacznych zaburzeń funkcjonowania szkolnego dzieci i młodzieży, pogorszenia osiągnięć akademickich oraz pogorszenia samooceny i zaburzeń w obszarze funkcjonowania społecznego (Pliszka; AACAP Work Group on Quality Issues, 2007).

W leczeniu zespołu hiperkinetycznego/ADHD zalecane jest stosowanie zarówno metod nefarmakologicznych, jak i farmakoterapii. Leczenie farmakologiczne w zespole hiperkinetycznym ma potwierdzoną wysoką skuteczność, a przesłanki do jego stosowania są związane z mechanizmem działania leków, polegającym na modyfikacji funkcjonowania struktur, głównie dopaminergicznych i noradrenergicznych, w specyficznych rejonach mózgowia, odpowiadających za procesy uwagi i hamowania.

Ponieważ zaburzenia hiperkinetyczne są zaliczane do tzw. zaburzeń neurorozwojowych, a za poszczególne grupy kluczowych objawów zespołu hiperkinetycznego – czyli deficyty koncentracji, nadmierną ruchliwość i nadmierną impulsywność – są odpowiedzialne specyficzne rejony kory przedczołowej, farmakoterapia może przynieść istotne korzyści w ograniczeniu nasilenia objawów wynikających z zaburzenia. Uważa się, że **zaburzenia selektywności uwagi** wiążą się z nieefektywnym przetwarzaniem bodźców w przednim zakręcie kory przedczołowej (*anterior cingulate cortex*, ACC), a zaburzenia polegające na trudności w **podtrzymywaniu uwagi i rozwiązywaniu problemów** są wynikiem nieprawidłowości w przetwarzaniu informacji w grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (*dorsolateral prefrontal cortex*, DLPFC). Część kory ruchowej – przedczołowa kora ruchowa – jest odpowiedzialna za **objawy nadmiernej ruchliwości** w ADHD, a nieprawidłowe funkcjonowanie kory oczodołowo-czołowej może odpowiadać za **nadmierną impulsywność** osób z diagnozą zespołu hiperkinetycznego (Stall, 2010).

W leczeniu farmakologicznym zespołu hiperkinetycznego ugruntowaną pozycję mają **leki psychostymulujące** (w tym przede wszystkim metylofenidat) i **niepsychostymulujące** (głównie atomoksetyna). Na świecie zarejestrowane są, poza metylofenidatem, również inne substancje psychostymulujące, w tym deksamfetamina, mieszaniny soli amfetaminowych, deksmetylofenidat, lisdeksamfetamina (w chwili powstawania niniejszego artykułu zarejestrowany, ale w Polsce jeszcze niedostępny w sprzedaży w aptekach), oraz niepsychostymulujące: guanfacyna i klonidyna. Dodatkowo, w ramach eksperymentu leczniczego, czasami są stosowane również inne leki, niezarejestrowane formalnie do leczenia zespołu hiperkinetycznego/ADHD. W Polsce tylko metylofenidat

i atomoksetyna są obecnie dostępne w sprzedaży do leczenia ADHD i posiadają oficjalną rejestrację do stosowania w tym wskazaniu.

## ATOMOKSETYNA – CHARAKTERYSTYKA LEKU

Atomoksetyna jest stosunkowo nowym lekiem. Po raz pierwszy została zarejestrowana przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) do leczenia ADHD u dzieci w 2002 roku, a w Europie najpierw w Wielkiej Brytanii w 2003 roku, następnie w kolejnych latach w innych krajach (Vaughan *et al.*, 2009). Była pierwszym lekiem niepsychostymulującym zarejestrowanym do leczenia ADHD.

Mechanizm działania atomoksetyny polega na jej bezpośrednim wpływie na układ noradrenergiczny oraz pośrednim na układ dopaminergiczny. Atomoksetyna jest wysoce selektywnym, silnym inhibitorem presynaptycznego nośnika noradrenaliny. Zwiększa przekazywanie noradrenergiczne i dopaminergiczne głównie w okolicach przedczołowych, wykazuje minimalne powinowactwo do innych receptorów noradrenergicznych lub innych nośników neuroprzekazników czy ich receptorów.

## SKUTECZNOŚĆ W TERAPII, MIEJSCE W STANDARDACH LECZENIA

Metaanalizy porównawcze wykazały, że skuteczność działania atomoksetyny jest większa niż placebo (Schwartz i Correll, 2014) i porównywalna (choć w części badań nieco niższa) ze skutecznością metylofenidatu (Garnock-Jones i Keating, 2009). W jednej z najnowszych metaanaliz na podstawie wszystkich dostępnych badań randomizowanych zbadano bezpieczeństwo i tolerancję stosowania atomoksetyny w porównaniu z placebo w leczeniu ADHD (Schwartz i Correll, 2014). U 3928 zrandomizowanych dzieci i młodzieży atomoksetyna wykazała wyższą skuteczność w porównaniu z placebo w pierwotnych i kluczowych wtórnych parametrach oceny końcowej, zwykle była dobrze tolerowana. Jednak w pewnej podgrupie pacjentów nadal obserwowano znaczące nasilenie objawów ADHD. Wykazano, że atomoksetyna jest stosunkowo bezpieczna, ale pewne obawy dotyczące jej psychiatrycznego profilu działań niepożądanych powinny skłaniać do większej ostrożności przy monitorowaniu leczenia. Wyniki powyższej metaanalizy sugerują, że w porównaniu z lekami pierwszego rzutu w terapii ADHD (psychostymulantami) atomoksetyna ma podobny profil działań niepożądanych, do których należą m.in. objawy (łagodne do umiarkowanych) ze strony przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego, utrata apetytu i bezsenność, ponadto zarówno atomoksetyna, jak i psychostymulanty mogą niezbyt często wywoływać dysforyę, drażliwość, ciężką labilność nastroju lub halucynacje, wydają się przy tym bezpieczne dla układu sercowo-naczyniowego.

Atomoksetyna nie ma związku z indukcją tików lub nadużywaniem substancji, co w przypadku stymulantów może budzić obawy (Schwartz i Correll, 2014).

## PRAKTYCZNE INFORMACJE KLINICZNE

Atomoksetynę można stosować raz na dobę, zwykle rano, niezależnie od posiłku. U dzieci i młodzieży dawka jest zależna od masy ciała. Początkowa wynosi 0,5 mg/kg m.c./dobę. Dawka powinna być stopniowo zwiększana, w odstępach tygodniowych, do 1,2 mg/kg m.c./dobę. Dawka maksymalna wynosi 1,4 mg/kg m.c./dobę. U dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 70 kg i u dorosłych zaczynamy leczenie od dawki 40 mg raz na dobę, zwiększanej stopniowo do 80 mg/dobę, maksymalnie do 100 mg/dobę. W badaniach klinicznych nie wykazano większej skuteczności wyższych dawek atomoksetyny, w związku z tym nie należy stosować u dzieci dawek większych niż 1,4 mg/kg m.c./dobę, a u osób o masie ciała powyżej 70 kg i dorosłych dawek powyżej 100 mg/dobę. Efekty leczenia ujawniają się po mniej więcej 2 tygodniach od zastosowania pełnej dawki, ale oceniać je warto po upływie około 4 tygodni od włączenia pełnej dawki. Niektóre doniesienia wskazują na możliwy jeszcze bardziej odroczony efekt działania leku, nawet do 24 tygodni od rozpoczęcia terapii (Clemow i Bushe, 2015).

Atomoksetyna jest zarejestrowana do leczenia dzieci powyżej 6 lat, młodzieży i dorosłych. Nieliczne badania nie wykazały istotnej skuteczności leku u dzieci poniżej 6. roku życia. Jedno z pierwszych randomizowanych kontrolowanych badań atomoksetyny u dzieci w wieku 5 lat zostało przeprowadzone przez Kratochvila i wsp. (2011). Wyniki wskazują, że na podstawie raportów rodziców i nauczycieli atomoksetyna była ogólnie dobrze tolerowana i zmniejszała podstawowe objawy ADHD u dzieci. Polepszenie wyników w skali ADHD Rating Scale-IV niekoniecznie przełożyło się jednak na ogólną poprawę kliniczną i funkcjonalną, co wykazano na podstawie skali ogólnego wrażenia klinicznego mierzącej nasilenie objawów (Clinical Global Impression – Severity scale, CGI-S) i skali ogólnego wrażenia klinicznego oceniającej poprawę (Clinical Global Impression – Improvement scale, CGI-I). Pomimo korzyści w grupie leczonych atomoksetyną objawy utrzymujące się pod koniec badania nadal powodowały średnie do znacznego upośledzenie funkcjonowania (Kratochvil *et al.*, 2011). Wytyczne brytyjskie leczenia ADHD rekomendują jednak stosowanie zarówno leków psychostymulujących, jak i atomoksetyny oraz guanfacyny już od 5. roku życia (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Szczegóły na temat dawkowania przedstawiono w tab. 1.

Najczęściej obserwowane objawy uboczne po zastosowaniu leczenia to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, spadek apetytu, senność, drażliwość, tachykardia. Cheng i wsp. (2007) w swojej metaanalizie zebrali dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności atomoksetyny w porównaniu z placebo, podając je w wartościach NNH (*number-needed-to-harm*)

Dzieci i młodzież o masie ciała do 70 kg	Dawka inicjująca (0,5 mg/kg m.c./dobę)	Dawka podtrzymująca (1,2 mg/kg m.c./dobę)	Maksymalna dawka dobową (1,4 mg/kg m.c./dobę)
20 kg	10 mg	24 mg	28 mg
22 kg	11 mg	26,4 mg	30,8 mg
24 kg	12 mg	28,8 mg	33,6 mg
26 kg	13 mg	31,2 mg	36,4 mg
28 kg	14 mg	33,6 mg	39,2 mg
30 kg	15 mg	36 mg	42 mg
32 kg	16 mg	38,4 mg	44,8 mg
34 kg	17 mg	40,8 mg	47,6 mg
36 kg	18 mg	43,2 mg	50,4 mg
38 kg	19 mg	45,6 mg	53,2 mg
40 kg	20 mg	48 mg	56 mg
42 kg	21 mg	50,4 mg	58,8 mg
44 kg	22 mg	52,8 mg	61,6 mg
46 kg	23 mg	54 mg	64,4 mg
48 kg	24 mg	55,2 mg	67,2 mg
50 kg	25 mg	60 mg	70 mg
52 kg	26 mg	62,4 mg	72,8 mg
54 kg	27 mg	64,8 mg	75,6 mg
56 kg	28 mg	67,2 mg	78,4 mg
58 kg	29 mg	69,6 mg	81,2 mg
60 kg	30 mg	72 mg	84 mg
62 kg	21mg	74,4 mg	86,8 g
64 kg	32 mg	76,8 mg	89,6 mg
66 kg	33 mg	79,2 mg	92,4 mg
68 kg	34 mg	81,8 mg	95,2 mg
Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 70 kg	Dawka inicjująca	Dawka podtrzymująca	Maksymalna dawka dobową – 100 mg
70 kg i powyżej	40 mg	80–100 mg	100 mg
Dorośli	Dawka inicjująca	Dawka podtrzymująca	Maksymalna dawka dobową – 100 mg
	40 mg	80–100 mg	100 mg

Tab. 1. Dawkowanie atomoksetyny

i NNT (*number-needed-to-treat*). Wykazali, że atomoksetyna powoduje zmniejszenie apetytu (NNH = 9), zwiększenie senności (NNH = 19), bóle brzucha (NNH = 23). Objawy te są najczęściej przejściowe i nie wymagają całkowitego odstawienia leku. W celu ich zminimalizowania zaleca się rozpoczęcie leczenia od niższych dawek i wolniejsze dochodzenie do dawki docelowej.

Zarówno psychostymulanty, jak i atomoksetyna powodują zwiększenie ciśnienia krwi i tętna. Zaobserwowano wzrost ciśnienia krwi w przypadku atomoksetyny, ze znormalizowaną średnią różnicą (*standardised mean difference, SMD*) wynoszącą 0,27 [95% *confidence interval (CI)* 0,19–0,35] mm Hg w rozkurczu i 0,15 (95% *CI* 0,06–0,23) mm Hg w skurczu (Schwartz i Correll, 2014). Wzrost powyżej 95. percentyla wystąpił u 6,8% pacjentów (wartości skurczowych) i 2,8% (wartości rozkurczowych) leczonych atomoksetyną w porównaniu z odpowiednio 3% i 0,5% pacjentów leczonych placebo (Wernicke *et al.*, 2003).

W związku z częściowym metabolizmem atomoksetyny przez cytochrom CYP2D6 należy zwrócić uwagę na możliwe interakcje lekowe. Wśród leków stosowanych w psychiatrii szczególne znaczenie mają interakcje z fluoksetyną i paroksetyną, gdyż mogą one powodować znaczne zwiększenie stężenia leku we krwi. Wykazano, że jednoczesne podawanie fluoksetyny i paroksetyny podwyższa średnie maksymalne stężenie atomoksetyny w osoczu. Wzrost obserwowany w przypadku jednoczesnego stosowania fluoksetyny [średnio 1176,7 ng/ml, odchylenie standardowe (*standard deviation, SD*) 565,0 ng/ml] był prawie trzykrotnie większy niż w przypadku samej atomoksetyny (średnio 351,0 ng/ml, *SD* 369,4 ng/ml) (Kratovichil *et al.*, 2005). Atomoksetyna była stosowana sama lub w połączeniu z fluoksetyną do leczenia ADHD z towarzyszącymi objawami depresyjnymi lub lękowymi. Podobny wzrost wykazano w przypadku jednoczesnego stosowania paroksetyny, wówczas maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wzrosło około 3,5-krotnie (Belle *et al.*, 2002). Było to spowodowane przez wpływ silnego hamowania CYP2D6 przez paroksetynę na farmakokinetykę atomoksetyny. Szczegółowe dane dotyczące badań, w których łączono atomoksetynę z innymi lekami, przedstawia metaanaliza Schoretsanitisa i wsp. (2019).

Łączenie atomoksetyny z lekami psychostymulującymi teoretycznie jest możliwe. Pojedyncze badania na małej grupie pacjentów wykazały użyteczność takiej strategii (Ozbaran *et al.*, 2015; Treuer *et al.*, 2013). Nie stwierdzono istotnych interakcji pomiędzy stosowanymi jednocześnie metylofenidatem i atomoksetyną. Wykazano niewielki korzystny efekt u pacjentów, którzy przy stosowaniu monoterapii nie osiągnęli wystarczającej poprawy. Ze względu na brak wystarczającej liczby badań nie jest to postępowanie zalecane w żadnych międzynarodowych wytycznych leczenia. W celu optymalizacji terapii zaleca się raczej dostosowanie dawki, dołączenie oddziaływań behawioralnych, weryfikację diagnozy lub dołączenie leczenia współistniejących zaburzeń.

Inne, dość istotne interakcje związane są ze stosowaniem leków mających wpływ na noradrenalinę. Należą do nich leki przeciwdepresyjne, takie jak imipramina, wenlafaksyna i mirtazapina, oraz leki obkurczające naczynia krwionośne, takie jak pseudoefedryna czy fenylefryna, stosowane głównie w preparatach OTC „na przeziębienie”, ze względu na możliwe działanie addycyjne lub synergistyczne. Z uwagi na ryzyko spowodowania tachykardii należy ostrożnie monitorować objawy ze strony układu krążenia w przypadku stosowania leków działających agonistycznie na receptor  $\beta_2$  – przede wszystkim salbutamolu. Tradycyjnie nie należy również łączyć atomoksetyny z inhibitorami monoamino-oksydazy (MAO).

Ze względu na zmniejszenie apetytu atomoksetyna może prowadzić do obniżenia masy ciała i wtórnie do upośledzenia wzrastania. W jednej z obszerniejszych metaanaliz dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania atomoksetyny, w której uwzględniono 7 podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo i 6 badań otwartych, stwierdzono, że wzrost i masa ciała po 24 miesiącach były odpowiednio o 2,5 cm i 2,7 kg niższe niż wartości oczekiwane (Kratovichil *et al.*, 2006), jednakże u tych, którzy otrzymywali długotrwałe leczenie przez okres do 5 lat, nie zaobserwowano długoterminowego wpływu na wzrost oprócz podgrupy z nadwagą (Spencer *et al.*, 2007).

Jedną z największych i najnowszych metaanaliz dotyczących bezpieczeństwa stosowania atomoksetyny przedstawiono w opublikowanym w 2016 roku artykule Reed i wsp. (2016). Przeanalizowano w niej 70 prac, z okresu ponad dekady badań nad atomoksetyną, które dotyczyły co najmniej jednego z 7 problemów związanych z bezpieczeństwem (samobójstwa, agresji/wrogości, psychozy/manii, drgawek, skutków dla wątroby, wpływu na układ krążenia, wzrostu i rozwoju) u pacjentów z deficytem uwagi/zespołem nadpobudliwości (ADHD) w wieku 6–18 lat. Na podstawie opublikowanych wyników stwierdzono, że samobójstwo, agresja/wrogość, psychoza, drgawki, uszkodzenia wątroby i wydłużony odstęp QT występują rzadko lub bardzo rzadko, wpływ na układ sercowo-naczyniowy u większości pacjentów nie ma znaczenia klinicznego i wydaje się, że zmniejszenie wzrostu jest w perspektywie długoterminowej odwracalne. Mimo to jednak pacjenci leczenia atomoksetyną, tak jak w przypadku każdego leku na receptę, powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia nagłych i przewlekłych działań niepożądanych. W razie potrzeby można zmniejszyć dawkę lub zawiesić/przerwać leczenie (Reed *et al.*, 2016).

## MONITOROWANIE BEZPIECZEŃSTWA

Stosując atomoksetynę, należy – podobnie jak w przypadku psychostymulantów – kontrolować masę ciała i wzrost pacjentów. Wzrost powinien być mierzony u dzieci i młodzieży co 6 miesięcy, masę ciała należy mierzyć u dzieci, młodzieży i dorosłych po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 6 miesięcy. Wzrost i masa ciała



dzieci i młodzieży powinny być wykreślone na siatkach centylowych (Clavenna i Bonati, 2017).

Według najnowszych wytycznych brytyjskich (National Institute for Health and Care Excellence, 2019) u osób, u których włączane jest leczenie atomoksetyną, w przypadku braku wskazań klinicznych nie ma potrzeby rutynowego wykonywania badania elektrokardiograficznego. U pacjentów, u których rozważa się rozpoczęcie leczenia atomoksetyną, należy przeprowadzić szczegółowy wywiad i wykonać badania przedmiotowe oraz podmiotowe w celu wykrycia potencjalnych chorób układu krążenia. Jeżeli wstępna ocena sugeruje taką możliwość, należy przeprowadzić dalsze specjalistyczne badanie kardiologiczne (ulotka lekowa). Należy również monitorować tętno i ciśnienie krwi, a u dzieci sprawdzać je na siatkach centylowych. W metaanalizie z 2017 roku (Hennissen *et al.*, 2017) zbadano wpływ różnych leków stosowanych w ADHD na układ sercowo-naczyniowy. Wykazano, że amfetamina i atomoksetyna były związane z niewielkim, ale statystycznie znaczącym wzrostem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca przed i po przyjęciu leku u dzieci i młodzieży z ADHD, podczas gdy leczenie metylofenidatem zwiększało tylko ciśnienie skurczowe u tych osób. Spośród uczestników przyjmujących leki 12,6% zgłosiło inne objawy sercowo-naczyniowe, a 2% przerwało leczenie z powodu jakiegokolwiek efektu sercowo-naczyniowego; inne działania na układ sercowo-naczyniowy ustąpiły spontanicznie, dawki leków zostały zmienione lub działania te nie zostały uznane za istotne klinicznie. Nie było istotnych różnic pod względem nasilenia skutków sercowo-naczyniowych między różnymi lekami.

Mimo istnienia pojedynczych doniesień na temat możliwych objawów toksycznego uszkodzenia wątroby nie rekomenduje się rutynowego badania krwi pod tym kątem, wskazane jest natomiast monitorowanie kliniczne objawów uszkodzenia wątroby i odstawienie leku w przypadku pojawienia się żółtaczki, ściemnienia moczu czy innych klinicznych przejawów uszkodzenia wątroby.

Poza stanem somatycznym monitorowania wymaga również stan psychiczny pacjentów z ADHD, nie tylko w zakresie ewentualnej redukcji objawów zaburzenia, lecz także możliwych, choć rzadko występujących powikłań, takich jak polekowe zaburzenia psychotyczne lub maniakalne, labilność emocjonalna czy drażliwość, które obserwowano w badaniach klinicznych częściej niż przy stosowaniu placebo (National Institute for Health and Care Excellence, 2019; Pliszka; AACAP Work Group on Quality Issues, 2007; ulotka lekowa). Należy też monitorować pacjentów z ADHD leczonych atomoksetyną na wypadek pojawienia się lub nasilenia objawów lękowych, obniżonego nastroju czy depresji lub tików.

U pacjentów, u których rozpoczęto leczenie atomoksetyną lub zwiększono dawkę tej substancji, powinno się oceniać ryzyko samobójstwa. Chociaż dowody wskazują na minimalne ryzyko związane z leczeniem atomoksetyną,

pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani podczas leczenia, w szczególności po zwiększeniu dawki (Graham *et al.*, 2011; Reed *et al.*, 2016). We wrześniu 2005 roku FDA dodała ostrzeżenie, tzw. *black box*, do etykietowania produktu atomoksetyny. Metaanaliza badań klinicznych wykazała, że myśli samobójcze częściej odnotowywano wśród dzieci i młodzieży leczonych atomoksetyną niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 0,37%, 5/1357 vs 0%, 0/851) z NNH 227 (Bangs *et al.*, 2008). Późniejsza metaanaliza nie wykazała statystycznie istotnego wzrostu ryzyka zachowań/myśli samobójczych u dzieci lub dorosłych leczonych atomoksetyną w porównaniu z placebo [odpowiednio ryzyko względne (*relative risk*, RR) 1,57; 95% CI 0,53–4,71 i RR 0,96; 95% CI 0,19–4,74] (Bangs *et al.*, 2014). Nie zgłoszono żadnego dokonanego samobójstwa, podczas gdy 9 z 2445 (0,37%) dzieci w grupie atomoksetyny miało zachowania/myśli samobójcze. Analiza danych zgromadzonych we włoskim rejestrze ADHD wykazała w sumie 7 przypadków myśli samobójczych lub zachowań samookaleczających wśród 971 dzieci leczonych atomoksetyną. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia w 7 przypadkach wynosiła 6 miesięcy po pierwszym podaniu atomoksetyny i 2 miesiące po zwiększeniu dawki leku (Capuano *et al.*, 2014). W badaniu oceniającym dane ze szwedzkiego krajowego rejestru pacjentów stwierdzono większy odsetek zdarzeń związanych z samobójstwem w czasie stosowania leków na ADHD niż w okresie braku leczenia (współczynnik ryzyka, *hazard ratio*, HR 1,31; 95% CI 1,19–1,44). Jednakże nie znaleziono dowodów na zwiększone ryzyko przy porównywaniu częstości zdarzeń związanych z samobójstwem u tych samych pacjentów w różnych okresach (HR 0,89; 95% CI 0,79–1,00) (Chen *et al.*, 2014). Podobne wyniki przedstawili Davies i wsp. (2017) – w tym badaniu nie stwierdzono różnic w częstości myśli samobójczych przed i po rozpoczęciu leczenia atomoksetyną (RR 0,71; 95% CI 0,48–1,07).

U młodzieży i dorosłych należy monitorować funkcje seksualne, ze względu na możliwy wpływ atomoksetyny na zaburzenia erekcji i ejakulacji (Clavenna i Bonati, 2017; National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

## PODSUMOWANIE

Atomoksetyna jest skuteczna w krótko- i długoterminowej farmakoterapii ADHD i może odgrywać szczególną rolę u pacjentów z chorobami współistniejącymi oraz u tych, u których zawiodły stymulanty lub którzy nie są w stanie ich tolerować (Vaughan *et al.*, 2009).

Międzynarodowe wytyczne leczenia ADHD wskazują, że atomoksetynę można uznać za lek pierwszego rzutu u osób z czynnym problemem nadużywania substancji psychoaktywnych, współistniejącym lękiem lub tikami (Pliszka; AACAP Work Group on Quality Issues, 2007). Według standardów National Institute for Health and Care Excellence atomoksetyna jest lekiem rekomendowanym

w przypadku pojawienia się tików po leczeniu psychostymulantami (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Można rozważyć ją również jako alternatywę w przypadku pojawienia się objawów psychotycznych (na przykład urojeń i halucynacji) po rozpoczęciu leczenia metylofenidatem lub deksamfetaminą (Clavenna i Bonati, 2017; National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Atomoksetyna jest też rekomendowana u tych pacjentów, którzy doświadczają poważnych objawów ubocznych w postaci labilności emocjonalnej po psychostymulantach (Pliszka; AACAP Work Group on Quality Issues, 2007). Wreszcie atomoksetyna jest preferowana wtedy, gdy niezbędne jest całodobowe działanie leku, szczególnie wczesnym rankiem i późnym wieczorem (Vaughan *et al.*, 2009). Standardy leczenia ADHD podkreślają również, że atomoksetynę należy potraktować jako lek z wyboru w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji psychostymulantów (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

### Konflikt interesów

*Autor nie zgłasza 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

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5<sup>th</sup> ed., American Psychiatric Publishing, Washington DC 2013.

Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J *et al.*: Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 209–218.

Bangs ME, Wietecha LA, Wang S *et al.*: Meta-analysis of suicide-related behavior or ideation in child, adolescent, and adult patients treated with atomoxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 426–434.

Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM *et al.*: Effect of potent CYP2D6 inhibition by paroxetine on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1219–1227.

Capuano A, Scavone C, Rafaniello C *et al.*: Atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder and suicidal ideation. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13 Suppl 1: S69–S78.

Chen Q, Sjölander A, Runeson B *et al.*: Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 2014; 348: g3769.

Cheng JYW, Chen RYL, Ko JSN *et al.*: Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents – meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 194: 197–209.

Clavenna A, Bonati M: Pediatric pharmacoepidemiology – safety and effectiveness of medicines for ADHD. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 1335–1345.

Clemow DB, Bushe CJ: Atomoxetine in patients with ADHD: a clinical and pharmacological review of the onset, trajectory, duration of response and implications for patients. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 1221–1230.

Davies M, Coughtrie A, Layton D *et al.*: Use of atomoxetine and suicidal ideation in children and adolescents: results of an observational cohort study within general practice in England. *Eur Psychiatry* 2017; 39: 11–16.

Garnock-Jones KP, Keating GM: Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 203–226.

Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J *et al.*: European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 17–37.

Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T *et al.*: ADDUCE consortium: Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs* 2017; 31: 199–215.

Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE *et al.*: Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 915–924.

Kratochvil CJ, Vaughan BS, Stoner JA *et al.*: A double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in young children with ADHD. *Pediatrics* 2011; 127: e862–e868.

Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL *et al.*: Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 919–927.

National Institute for Health and Care Excellence: Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline, London 2019.

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 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.

Reed VA, Buitelaar JK, Anand E *et al.*: The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of research. *CNS Drugs* 2016; 30: 603–628.

Schoetsanitis G, de Leon J, Eap CB *et al.*: Clinically significant drug-drug interactions with agents for attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2019; 33: 1201–1222.

Schwartz S, Correll CU: Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 174–187.

Spencer TJ, Kratochvil CJ, Sangal RB *et al.*: Effects of atomoxetine on growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 689–700.

Stall SM: Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi i jego leczenie. In: Stahl SM: Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka. Vol. 4, Via Medica, Gdańsk 2010.

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.

Vaughan B, Fegert J, Kratochvil CJ: Update on atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 669–676.

Wernicke JF, Faries D, Girod D *et al.*: Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf* 2003; 26: 729–740.