

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BARBARA MUNDA

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI
PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2014

Univerza v *Ljubljani*

Fakulteta *za farmacijo*



BARBARA MUNDA

**SISTEMATIČNI PREGLED IN METAANALIZA
UČINKOVITOSTI ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE MOTNJE
POZORNOSTI S HIPERAKTIVNOSTJO PRI OTROCIH**

**COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF DRUGS FOR THE
TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT
HYPERACTIVITY DISORDER AMONG CHILDREN: A
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm. in somentorstvom asist. Mateja Štuheca, mag. farm., spec.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm. in somentorju asist. Mateju Štuhecu, mag. farm., spec. za vso strokovno pomoč, potrpežljivost in vodenje med izdelavo diplomske naloge.

Posebna zahvala tudi staršem in Marku, ki so me vztrajno podpirali in spodbujali na tej poti.

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm., in somentorstvom asist. Mateja Štuheca, mag. farm., spec.

Ljubljana, september 2014

Barbara Munda

Predsednica komisije: prof. dr. Janja Marc

Član komisije: doc. dr. Nace Zidar

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	V
ABSTRACT	VII
ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV	IX
1 UVOD	1
1.1 DEFINICIJA ADHD	2
1.1.1 NEPOZORNOST	2
1.1.2 HIPERAKTIVNOST Z IMPULZIVNOSTJO	2
1.2 DIAGNOSTICIRANJE ADHD	3
1.2.1 KRITERIJI ZA DOLOČANJE ADHD	3
1.2.2 POSTAVITEV DIAGNOZE	4
1.2.3 OCENJEVALNI VPRAŠALNIKI	4
1.3 ZDRAVLJENJE ADHD	7
1.3.1 NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE	7
1.3.2 FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE	8
1.4 METAANALIZA	14
1.4.1 OBSTOJEČE OBJAVLJENE METAANALIZE	15
2 NAMEN DELA	16
3 METODE	17
3.1 IZBOR UČINKOVIN ZA ANALIZO	17
3.2 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE	17
3.3 PODATKI IZ IZBRANIH KLINIČNIH RAZISKAV	18
3.4 METAANALIZA UČINKOVITOSTI IN SPREJEMLJIVOSTI ZDRAVILA	19
3.4.1 UČINKOVITOST ZDRAVILA	21
3.4.2 SPREJEMLJIVOST ZDRAVILA	22
3.4.3 IZVEDBA METAANALIZE	23

4	REZULTATI	24
4.1	IZBRANE UČINKOVINE ZA ANALIZO	24
4.2	REZULTATI SISTEMATIČNEGA PREGLEDA LITERATURE	24
4.3	DEMOGRAFSKI PODATKI O OTROCIH	25
4.4	PODATKI O NAČRTU RAZISKAV	27
4.4.1	RAZISKAVE Z ATX	27
4.4.2	RAZISKAVE Z BUP	28
4.4.3	RAZISKAVE Z LDX	28
4.4.4	RAZISKAVE Z MPH	29
4.5	KLINIČNI IZIDI	30
4.5.1	UČINKOVITOST ZDRAVILA	31
4.5.2	SPREJEMLJIVOST ZDRAVILA	35
5	RAZPRAVA	41
5.1	SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE	41
5.2	METAANALIZA	43
5.3	OMEJITVE	45
6	SKLEPI	48
7	LITERATURA	49

Kazalo slik

Slika 1: Strukturna formula metilfenidata	9
Slika 2: Strukturna formula atomoksetina	11
Slika 3: Strukturna formula lisdeksamfetamina	12
Slika 4: Strukturna formula bupropiona	13
Slika 5: Shema iskanja objavljenih prispevkov po podatkovnih bazah	25
Slika 6: Drevesni diagram za raziskave z atomoksetinom	31
Slika 7: Drevesni diagram za raziskave z bupropionom	33
Slika 8: Drevesni diagram za raziskave z lisdeksamfetaminom	33
Slika 9: Drevesni diagram za raziskave z metilfenidatom	34
Slika 10: Sprejemljivost atomoksetina	35
Slika 11: Sprejemljivost bupropiona	36
Slika 12: Sprejemljivost lisdeksamfetamina	36
Slika 13: Sprejemljivost metilfenidata	37
Slika 14: Sprejemljivost atomoksetina glede na število neželenih učinkov	38
Slika 15: Sprejemljivost bupropiona glede na število neželenih učinkov	38
Slika 16: Sprejemljivost lisdeksamfetamina glede na število neželenih učinkov	39
Slika 17: Sprejemljivost metilfenidata glede na število neželenih učinkov	39

Kazalo preglednic

Preglednica I: Lastnosti zdravil z metilfenidatom za zdravljenje ADHD	10
Preglednica II: Izbrani demografski podatki vseh vključenih raziskav	26
Preglednica III: Podatki o metodologiji raziskav z atomoksetinom	27
Preglednica IV: Podatki o metodologiji raziskav z bupropionom	28
Preglednica V: Podatki o metodologiji raziskav z lisdeksamfetaminom	29
Preglednica VI: Podatki o metodologiji raziskav z metilfenidatom	30

Povzetek

Ozadje: ADHD (ang. Attention deficit hyperactivity disorder) ali motnja pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo je vedenjska motnja, z značilnimi simptomi nepozornosti, impulzivnosti in hiperaktivnosti. Simptomi se pojavijo še pred sedmim letom starosti ter večinoma izzvenijo v mladosti, čeprav se pri 30 do 60% obolelih simptomi nadaljujejo v odraslem obdobju. Jakost simptomov in izboljšanje bolezni ocenjujemo z različnimi vprašalniki. Zdravljenje ADHD je lahko farmakološko ali nefarmakološko ali kombinacija obojega. Trenutno se po smernicah za zdravljenje ADHD pri otrocih v prvi vrsti uporabljata metilfenidat (MPH) in lisdeksamfetamin (LDX), ki sta stimulansa, atomoksetin (ATX) v drugi vrsti ter v izjemnih primerih antidepresiv bupropion (BUP) (ang. off-label use), ki nima odobrene indikacije za zdravljenje ADHD.

Zaradi pomanjkanja primerjalnih medsebojnih raziskav učinkovitosti (ang. head-to-head) nam podatke o primerjalni učinkovitosti nudijo predvsem metaanalize, ki združujejo rezultate posameznih kliničnih raziskav ter analizirajo učinkovitost različnih učinkovin, ki so na voljo za zdravljenje ADHD pri otrocih. Zadnja metaanaliza, ki je primerjala učinkovitost ATX, BUP, LDX in MPH je bila izvedena in objavljena v letu 2009.

Namen: Namen je sistematično pregledati literaturo na področju zdravljenja ADHD pri otrocih in mladostnikih, izbrati ustrezne klinične raziskave z ATX, BUP, LDX in MPH ter izvesti metaanalizo učinkovitosti in sprejemljivosti teh štirih učinkovin. S tem bomo prispevali nove informacije, ki bodo lahko prispevale h kvalitetnejšemu zdravljenju.

Metode: Literaturo smo iskali v dveh podatkovnih bazah (MEDLINE in clinicaltrials.gov), kjer smo iskali randomizirane, vzporedne dvojno slepe s placebom kontrolirane raziskave, v katerih se je ugotavljala učinkovitost in varnost zdravljenja ADHD z zdravili pri otrocih in mladostnikih. Metaanalizo smo izvedli s pomočjo programske opreme Review Manager 5.3. Rezultate metaanalize smo predstavili v obliki drevesnega diagrama.

Rezultati: V metaanalizo smo vključili 27 prispevkov, v katerih je opisanih 28 raziskav, ki so ustrezale vključitvenim in izključitvenim kriterijem. Ugotovili smo, da je v primerjavi s placebom LDX najučinkovitejši (velikost učinka: -1,28; 95% CI: od -1,84 do -0,71; $p < 0,001$), sledita mu MPH (velikost učinka: -0,75; 95% CI: od -0,98 do -0,52; $p < 0,001$) in ATX (velikost učinka: -0,68; 95% CI: od -0,76 do -0,59; $p < 0,001$) in na koncu BUP, ki

je najmanj učinkovit v primerjavi s placebom (velikost učinka: -0,32; 95% CI: od -0,69 do 0,05; $p = 0,09$), ki mu nismo uspeli dokazati statistično značilne večje učinkovitosti v primerjavi s placebom. Samo pri BUP smo ugotovili, da so obeti, da bo raziskavo predčasno zapustil otrok, ki je prejemal BUP, večji kot obeti, da bo raziskavo zapustil otrok, ki je prejemal placebo.

Sklepi: Glede na rezultate ima LDX najboljše razmerje med učinkovitostjo in tveganjem za zdravljenje ADHD pri otrocih in mladostnikih. Potrebne so dodatne klinične raziskave z BUP.

Ključne besede: ADHD, atomoksetin, bupropion, lisdeksamfetamin, metilfenidat, metaanaliza, učinkovitost, sprejemljivost, otroci.

Abstract

Background: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a psychiatric disorder of the neurodevelopmental type with major symptoms of attention deficit, hyperactivity and impulsivity. ADHD symptoms usually occur before the child's seventh year and decline in adolescence. From 30 to 60% of child ADHD cases symptoms remain also in the adulthood. Different questionnaires are used to evaluate symptom severity and their improvements. ADHD treatment consists of pharmacological and non-pharmacological treatment and their combination. According to the recently adopted ADHD treatment guidelines, stimulants lisdexamfetamine (LDX) and methylphenidate (MPH) are used as first choice drugs. Alternatives to stimulants are atomoxetine (ATX) and bupropion (BUP), which is used off-label.

Due to the lack of direct comparison among ADHD drugs and the absence of head-to-head clinical trials, the comparable effectiveness of these drugs can be deduced primarily from meta-analyses. However, there is a lack of meta-analyses in which especially BUP and LDX are included. The last meta-analysis that compared efficacy of ATX, BUP, LDX and MPH was conducted and published in 2009.

Aim: The aims of this study are to systematically review the literature, choose appropriate clinical trials and conduct a meta-analysis, comparing the effectiveness and acceptability of MPH, LDX, BUP and ATX for treating ADHD symptoms in youth to contribute to a better and more efficient treatment of ADHD.

Methods: A systematic literature search was performed to find clinical trials in two databases (MEDLINE and clinicaltrials.gov). Randomized double-blind parallel placebo controlled clinical trials were searched, where effectiveness and safety of pharmacological ADHD treatment were identified among children and adolescents. The trials were extracted and assessed by two independent researchers. This meta-analysis was conducted with commercially available software Review Manager 5.3. Results were presented as forest plots.

Results: Twenty-seven papers and 28 trials met inclusion criteria and were included in the meta-analysis. It was determined that LDX is the most efficient (effect size: -1.28; 95% CI: from -1.84 to -0.71; $p < 0.001$), followed by MPH (effect size: -0.75; 95% CI: from -0.98

to -0.52; $p < 0.001$), ATX (effect size: -0.68; 95% CI: from -0.76 to -0.59; $p < 0.001$) and BUP (effect size: -0.32; 95% CI: from -0.69 to 0.05; $p = 0.09$). However, the difference in efficacy between BUP and the placebo was not statistically significant. Results of safety for BUP suggest that children receiving BUP are more likely to discontinue the study.

Conclusions: The results suggest that LDX has the best benefit-risk balance for the treatment of children and adolescents with ADHD. Additional clinical trials on BUP are required.

Key words: ADHD, atomoxetine, bupropion, lisdexamfetamine, methylphenidate, meta-analysis, efficacy, acceptability, children

ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV

ADHD – motnja pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ang. attention deficit hyperactivity disorder)

ADHD-IV – 4. izdaja vprašalnika ADHD (ang. ADHD Rating Scale, 4th edition)

ATX – atomoksetin (ang. atomoxetine)

BUP – bupropion (ang. bupropion)

CGI – lestvica CGI, ki ocenjuje globalni klinični vtis (ang. Clinical Global Impression)

CI – interval zaupanja (ang. confidence interval)

CPRS – Connersov ocenjevalni vprašalnik za starše (ang. Conners Parent Rating Scale)

CTRS – Connersov ocenjevalni vprašalnik za učitelje (ang. Conners Teacher Rating Scale)

DSM-IV – četrta izdaja diagnostičnega in statističnega priročnika o duševnih motnjah (ang. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition)

ER-MPH – metilfenidat z nekoliko podaljšanim sproščanjem, ki je kombinacija takojšnjega in podaljšanega sproščanja (ang. extended release methylphenidate)

IOWA – vprašalnik IOWA

IR-MPH – metilfenidat s takojšnjim sproščanjem (immediate release – methylphenidate)

IV – inverzna varianca

LDX – lisdeksamfetamin (ang. lisdexamfetamine)

MKB-10 – deseta izdaja mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision s kratico ICD-10)

MPH – metilfenidat (ang. methylphenidate)

NNT – število oseb, ki jih moramo zdraviti, da dobimo en pozitivni dogodek (ang. number needed to treat)

ODD – opozicionalno kljubovalna motnja (ang. oppositional defiant disorder)

OR – razmerje oboetov (ang. odds ratio)

OROS-MPH – metilfenidat s prirejenim sproščanjem, ki je kombinacija takojšnjega in podaljšanega sproščanja (ang. osmotic release oral system – methylphenidate)

RR – razmerje relativnega tveganja (ang. relative risk ratio)

SD – standardna deviacija

SMD – standardizirana povprečna razlika (ang. standardized mean difference)

SNAP-IV – 4. izdaja Swansonovega, Nolanovega in Pelhamovega vprašalnika (ang. Swanson, Nolan, and Pelham Rating Scale, 4th edition)

SWAN – vprašalnik SWAN

1 UVOD

ADHD (ang. attention deficit hyperactivity disorder) ali motnja pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo je vedenjska motnja, definirana s simptomi nepozornosti, impulzivnosti in hiperaktivnosti. ADHD se v večini primerov pojavi v začetku šolanja otroka ali prej, vendar se ADHD pri otrocih mlajših od 6 let ne diagnosticira. Vpliv ADHD se izraža v kakovosti življenja posameznika, saj se znaki ADHD odražajo na vedenjskem, intelektualnem in socialnem področju ter predstavlja znatno finančno breme za posameznika, njegovo družino in družbo (1, 2).

V letu 2007 je bila svetovna prevalenca ADHD pri otrocih in mladostnikih ocenjena na 5,29%, vendar se ocene gibljejo med 3 in 9% glede na geografsko področje (3). V Sloveniji je bila prevalenca ADHD dolgo nepoznana in neraziskana, vendar smo v letošnjem letu s pomočjo epidemioloških modelov dobili prve natančnejše podatke o prevalenci ADHD v Sloveniji. V letu 2012 je bila stopnja prevalence otrok in mladostnikov z ADHD med 743 in 809 na 100000 otrok in mladostnikov ter med 143 in 155 na 100000 prebivalcev (6).

Včasih se je ADHD smatrala kot bolezen mladosti, vendar so rezultati nedavnih raziskav pokazali, da pri 30 do 60% otrok z ADHD simptomi ne izzvenijo v mladosti, ampak se nadaljujejo v odraslem obdobju. Ocena prevalence ADHD med odraslimi je 2,5 do 4% (7). Posledično je potrebno posebno pozornost nameniti ADHD pri odraslih, tako njihovi prepoznavi, diagnostiki in zdravljenju, kakor tudi vplivu bolezni na družbo.

Vzroki za nastanek motnje še vedno niso povsem pojasnjeni, vendar se predvideva, da imajo odločilno vlogo predvsem genetski dejavniki. Raziskave pri dvojčkih so pokazale, da je tveganje za pojav ADHD pri enojajčnih dvojčkih za 65 do 90% večje kot pri sorojcih, ne glede na okolje v katerem odrasčajo (8). Možnosti za pojav ADHD povečajo tudi nekateri drugi dejavniki kot so: zapleti pri porodu, majhna porodna teža, bolezni in poškodbe možganov, prezgoden ali izrazito zakasnel porod, uživanje benzodiazepinov v nosečnosti ter kajenje ali čezmerno uživanje alkohola v nosečnosti (1). Na receptorskem nivoju se kot eden glavnih vzrokov ADHD omenja pomanjkanje in/ali premajhen odziv noradrenergičnih in dopaminergičnih prenašalcev v določenih delih centralnega živčnega

sistema, ki so povezani s hiperaktivnostjo, nepozornostjo in impulzivnostjo (npr. v možganskem korteksu) (9).

Pridruženost drugih bolezni med otroci in mladostniki z ADHD je velika. Najpogostejše so vedenjska motnja, opozicionalno ključovalna motnja (ang. oppositional defiant disorder s kratico ODD), anksioznost, depresija, težave pri govoru, branju ali pisanju, zaostanek pri motoričnem razvoju, tiki in avtizem. Od teh je najpogostejše diagnosticirana ODD, ki jo prepoznamo po uporniškem in ključovalnem vedenju, nesodelovanju in nasprotovanju zahtevam (10).

1.1 DEFINICIJA ADHD

ADHD je vedenjska motnja, pri kateri so simptomi nepozornosti in/ali hiperaktivnosti z impulzivnostjo izraženi močnejše kot pri sovrstnikih. Značilen je zgodnji nastanek motnje, saj se prvi simptomi pojavijo še pred sedmim letom starosti. Simptomi so prisotni v različnih okoljih, tako doma kakor tudi v šoli ali službi (1).

1.1.1 Nepozornost

Nepozornost se odraža na intelektualnem, poklicnem ali socialnem področju. Nepozorne osebe imajo težave z osredotočanjem na določeno stvar, saj njihovo pozornost zlahka pritegnejo zunanji dražljaji. Opravila in naloge opravljajo površno, na podrobnosti pogosto pozabijo. Imajo težave z vztrajnostjo pri delu in drugih aktivnostih, dela pogosto ne zaključijo. S težavo sledijo navodilom tretje osebe, saj so njihove misli drugje. Imajo težave z organizacijo dejavnosti in nalog, prav tako z organizacijo časa. Izogibajo se nalogam, ki zahtevajo miselni napor in konstantno koncentracijo. Pogosto pozabijo na dnevne aktivnosti in dogovore. Nepozornost se opazi tudi med pogovorom, ko posameznik pogosto spremeni temo pogovora in ne posluša sogovornika (1).

1.1.2 Hiperaktivnost z impulzivnostjo

Hiperaktivnost se kaže na različne načine glede na starost, spol in razvojno raven posameznika. Hiperaktivne osebe se neprestano gibajo in so nezmožne nadzorovati lastno gibanje. Težko sedijo mirno, kadar je potrebno sedeti dalj časa (npr. v šoli ali v službi). Hiperaktivni otroci tekajo naokrog in plezajo na različne površine, kjer to ni primerno. Težko se vključijo v prostočasne dejavnosti, saj motijo ostale s svojim prekomernim

gibanjem in govorjenjem. Hiperaktivnost se lahko izraža tudi kot pogosto preskakovanje tematik v govoru.

Impulzivne osebe se odzivajo hitro in nepremišljeno. So nestrpne, težko zadržujejo svoje misli in čustva zase, na vprašanja odgovarjajo še preden so le-ta postavljena do konca ter skačejo v besedo sogovornikom. So nepotrpežljive, imajo težave s čakanjem v vrsti, ravnaajo brez razmišljanja in se vedejo tvegano (1).

1.2 DIAGNOSTICIRANJE ADHD

Za diagnosticiranje ADHD se uporabljata dve mednarodni klasifikaciji bolezni (11):

- Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, deseta izdaja, s kratico MKB-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision s kratico ICD-10), kjer motnjo poimenujejo hiperkinetična motnja (12).
- Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, četrta izdaja (ang. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, s kratico DSM-IV), kjer motnjo poimenujejo ADHD (1).

MKB-10 klasifikacija je v rabi predvsem v Evropi, čeprav se v zadnjem času v prispevkih pogosteje pojavlja kratica ADHD in DSM-IV klasifikacija. Nemški avtorji skoraj izključno navajajo kratico ADHD kljub določenim diagnostičnim razlikam v obeh, čeprav že od leta 1998 uporabljajo MKB-10 klasifikacijo (13, 14).

Ker se v kliničnih raziskavah večinoma uporablja DSM-IV klasifikacija, bomo pri našem delu za poimenovanje motnje izključno uporabljali samo kratico ADHD.

1.2.1 Kriteriji za določanje ADHD

Kriteriji za določanje ADHD so razdeljeni na dve podskupini glede na simptome, ki morajo trajati vsaj 6 mesecev (1):

- Znaki pomanjkanja pozornosti: izgublja stvari, se težko osredotoči na podrobnosti, zunanji dražljaji ga hitro zmotijo, dela napake pri šolskem delu in ostalih dejavnostih, pogosto se zdi, kot da ne posluša, čeprav je direktno ogovorjen, težko sledi navodilom, ima težave z organizacijo pri nalogah in

dejavnostih, se izogiba nalogam, kjer je potreben miselni napor, ima težave pri vzdrževanju pozornosti pri nalogah, pozablja na svoje obveznosti.

- Znaki hiperaktivnosti – impulzivnosti: je vedno v gibanju, maha z rokami ali nogami in se pozibava na stolu, težko sedi na miru, kadar se to od njega pričakuje, se težko tiho zaposli, pogosto govori prekomerno, težko čaka v vrsti, na vprašanje odgovori, še preden ga je slišal do konca, moti ostale ali se vmešava v njihove aktivnosti.

Takšna opredelitev omogoča določitev treh podtipov ADHD (1):

- Kombinirana oblika ADHD, če so bili v zadnjih šestih mesecih izraženi simptomi nepozornosti ter hiperaktivnosti in impulzivnosti.
- ADHD z izraženimi znaki nepozornosti, če so bili v zadnjih šestih mesecih izraženi samo znaki nepozornosti.
- ADHD z izraženimi znaki hiperaktivnosti in impulzivnosti, če so bili v zadnjih šestih mesecih izraženi samo znaki hiperaktivnosti in impulzivnosti.

1.2.2 Postavitev diagnoze

Za postavitev diagnoze ADHD je potrebno posameznika opazovati dalj časa in pridobiti anamnezo od staršev ter učiteljev. Z enim samim opazovanjem ni mogoče postaviti diagnoze, saj so znaki ADHD manj izraženi in manj opazni, ko je otrok pod zdravniškim nadzorom in v okoliščinah, ki za otroka niso poznane (npr. zdravniška soba) (15). Postavitev diagnoze zahteva sodelovanje otroka, staršev in učiteljev kot tudi kliničnih psihologov, pedopsihiatrov in drugih specialistov (16).

1.2.3 Ocenjevalni vprašalniki

Pri postavitvi diagnoze si zdravstveni delavci pomagajo s postavljenimi diagnostičnimi kriteriji in ocenjevalnimi lestvicami v obliki vprašalnikov. Glavne prednosti ocenjevalnih vprašalnikov so hitra in preprosta uporaba ter točnost in natančnost ter njihova dolgoletna in široka uporaba. Uporabni so tako pri diagnosticiranju, kakor tudi pri spremljanju bolezni in zdravljenja (jakosti simptomov). Z njimi pridobimo veliko informacij o otrokovem vedenju doma in v šoli. Ocenjevalni vprašalniki, ki so namenjeni učiteljem, nam dajo več

informacij o otrokovem vedenju med vrstniki in so v povprečju bolj zanesljivi in bolj objektivno rešeni kot ocenjevalni vprašalniki za starše (17).

Na voljo so različni vprašalniki, vendar se v praksi najpogosteje uporabljajo Connersovi revidirani vprašalniki (ang. Conners Rating Scales – Revised), ki so namenjeni staršem, učiteljem ali mladostnikom, ter 4. izdaja ADHD vprašalnika (ang. ADHD Rating Scale – IV s kratico ADHD-IV), ki je namenjen staršem in učiteljem. V literaturi zasledimo še vprašalnik, ki poleg nepozornosti in hiperaktivnosti z impulzivnostjo ocenjuje še agresivno vedenje (ang. Inattention/Overactivity with Aggression Rating Scale s kratico IOWA) ter vprašalnik, ki vrednoti močne in šibke točke znakov ADHD in normalnega vedenja (ang. Strengths and Weaknesses of ADHD-symptoms and Normal-behavior s kratico SWAN).

Zdravstveni delavci najpogosteje resnost bolezni in stanje pacienta ocenjujejo z lestvico, ki ocenjuje klinični globalni vtis (ang. Clinical Global Impression s kratico CGI), ki se uporablja tudi širše v psihiatriji.

1.2.3.1 Vprašalnik ADHD-IV

Vprašalnik ADHD-IV je namenjen staršem in učiteljem za ocenjevanje ADHD pri otrocih od 5. do 18. leta starosti. Sestavljen je iz 18 trditev, ki se nanašajo na kriterije za določanje ADHD kot so definirani v DSM-IV. Devet trditev se nanaša na znake nepozornosti, 9 na znake hiperaktivnosti z impulzivnostjo. Trditve se vrednotijo s 4-točkovno lestvico, ki temelji na pogostnosti pojavljanja simptomov, rezultat pa se ovrednoti glede na spol in starost. S pomočjo tega vprašalnika je možno določiti podtip ADHD (17).

1.2.3.2 Vprašalnik SNAP-IV

Vprašalnik SNAP-IV (ang. Swanson, Nolan, and Pelham-IV Rating Scale s kratico SNAP-IV) je obsežen vprašalnik, ki ima 90 trditev, s katerimi lahko poleg znakov ADHD ugotovljamo tudi druge možne diagnoze, ki so definirane v DSM-IV (1). Prvi del zajema 18 trditev, ki so identične kot pri vprašalniku ADHD-IV, vse naslednje trditve so namenjene diagnozi drugih pridruženih bolezni. Trditve se vrednotijo s 4-točkovno lestvico, ki temelji na pogostnosti pojavljanja simptomov, rezultat pa se ovrednoti glede na spol in starost. Kot rezultat se poda vsota doseženih točk za vseh 90 trditev po vprašalniku ter posebej vsota doseženih točk iz prvih 18ih trditev. S pomočjo tega vprašalnika je možno določiti podtip ADHD (17).

1.2.3.3 Connersovi vprašalniki

S Connersovimi vprašalniki ocenjujemo ADHD pri otrocih od 3. do 17. leta starosti. Na voljo so različne verzije, ki so namenjene staršem in učiteljem, razlikujejo pa se po številu trditev. Obstaja še Connersov vprašalnik za mladostnike (ang. Conners Adolescent Self-Report s kratico CASS), ki se od drugih vprašalnikov bistveno razlikuje, saj je namenjen za samooceno motnje in ga zato ne moremo neposredno primerjati z rezultati ostalih vprašalnikov. Pri vseh vprašalnikih se trditve vrednotijo s 4-točkovno lestvico, ki temelji na pogostnosti pojavljanja simptomov, rezultat pa se ovrednoti glede na spol in starost (17).

- Connersov ocenjevalni vprašalnik za starše (ang. Conners Parent Rating Scale s kratico CPRS) je na voljo v daljši (80 trditev) in krajši obliki (27 trditev). Večinoma se uporablja krajša verzija, ki je razdeljena na 4 dele, s katerimi ocenimo znake nepozornosti, hiperaktivnosti z impulzivnostjo, ODD znake in ADHD indeks. Z daljšo verzijo lahko ocenimo še znake pridruženih bolezni kot so anksioznost, depresija itd.
- Connersov ocenjevalni vprašalnik za učitelje (ang. Conners Teacher Rating Scale s kratico CTRS) je na voljo v daljši (59 trditev) in krajši obliki (28 trditev). Enako kot pri CPRS, se tudi CTRS večinoma uporablja krajša oblika vprašalnika, ki je razdeljena na 4 dele, s katerimi ocenimo znake nepozornosti, hiperaktivnosti z impulzivnostjo, ODD znake in ADHD indeks.

1.2.3.4 Vprašalnik IOWA

Vprašalnik IOWA poleg znakov nepozornosti in hiperaktivnosti z impulzivnostjo ocenjuje še agresivno vedenje, ki je povezano s pogosto pridruženo ODD motnjo. Namenjen je staršem in učiteljem. Sestavljen je iz desetih trditev, ki so povzeta po CTRS. Vprašalnik IOWA je razdeljen na dva dela, ki ločeno ocenjujeta znake nepozornosti in hiperaktivnosti z impulzivnostjo (ang. Inattention-Impulsivity-Overactivity s kratico IOWA-IO) in znake agresivnega vedenja (ang. Oppositional-Defiance s kratico IOWA-OD); tudi rezultati se podajajo ločeno. 5 trditev ocenjuje znake nepozornosti in hiperaktivnosti z impulzivnostjo, 5 pa znake agresivnega vedenja. Vsaka trditev se vrednoti s 4-točkovno lestvico, ki temelji na pogostnosti pojavljanja simptomov.

Prednost tega vprašalnika pred ostalimi je zelo hitra uporaba, saj ima samo 10 trditev, slabost pa je v tem, da je zaradi strnjenosti manj natančen in ne omogoča določitve podtipa ADHD (18).

1.2.3.5 Vprašalnik SWAN

Vprašalnik SWAN uporablja vsebinsko identične trditve kot ADHD-IV, vendar se trditve vrednotijo s 7-točkovno lestvico in sicer od -3 (daleč nad povprečjem) do +3 (daleč pod povprečjem). V kolikor otrok izvaja aktivnosti ali dejanja, ki so opisana v trditvi, v mejah normale, se trditev oceni z vrednostjo 0. Ta princip omogoča lažjo določitev podtipa ADHD (19).

1.2.3.6 Lestvica CGI

Lestvica CGI, ki ocenjuje klinični globalni vtis, je 7 točkovna lestvica, s katero zdravstveni delavec na podlagi predhodnih izkušenj oceni resnost bolezni (ang. Clinical Global Impression on Severity s kratico CGI-S). Ena točka pomeni, da je oseba zdrava brez znakov ADHD, najvišje število točk pa pomeni najtežjo obliko bolezni. Lestvica CGI se sicer ne uporablja za diagnostiko ADHD, ampak samo za spremljanje jakosti simptomov (20).

1.3 ZDRAVLJENJE ADHD

Za zdravljenje ADHD se uporabljajo nefarmakološki in farmakološki ukrepi, vendar novejša smernice priporočajo kot prvo izbiro za zdravljenje ADHD farmakološko zdravljenje, nefarmakološke ukrepe pa kot dodatno terapijo. V primerjavi z nefarmakološkim zdravljenjem je farmakološko zdravljenje bolj učinkovito (21).

1.3.1 Nefarmakološko zdravljenje

Uveljavljeni načini nefarmakološkega zdravljenja ADHD so psihoedukacija, vedenjsko kognitivna terapija in metoda z nevronskega povratnim odzivom (22-24).

1.3.1.1 Psihoedukacija

Je izobraževanje otroka in njegovih staršev o duševni bolezni, njeni etiologiji in zdravljenju. Otroka pouči, kako obvladovati stresne obremenitve ter spodbuja zavezanost v družini, saj se s pomočjo psihoedukacije začnejo problemi reševati konstruktivno. Vzpostaviti je potrebno partnerski odnos med otrokom, starši in strokovnjaki. Osnovni cilj

je pridobiti čim boljši nadzor nad življenjem in vedenjem, posredni cilj izobraževanja pa je sprememba vedenja, prepričanj in vrednostnih sistemov (22).

1.3.1.2 Vedenjsko kognitivna terapija

Vedenjsko kognitivna terapija temelji na kognitivnem (miselnem) modelu, ki razlaga, da naša čustva niso neposredno odvisna od zunanjih dejavnikov, ampak je pomembno, kaj ti dogodki pomenijo nam.

Vedenjski in kognitivni del terapije sta neločljivo povezana, saj s spremembo mišljenja vplivamo na čustvovanje in vedenje, na drugi strani pa lahko s spremembo vedenja vplivamo na način razmišljanja in čustvovanje. Pri vedenjski kognitivni terapiji se želimo vedenje nagraditi in pohvaliti na način, da posameznik občuti zadovoljstvo. Za slabo vedenje se ne zmenimo ali ga kaznujemo. Cilj terapije je samostojno reševati svoje probleme, pri tem je pomembno sproti preverjanje uspeha zdravljenja (23).

1.3.1.3 Nevronski povratni odziv

Metoda z nevronskega povratnega odziva (ang. neurofeedback) se izvaja s pomočjo elektrod, EEG senzorjev, pretvornika in računalnika. Elektrode, nameščene na lasišče otroka, zaznajo frekvence v različnih predelih možganov. Valovi so prikazani v obliki krivulj ali grafov, lahko tudi v obliki animacij in interaktivnih iger. S pomočjo animacij in iger se spodbujajo predeli možganov, ki so pomembni za koncentracijo in spomin, otrok pa se ob tem nauči regulirati svoje možganske valove. Z metodo nevronskega povratnega odziva se izboljšajo kratkoročni in dolgoročni spomin ter koncentracija. Vsi ti učinki pozitivno vplivajo na otrokovo samopodobo, kar posledično ugodno vpliva na socialno vključenost in vedenje (24).

Čeprav je metoda po uspešnosti lahko primerljiva z zdravljenjem z zdravili in je njena glavna prednost v tem, da nima neželenih in/ali negativnih učinkov, je po smernicah za zdravljenje ADHD farmakološko zdravljenje še vedno prva izbira (21, 25, 26).

1.3.2 Farmakološko zdravljenje

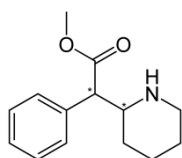
Za zdravljenje ADHD se najpogosteje uporabljata metilfenidat v različnih oblikah sproščanja in atomoksetin; indikacijo za zdravljenje ADHD imajo v nekaterih državah še lisdeksamfetamin, mešane soli amfetaminov ter v izjemnih primerih bupropion, guanfacin in klonidin (27). V Sloveniji imata indikacijo za zdravljenje ADHD metilfenidat in

atomoksetin, v izjemnih primerih se uporabljajo tudi bupropion in triciklični antidepresivi, čeprav nimajo odobrene indikacije za zdravljenja ADHD pri otrocih. Gre za nenamensko uporabo (ang. off-label use) (28, 29).

V preteklosti so za zdravljenje ADHD preizkušali še modafinil, deksmetilfenidat in edivoksetin, vendar se te učinkovine zaradi slabe učinkovitosti ali pogostih neželenih učinkov danes ne uporabljajo več (30, 31).

V nadaljevanju bomo podrobneje predstavili dve pogosto uporabljeni učinkovini metilfenidat in atomoksetin, novejšo učinkovino lisdeksamfetamin, ki je dobila dovoljenje za promet leta 2007, ter bupropion, ki se uporablja v izjemnih primerih, čeprav nima odobrene indikacije za zdravljenje ADHD pri otrocih.

1.3.2.1 Metilfenidat



Slika 1: Strukturna formula metilfenidata

Metilfenidat (ang. methylphenidate s kratico MPH) je zdravilo izbora za zdravljenje ADHD pri otrocih. Uvrščamo ga med stimulanse centralnega živčnega sistema, saj povečuje in ohranja budnost, zmanjšuje utrujenost in povečuje koncentracijo. Mehanizem delovanja pri zdravljenju ADHD ni popolnoma pojasnjen, predvideva pa se, da MPH blokira ponovni privzem noradrenalina in predvsem dopamina v presinaptične nevrone in poveča koncentracijo teh biogenih aminov v zunajnevronskega prostora (sinaptični špranji), zaradi česar se poveča aktivnost omenjenih prenašalcev, ki so v pomanjkanju in/ali premajhnem odzivu pri bolnikih z ADHD (32, 33). Na sliki 1 je prikazana strukturna formula MPH.

Poznani so štiri izomeri MPH: en par treo izomerov in en par eritro izomerov. Farmakološko aktivna sta d-treo-MPH in l-treo-MPH, vendar je d-treo-MPH učinkovitejši od l-treo-MPH (34). MPH se dobro in hitro absorbira, vendar je zaradi obsežnega metabolizma prvega prehoda absolutna biološka uporabnost $22 \pm 8\%$ za d-treo-MPH in samo $5 \pm 3\%$ za l-treo-MPH. Maksimalna koncentracija je dosežena po eni do dveh urah, biološka razpolovna doba ($t_{1/2}$) 2 do 4 ure, odvisno od načina sproščanja MPH iz farmacevtske oblike (35). Dokazano je, da tudi pri prekomernem zaužitju MPH ne pride do kopičenja le-tega v telesu. Stopnja vezave MPH in njegovih presnovkov na plazemske beljakovine je približno 15%.

MPH se v telesu hitro in skoraj popolnoma presnovi s karboksilesterazo CES1A1 do α -fenil-2-piperidin-ocetne kisline, ki ima zelo majhno farmakološko aktivnost. Po peroralni

uporabi se MPH v obliki presnovkov izloči približno v 90% s sečem in od 1 do 3% z blatom. V seču najdemo manj kot 1% nespremenjenega MPH (32, 33).

MPH je kontraindiciran pri glavkomu, feokromocitomu, hipertireozi, sočasnem zdravljenju z ireverzibilnimi zaviralci monoaminske oksidaze, pri raznih psihiatričnih diagnozah, srčno-žilnih boleznih, cerebrovaskularnih boleznih in možganski anevrizmi. Neželeni učinki so praviloma blagi in redki, pojavijo pa se kot posledica prekomerne periferne aktivnosti noradrenalina in prekomerne centralne aktivnosti noradrenalina in dopamina. Pogosti neželeni učinki so zmanjšan apetit, izguba telesne mase, nespečnost, živčnost, nihanje razpoloženja in glavobol. Pri dolgotrajni uporabi se lahko predvsem zaradi konstantne povišane koncentracije dopamina pojavi odvisnost od MPH.

Na tržišču je veliko zdravil, ki vsebujejo MPH in imajo indikacijo za zdravljenje ADHD, vendar bomo predstavili samo originatorska zdravila, ki vsebujejo MPH in imajo različne načine sproščanja. To so Ritalin®, Equasym XL® in Concerta® in so na voljo v različnih odmerkih. Od zgoraj naštetih samo Equasym XL® ni na voljo v Sloveniji. Ritalin® ima takojšnje sproščanje (ang. immediate release s kratico IR-MPH), Equasym XL® ima prirejeno sproščanje, ki je nekoliko podaljšano (ang. extended release s kratico ER-MPH), Concerta® pa ima prirejeno sproščanje, ki je kombinacija takojšnjega in podaljšanega sproščanja (ang. osmotic release oral system s kratico OROS-MPH). Razlike v načinih sproščanja poglavitno vplivajo na čas delovanja zdravila, ki ga razumemo kot časovno obdobje, v katerem so vidni učinki zdravila. Lastnosti zdravil z MPH so predstavljene v preglednici I (32, 33, 36).

Preglednica I: Lastnosti zdravil z metilfenidatom za zdravljenje ADHD

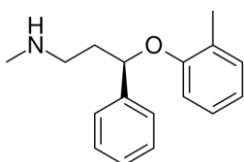
Ime zdravila	Oznaka učinkovine	Sproščanje	Delovanje	Razpoložljivi odmerki [mg]	Odmerjanje
Ritalin®	IR-MPH	takojšnje	4 – 5 ur	10	2x - 3x/dan
Equasym XL®	ER-MPH	prirejeno	6 – 9 ur	10, 20, 30	1x/dan
Concerta®	OROS-MPH	prirejeno	> 10 ur	18, 36, 54	1x/dan

IR-MPH – metilfenidat s takojšnjim sproščanjem, ER-MPH – metilfenidat z nekoliko podaljšanim sproščanjem, OROS-MPH – metilfenidat s prirejenim sproščanjem, ki je kombinacija takojšnjega in podaljšanega sproščanja

Od leta 2006 je na tržišču tudi Daytrana®, vendar v Sloveniji ni na voljo. Gre za transdermalni obliž, ki vsebuje MPH v različnih koncentracijah (10 mg, 15 mg, 20 mg in 30 mg) in deluje 10 ur (37). Transdermalna farmacevtska oblika ni podvržena metabolizmu prvega prehoda, zato je v primerjavi s peroralno farmacevtsko obliko pri enaki začetni koncentraciji na voljo več učinkovine, ki se sprošča enakomerneje čez dan.

Na začetku zdravljenja se uvede najnižji možni odmerek MPH, tj. dvakrat dnevno 10 mg pri IR-MPH, kar je primerljivo z odmerkom enkrat dnevno 18 mg pri OROS-MPH. Odmerek se počasi v razmikih približno enega tedna titrira do optimalnega odmerka. Najvišji možni odmerek je med 54 mg in 60 mg na dan (odvisno od farmacevtske oblike in načina sproščanja) (32, 33).

1.3.2.2 Atomoksetin



Slika 2: Strukturna formula atomoksetina

Atomoksetin (ang. atomoxetine s kratico ATX) se prednostno uporablja samo v primerih znane odvisnosti od MPH v preteklosti, odvisnosti od drog v preteklosti ali zaradi drugih kontraindikacij, sicer je ATX zdravilo drugega izbora za zdravljenje ADHD pri otrocih. Je visoko selektiven zaviralec presinaptičnega noradrenalinskega prenašalca in ima majhen vpliv na serotoninske in dopaminske prenašalce. Ker ne dviguje koncentracije dopamina v limbičnem predelu, nima potenciala za razvoj odvisnosti (38). Na sliki 2 je prikazana strukturna formula ATX.

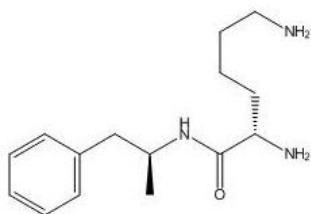
ATX se po peroralnem dajanju absorbira hitro in skoraj v celoti, največja začetna koncentracija je dosežena po eni do dveh urah. Biološka uporabnost se giblje med 63% in 94% in je odvisna od razlik v aktivnosti presnove s CYP2D6 med posamezniki. Posamezniki z zmanjšano aktivnostjo presnove (slabi presnavljalci) predstavljajo približno 7% bele populacije in imajo v primerjavi s posamezniki z normalno aktivnostjo presnove (obsežni presnavljalci) do 10-krat večji AUC ter dosežejo do 5-krat večje maksimalne plazemske koncentracije. ATX se v veliki meri (98%) veže na plazemske beljakovine, primarno na albumin. Glavni presnovek je 4-hidroksiatomoksetin, ki je enako učinkovit kot ATX, vendar se hitro glukuronidira do 4-hidroksiatomoksetin-O-glukuronida in izloči v urin. Povprečni razpolovni čas izločanja je približno 3,6 ure pri obsežnih presnavljalcih in približno 21 ur pri slabih presnavljalcih (38).

Kontraindiciran je pri glavkomu, sočasnem zdravljenju z ireverzibilnimi zaviralci monoaminske oksidaze, srčno-žilnih in možgansko-žilnih boleznih in pri feokromocitomu. Neželeni učinki so večinoma prehodni in le redko zahtevajo prenehanje jemanja zdravila. Najpogostejši neželeni učinki so glavobol, bolečine v trebuhu in zmanjšan apetit. Poročali so tudi, da se je pri nekaterih otrocih v zgodnji fazi zdravljenja pojavil zastoj v rasti v smislu pridobivanja telesne mase in višine (38).

Za zdaj je Strattera® edino zdravilo na tržišču, ki vsebuje ATX, in je na voljo tudi v Sloveniji. Na razpolago so različni odmerki (10 mg, 18 mg, 25mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg ali 100 mg), odmerjanje pa je enkrat dnevno – zjutraj. Če zdravnik predpiše drugače, se lahko ATX jemlje tudi dvakrat dnevno ali enkrat dnevno – popoldne. Na začetku zdravljenja se mora pri otrocih, ki so lažji od 70 kg, prve 4 do 7 dni dajati odmerek, ki ustreza 0,5 mg/kg na dan. Po enem tednu se odmerek lahko zviša na priporočeni vzdrževalni odmerek, ki znaša 1,2 mg/kg na dan, maksimalni odmerek pa je 1,8 mg/kg na dan. Pri otrocih, ki so težji od 70 kg, se prvih 7 dni daje začetni odmerek, ki znaša 40 mg/dan, kasneje se odmerek poviša na priporočenih 80 mg/dan, maksimalni odmerek pa je 100 mg/dan (38).

Block in sodelavci (39) so raziskovali razlike v učinkovitosti med jutranjim in popoldanskim odmerjanjem ter ugotovili, da jemanje ATX v enkratnem odmerku zjutraj bolj ugodno vpliva na znake ADHD, medtem ko enkratni popoldanski odmerek povzroča manj neželenih učinkov.

1.3.2.3 Lisdeksamfetamin



Slika 3: Strukturna formula lisdeksamfetamina

Lisdeksamfetamin (ang. lisdexamfetamine s kratico LDX) enako kot metilfenidat spada med stimulanse centralnega živčnega sistema. Je predzdravilo in v *in vitro* pogojih ne blokira ponovnega privzema noradrenalina in dopamina v presinaptičnih nevronih. LDX se po vstopu v rdeče krvničke razgradi s pomočjo tripsina, ki je serinska proteaza, do aminokisline L-lizin in dekstroamfetamina, ki je odgovoren za terapevtski učinek, saj blokira ponovni privzem noradrenalina in dopamina v presinaptične nevrone in s tem poveča koncentracijo noradrenalina in dopamina v zunajnevronskega prostora. Na sliki 3 je prikazana strukturna formula LDX.

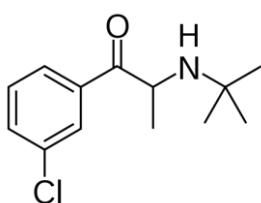
Po peroralnem dajanju se LDX hitro absorbira iz gastrointestinalnega trakta in se v rdečih krvničkah skoraj popolnoma razgradi do aktivnega presnovka dekstroamfetamina, ki doseže največjo plazemsko koncentracijo šele po 3,5 urah. LDX spada med amfetamine, za katere je značilno, da se lahko oksidirajo tako v fenilnem obroču, kakor tudi v stranski verigi. Pri tem nastajajo aktivni oksidirani presnovki kot sta 4-hidroksi-amfetamin in α -hidroksi-amfetamin. Čeprav točna pot presnove in udeleženi encimi niso poznani do potankosti, je znano, da CYP2D6 sodeluje pri nastajanju 4-hidroksi-amfetamina. Presnova

se zaključi z glukuronidi benzojske kisline in konjugati karboksilne kisline, ki se izločijo v urin. Z radioaktivnimi preiskavami je bilo ugotovljeno, da se v urin izloči približno 42% začetnega odmerka v obliki dekstroamfetamina, 25% v obliki karboksilne kisline in 2% v obliki nepresnovljenega LDX (40).

LDX je kontraindiciran sočasnem zdravljenju z ireverzibilnimi zaviralci monoaminske oksidaze. Neželeni učinki se pojavijo kot posledica prekomerne periferne aktivnosti noradrenalina in prekomerne centralne aktivnosti noradrenalina in dopamina. Pogosti neželeni učinki so zmanjšan apetit, slabost, bolečine v trebuhu in glavobol. Pri dolgotrajni uporabi se lahko zaradi konstantne povišane koncentracije dopamina pojavi odvisnost od LDX (40).

Prvo zdravilo z LDX, ki ima indikacijo za zdravljenje ADHD pri otrocih je Vyvanse® in je na tržišču od leta 2007. Na voljo je v različnih odmerkih (20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg in 70 mg), jemlje se v enkratnem jutranjem odmerku. Priporočen začetni odmerek je 30 mg LDX na dan v enkratnem jutranjem odmerku. Odmerek lahko počasi v razmikih približno enega tedna povečujemo za 10 mg do optimalnega odmerka, maksimalni odmerek je 70 mg na dan. Na slovenskem tržišču še trenutno ni na voljo nobenega zdravila z LDX (40).

1.3.2.4 Bupropion



Slika 4: Strukturna formula bupropiona

Bupropion (ang. bupropion s kratico BUP) je selektivni zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in dopamina. Ima minimalen učinek na ponovni privzem serotonina in ne zavira nobene od monoaminooksidaz. BUP je močan zaviralec encimskega sistema CYP2D6, zaradi česar so možne nevarne interakcije s kodeinom, ATX, imipraminom, moklobemidom in beta blokatorji (29, 41). Na sliki 4 je prikazana strukturna formula BUP.

Po peroralni aplikaciji BUP v obliki s prirejenim sproščanjem je največja plazemska koncentracija dosežena po približno petih urah. Absolutna biološka uporabnost BUP ni znana, vendar je na voljo vsaj 87% začetnega odmerka BUP, saj se ga približno toliko izloči z urinom. BUP se presnavlja v tri farmakološko aktivne presnovke: hidroksibupropion, treohidrobupropion in eritrohidrobupropion, ki so lahko klinično pomembni, saj dosežejo primerljive ali celo večje plazemske koncentracije kot BUP.

Presnova poteka naprej do neaktivnih presnovkov, ki so večinoma v obliki konjugatov in se izločajo z urinom. Do 10% presnovkov BUP se izloči z blatom. Povprečni razpolovni čas izločanja hidroksibupropiona je približno 20 ur, eritrohidrobupropiona 33 ur in treohidrobupropiona 37 ur. Da se doseže dinamično ravnovesje, je potrebnih vsaj 8 dni (41).

BUP je kontraindiciran pri bolnikih, ki imajo ali so imeli epileptične napade, pri tumorju v centralnem živčnem sistemu, hudi jetrni cirozi, pri bolnikih s predhodno diagnozo bulimije ali anoreksije ter pri sočasnem zdravljenju z ireverzibilnimi zaviralci monoaminske oksidaze. Pogosti neželeni učinki pri zdravljenju z BUP so glavobol, suha usta, navzea, bruhanje in nespečnost. Večinoma se pojavijo ob začetku zdravljenja in v nekaj dneh izzvenijo. Nespečnost se pojavi, kadar se zdravilo jemlje zvečer, zato se raje priporoča jemanje zdravila v enkratnem odmerku zjutraj (41).

Wellbutrin XR® je trenutno edino zdravilo na tržišču, ki vsebuje BUP in se primarno uporablja za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri odraslih ter nima indikacije za zdravljenje ADHD pri otrocih ali odraslih. Za zdravljenje ADHD z BUP se lahko psihiater ali pedopsihiater odloči šele takrat, ko zdravljenje z MPH, LDX ali ATX ni bilo uspešno. Zdravilo je na voljo v dveh odmerkih (150 mg in 300 mg) in ima prirejeno sproščanje, dostopno je tudi na slovenskem tržišču.

Uvedba in prekinitev zdravljenja z BUP morata biti postopna, odmerek lahko povečamo ali zmanjšamo šele po štirih tednih zdravljenja. Priporočen začetni odmerek za zdravljenje ADHD pri otrocih je 150 mg na dan, maksimalni pa 300 mg na dan (41-43).

1.4 METAANALIZA

Metaanaliza je statistična metoda, ki združuje rezultate več med seboj primerljivih in neodvisnih raziskav, ki so bile sistematično zbrane po vnaprej določeni strategiji. Ima poseben pomen pri potrjevanju učinkovitosti zdravljenja, saj posamezne raziskave nimajo dovolj velikih vzorcev (števila bolnikov), da bi lahko kvantitativno opredelile vpliv zdravljenja, ter ne omogočajo pregleda nad celotno obravnavano problematiko.

Osnovna enota metaanalize je posamezna raziskava, medtem ko običajna raziskava obravnava le posamezne ljudi, živali ali njihove skupine. Pred izvedbo metaanalize je potrebno opraviti sistematični pregled literature, ki je ključen postopek, saj je od vhodnih

podatkov odvisna kvaliteta metaanalize. Metaanaliza lahko poleg kvantitativnega združevanja določi tudi različnost med raziskavami in ugotavlja njihove vzroke. Pravilno izvedena metaanaliza lahko zagotovi praktične odgovore na protislovna klinična vprašanja, uspešno izvedena pa prihrani stroške in čas za dodatne klinične poskuse (44).

1.4.1 Obstoječe objavljene metaanalize

Pri pregledu literature smo zasledili pet novejših metaanaliz s področja ocenjevanja učinkovitosti farmakološkega zdravljenja ADHD pri otrocih, ki jih bomo lahko primerjali z rezultati naše metaanalize, čeprav se v načinu ocenjevanja učinkovitosti med seboj nekoliko razlikujejo. Faraone in sodelavci (30, 45) so v letih 2006 in 2009 objavili dve med seboj zelo podobni si metaanalizi. Primerjali so rezultate kliničnih študij vseh učinkovin, ki so kadarkoli bile v preizkušanjih ali v uporabi za zdravljenje ADHD pri otrocih, rezultatov placebo skupin niso upoštevali. Učinkovine so razdelili v tri skupine in jih primerjali med seboj: ne-stimulansi (ATX, BUP, modafinil, klonidin, guanfacin), stimulansi s takojšnjim sproščanjem (IR-MPH in drugi) ter stimulansi s prirejenim sproščanjem (ER-MPH, OROS-MPH, LDX in drugi). Ugotovili so, da so stimulansi s takojšnjim sproščanjem in stimulansi s prirejenim sproščanjem podobno učinkoviti in tudi najučinkovitejši ter da so ne-stimulansi manj učinkoviti, pri čemer sta najmanj učinkovita klonidin in bupropion.

Leta 2011 so Hanwella in sodelavci (46) analizirali rezultate primerjalnih medsebojnih (ang. head-to-head) kliničnih raziskav, v katerih so ugotavljali učinkovitost ATX in različnih farmacevtskih oblik MPH, vendar niso upoštevali rezultatov placebo skupin. Ugotovili so, da ne obstaja statistično značilna razlika med učinkovitostjo ATX in MPH pri zdravljenju ADHD. Najnovejši metaanalizi sta bili objavljeni v letu 2014. Schwartz in sodelavci (47) so raziskovali učinkovitost ATX za zdravljenje ADHD pri otrocih. V analizo so vključili tako dvojno kot tudi enojno slepe raziskave in niso izključili raziskav, v katerih so otroci imeli pridružene druge bolezni in stanja. Ugotovili so, da je ATX učinkovit in varen pri vseh otrocih, ki trpijo za ADHD, ne glede na pridružene bolezni. Roskell in sodelavci (48) so primarno raziskovali primerjalno učinkovitost LDX z ATX, različnimi farmacevtskimi oblikami MPH in placebom. Rezultate so analizirali z mrežno metaanalizo in ugotovili, da je LDX najučinkovitejši, po padajoči učinkovitosti mu sledijo OROS-MPH, ER-MPH, IR-MPH in najmanj učinkovit ATX.

2 NAMEN DELA

Po hitrem pregledu obstoječih metaanaliz s področja zdravljenja ADHD pri otrocih je bilo ugotovljeno, da so zadnji podatki o primerjalni učinkovitosti BUP in drugih uveljavljenih učinkovin (MPH, ATX in LDX) glede na placebo na voljo iz leta 2009. Od leta 2009 do danes so bile izvedene številne klinične raziskave s tega področja, v letu 2011 so bile posodobljene tudi smernice za zdravljenje ADHD. Od zgoraj naštetih učinkovin, samo BUP nima odobrene indikacije za zdravljenje ADHD pri otrocih, vendar se v izjemnih primerih vseeno uporablja (nenamenska uporaba, ang. off-label use).

Namen magistrske naloge je sistematično pregledati obstoječo literaturo povezano z zdravljenjem ADHD pri otrocih ter s pomočjo metaanalize primerjati učinkovitost in sprejemljivost izbranih učinkovin v primerjavi s placebom. Z rezultati metaanalize bomo poskušali potrditi ali zavrniti smiselnost nenamenske uporabe BUP.

Predpostavljamo, da bodo rezultati naše metaanalize primerljivi z drugimi že objavljenimi metaanalizami, vendar bodo v našo metaanalizo vključene tudi najnovejše klinične raziskave. Z našim delom bomo lahko pokazali razlike v učinkovitosti med posameznimi zdravili za zdravljenje ADHD pri otrocih in s tem prispevali h kvalitetnejšemu zdravljenju.

3 METODE

Naše delo bo razdeljeno na 4 dele. Najprej bomo pregledali obstoječe metaanalize, iz katerih bomo dobili nabor učinkovin, ki se uporabljajo za zdravljenje ADHD pri otrocih, nato bosta dva raziskovalca neodvisno pregledala literaturo po dveh podatkovnih bazah in iskala raziskave, ki bodo ustrezale vključitvenim in izključitvenim kriterijem. V tretjem delu bomo iz izbranih prispevkov pridobili potrebne vhodne podatke, ki jih bomo v zadnjem delu statistično obdelali in izvedli metaanalizo s pomočjo programske opreme Review Manager 5.3.

3.1 IZBOR UČINKOVIN ZA ANALIZO

V podatkovni bazi MEDLINE smo iskali metaanalize učinkovitosti povezane s farmakološkim zdravljenjem ADHD pri otrocih z naslednjim iskalnim algoritmom:

(ADHD OR attention-deficit/hyperactivity disorder OR attention deficit disorder with hyperactivity) AND (children OR adolescents)

Po pregledu obstoječih metaanaliz smo se odločili, da bomo v analizo učinkovitosti in varnosti vključili ATX, BUP, LDX in MPH v vseh oblikah takojšnjega in prirejenega sproščanja za peroralno uporabo. Pod MPH smo združili vse peroralne farmacevtske oblike MPH, ker ni bistvenih razlik v učinkovitosti med posameznimi oblikami.

3.2 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE

Iskanje smo izvedli brez jezikovnih omejitev v dveh podatkovnih bazah: MEDLINE in clinicaltrials.gov. Pri tem smo uporabili naslednji iskalni profil:

(atomoxetine OR bupropion OR lisdexamfetamine OR methylphenidate) AND (ADHD OR attention-deficit/hyperactivity disorder OR attention deficit disorder with hyperactivity)

Zadetke smo najprej pregledali po naslovu in povzetku ter v ožji izbor vključili samo raziskave, ki so bile:

- randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane in vzporedne,
- izvedene na otrocih do 18. leta starosti,
- sponzorirane ali nesponzorirane in

- so trajale vsaj 2 tedna.

Izključene so bile:

- raziskave, v katerih so imeli otroci poleg ADHD pridružena še druga psihiatrična stanja (depresije vseh vrst, anksioznosti vseh vrst, obsesivno-kompulzivno motnjo, avtizem, tike, odvisnost od zdravil in nikotina, shizofrenijo, epilepsijo in druge, razen ODD, ki se pojavlja pogosto skupaj z ADHD),
- raziskave, v katerih so primarno ocenjevali vpliv učinkovine na različne druge simptome, sindrome ali bolezni, ki so lahko pridruženi ADHD in hkrati niso psihiatrična stanja (npr. nočno mokrenje, kajenje, idr.),
- raziskave, v katerih se je metodologija pomembno razlikovala od ostalih (npr. raziskava je potekala v poletni šoli ali v namensko ustvarjenem laboratorijskem šolskem razredu (ang. laboratory classroom study)),
- raziskave, v katerih so raziskovali učinkovitost in varnost MPH pri spremembi terapije iz IR-MPH na OROS-MPH,
- raziskave, ki so trajale več kot 3 mesece.

Naslednja faza iskanja je potekala po celotnem objavljenem prispevku. V tej fazi so raziskave morale zadostiti še dodatnim vključitvenim kriterijem:

- Metodologija raziskave je jasna.
- Demografski podatki o otrocih in klinični izidi so jasno podani.

Raziskave, pri katerih ni bilo možno pridobiti celotnega prispevka, so bile izključene.

3.3 PODATKI IZ IZBRANIH KLINIČNIH RAZISKAV

Iz izbranih prispevkov smo pridobili naslednje demografske podatke: število otrok, povprečna starost, delež fantov, delež belcev, delež otrok, ki pred raziskavo niso bili farmakološko zdravljeni ter delež pridružene ODD. Iz teh podatkov smo izračunali celokupno število otrok v zdravljeni in kontrolni skupini ter skupni delež fantov.

Pridobili smo tudi podatke o načrtu posamezne klinične raziskave: identifikacija ADHD, trajanje raziskave, metoda in režim odmerjanja in odmerek v mg/kg/dan ali v mg/dan, ki smo jih podali za vsako učinkovino posebej. Iz teh podatkov smo izračunali povprečno

dolžino trajanja raziskave glede na učinkovino ter povprečni dnevni odmerek v mg/kg/dan ali v mg/dan.

Pri kliničnih izidih smo bili pozorni na vprašalnik, s katerim so v raziskavi merili učinkovitost zdravljenja. Pridobili smo tudi podatke o številu otrok, ki so predčasno zapustili raziskavo in posebej podatke o številu otrok, ki so predčasno zapustili raziskavo zaradi neželenega učinka, povezanega z zdravilom.

Podatke sta iz izbranih prispevkov neodvisno pridobila dva raziskovalca. Kjer podatkov ni bilo možno pridobiti, smo to jasno označili in navedli razlog.

3.4 METAANALIZA UČINKOVITOSTI IN SPREJEMLJIVOSTI ZDRAVILA

Osnovni koncept metaanalize je »obtežitev« posameznih raziskav glede na variabilnost rezultatov raziskave in glede na velikost vzorca (število otrok) v raziskavi. Utež za posamezno raziskavo se izračuna po naslednji enačbi:

$$W_i = \frac{1}{V_i}$$

Enačba 1: Izračun uteži posamezne raziskave

kjer je W_i utež in V_i varianca učinka posamezne raziskave. Ko so posamezne raziskave primerno obtežene, lahko rezultate različnih raziskav združimo ter z velikostjo učinka (ang. effect size) z večjo zanesljivostjo ocenimo učinkovitost zdravila.

Velikost učinka je statistični izračun, s katerim lahko primerjamo in kvantitativno ovrednotimo učinkovitost med posameznimi učinkovinami. Interpretirati ga moramo glede na vhodne podatke, ki morajo biti primerljivi in med seboj dovolj podobni, sicer lahko dobimo rezultate, ki niso realni in zanesljivi. Tako ne moremo primerjati raziskav, ki so se bistveno razlikovale po načrtu; taki parametri so npr. dvojna slepost, randomizacija, paralelna zasnova raziskave, vpliv placebo učinka, idr.

Obstaja nekaj različnih načinov za izračun velikosti učinka: Cohen-ova d vrednost (ang. Cohen's d) ali standardizirana povprečna razlika (ang. standardized mean difference s kratico SMD), razmerje relativnega tveganja (ang. relative risk ratio s kratico RR),

razmerje obetov (ang. odds ratio s kratico OR) in število oseb, ki jih moramo zdraviti, da dobimo en pozitivni dogodek (ang. number needed to treat s kratico NNT) (49).

Ker celotna teorija statističnega opisovanja in zaključevanja temelji na predpostavkah in modelih, moramo tudi pri metaanalizi opredeliti statistični model, na osnovi katerega bomo iz posameznih raziskav sklepali na povprečno oceno velikosti učinka. Najpogosteje se uporabljata dva statistična modela:

- model stalnih učinkov (ang. fixed effect model), ki predpostavlja, da vključene raziskave ocenjujejo isti učinek in da so učinki posameznih raziskav vzorčne vrednosti iste populacije ter
- model naključnih učinkov (ang. random effects model), ki predpostavlja, da so vključene raziskave naključno vzorčene iz različnih populacij raziskav, ki imajo različne učinke.

Model stalnih učinkov upošteva le raztros znotraj posameznih raziskav in predpostavlja, da vse vključene raziskave uporabljajo enako metodo merjenja, vzorci udeležencev pa so med seboj homogeni. Model slučajnih učinkov poleg raztrosa znotraj posameznih raziskav upošteva tudi raztros med raziskavami, zato se v realni praksi veliko bolj uporablja (44).

Učinkovitost in sprejemljivost zdravila se vrednotita na različne načine. Najpogosteje se uporabi podatke o izboljšanju pacientovega stanja glede na spremembo števila točk v primerjavi z začetkom raziskave, lahko pa na učinkovitost in sprejemljivost zdravila sklepamo iz uspešnosti raziskave same (npr. delež otrok, ki so uspešno zaključili sodelovanje v raziskavi ter delež otrok, ki so raziskavo zapustili predčasno).

Pri izračunu učinkovitosti smo izbrali ITT analizo (ang. intention to treat analysis; analiza glede na namero zdravljenja), ki obsega vse preiskovance, ki so bili randomizirani v raziskavo in so prejeli vsaj en odmerek učinkovine ali placebo.

Zaradi razlik med posameznimi raziskavami, ki so nastale bodisi zaradi razlik pri izbiri populacije ali razlik pri izdelavi načrta raziskave ali razlik pri načrtovanju kliničnih izidov, je potrebno oceniti heterogenost med raziskavami. Homogenost oziroma odsotnost heterogenosti se preverja računsko in grafično. Računski testi temeljijo na izračunavanju vrednosti χ^2 ali F (analiza variance). Najnovejši računski test in trenutno najzanesljivejši za izračun heterogenosti med posameznimi raziskavami je I^2 test. Vrednosti I^2 testa so med

0% in 100%, pri čemer vrednosti manjše od 25% pomenijo, da heterogenosti med raziskavami nismo dokazali, vrednosti večje od 75% pa pomenijo, da je heterogenost med raziskavami velika in je pri izračunu velikosti učinka potrebno uporabiti model naključnih učinkov. Test se lahko izvede tudi grafično z ugotavljanjem prekrivanja intervalov zaupanja med posameznimi raziskavami. Če se intervali zaupanja prekrivajo, heterogenosti med raziskavami ne dokažemo in se privzame, da so raziskave homogene (44, 50).

Ničelna hipoteza pri metaanalizi pravi, da med rezultati posameznih raziskav ne obstaja signifikantna heterogenost. Grafično se heterogenost oceni s pomočjo lijakastega grafa, ki prikazuje razpršenost podatkov. Na x osi so vnesene velikosti učinka in na y osi standardna napaka. Lijakasti graf je potrebno pregledati glede na asimetrijo. Če so podatki znotraj »lijaka«, je heterogenost neznačilna (44).

Pri izračunu velikosti učinka smo uporabili 95% interval zaupanja (ang. confidence interval s kratico CI), zato bodo p vrednosti manjše od 0,05 statistično značilne, vrednosti večje ali enake 0,05 pa bodo statistično neznačilne.

3.4.1 Učinkovitost zdravila

Za vrednotenje učinkovitosti se uporabljata dva parametra:

- razlika povprečnih vrednosti po vprašalniku med končnim in začetnim stanjem ter standardna deviacija in
- delež otrok, ki so dosegli izboljšanje po vnaprej določenem pragu (npr. delež otrok, ki je dosegel znižanje točk po vprašalniku za 25%).

Odločili smo se za prvi parameter, ki je kontinuiran, bolj uveljavljen, pogosteje uporabljen in nam nudi boljšo informacijo o učinkovitosti, saj je prag vedno določen arbitrarno in se med raziskavami precej razlikuje. Gre za razliko povprečij med končnim in začetnim stanjem glede na uporabljen vprašalnik, razpršenost podatkov se oceni s standardno deviacijo ali standardno napako.

Za kontinuirane spremenljivke se najpogosteje uporablja Cohen-ova d vrednost ali SMD. Izračunamo jo iz razlike dveh povprečnih vrednosti in njunih standardnih deviacij. Če je SMD enak 0, pomeni, da med zdravljeno in placebo skupino ni razlik v učinkovitosti, če se SMD razlikuje od 0, pomeni, da je učinkovitost v eni skupini večja kot v drugi.

V našem primeru smo od končne povprečne vrednosti točk po vprašalniku odšteli začetno povprečno vrednost točk po vprašalniku, pri čemer beseda končno označuje čas ob koncu raziskave in beseda začetno čas na začetku raziskave še pred prvim prejetim odmerkom učinkovine ali placebo. Vprašalniki za ocenjevanje jakosti simptomov ADHD so postavljeni tako, da večja kot je jakost simptomov in s tem resnost ADHD, večje je število točk po vprašalniku, zato smo pri odštevanju začetne vrednosti od končne vrednosti dobili negativen rezultat, v kolikor je seveda zdravljenje bilo uspešno in se je jakost simptomov znižala. Na ta način smo dobili dve razliki (posebej za zdravljeno in kontrolno skupino), ki smo ju vnesli v programsko opremo Review Manager ter z metodo inverzne variance izračunali SMD. V našem primeru torej vrednosti manjše od 0 pomenijo, da je učinkovina učinkovitejša od placebo in obratno. Če je SMD med -0.2 in -0.5, je učinek zdravila majhen, če je med -0.5 in -0.8, je učinek zdravila srednji, ter če je SMD manjši od -0.8, pomeni, da je učinek zdravila velik. Poleg SMD je potrebno podati tudi interval zaupanja, ki nam poda oceno o zanesljivosti SMD (49).

Primarno smo poskušali dobiti klinične izide pridobljene z ADHD-IV vprašalnikom, da bi bili rezultati kar najbolj primerljivi, vendar smo v analizo zajeli tudi druge vprašalnike (CPRS, CTRS, SWAN in IOWA), kadar ADHD-IV vprašalnik ni bil uporabljen. Ker so bili v raziskavah uporabljeni različni vprašalniki, smo z metodo inverzne variance za vsako učinkovino izračunali SMD, ki nam je dala informacijo o velikosti učinka, ter z modelom naključnih učinkov ocenili heterogenost med raziskavami. Vzroke za heterogenost smo iskali v načrtu posamezne raziskave in razlikah v populaciji.

3.4.2 Sprejemljivost zdravila

Sprejemljivost zdravila se oceni iz velikosti učinka, ki se v tem primeru izračuna iz podatkov o deležu otrok, ki so raziskavo zapustili predčasno zaradi kakršnegakoli razloga (kršenje protokola, osebni razlogi, neučinkovitost zdravila, pojav neželenega učinka). Gre za dihotomno spremenljivko, preko katere se z Mantel-Haenszelovo metodo izračuna razmerje obojestranskih tveganj za posamezno učinkovino (49).

Razmerje obojestranskih tveganj se izračuna po naslednji enačbi:

$$OR = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_2}{1-p_2}}$$

Enačba 2: Razmerje obetov

kjer je OR razmerje obetov, p_1 verjetnost, da se bo dogodek zgodil, in p_2 verjetnost, da se dogodek ne bo zgodil.

Sprejemljivost zdravila smo dodatno ocenili iz podatkov o deležu otrok, ki so raziskavo predčasno zapustili zaradi pojava neželenega učinka povezanega z učinkovino ali placebom (49).

3.4.3 Izvedba metaanalize

Metaanalizo smo izvedli s programsko opremo Review Manager, Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. Programska oprema je prosto dostopna, preprosta za uporabo in omogoča izvedbo metaanalize zveznih in dihotomnih spremenljivk.

4 REZULTATI

V tem poglavju bodo predstavljeni rezultati izbora učinkovin za analizo, sistematičnega pregleda literature, vsi uporabljeni podatki ter rezultati metaanalize učinkovitosti in sprejemljivosti zdravila.

4.1 IZBRANE UČINKOVINE ZA ANALIZO

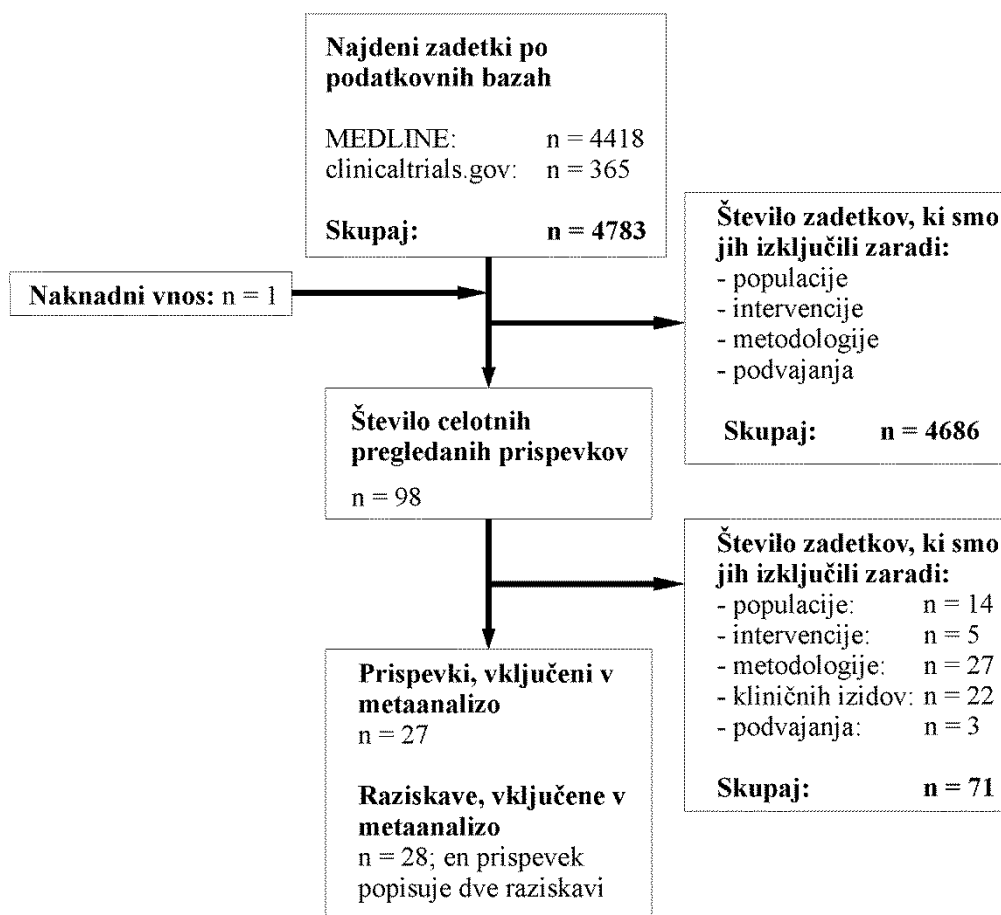
Iz novejših metaanaliz je razvidno, da se dandanes za zdravljenje ADHD pri otrocih v glavnem uporabljajo ATX, LDX in MPH v različnih farmacevtskih oblikah (46-48). V naš izbor smo dodali še BUP, ki se uporablja nenamensko (ang. off-label use) v izjemnih primerih (29).

4.2 REZULTATI SISTEMATIČNEGA PREGLEDA LITERATURE

Pregledali smo vse zadetke, ki so bili objavljeni do junija 2014. Skupno smo našli 4783 zadetkov, ki smo jih v prvi fazi pregledali po naslovu in povzetku glede na definirane vključitvene in izključitvene kriterije ter v naslednjo fazo vključili 98 prispevkov, od tega smo en prispevek dodali ročno. Izključili smo 4686 zadetkov zaradi:

- neustrezne populacije (raziskave na odrasli populaciji in raziskave, kjer so otroci imeli pridružene različne druge bolezni in stanja),
- neustrezne intervencije (raziskovanje učinkovitosti drugih učinkovin in farmacevtskih oblik, nefarmakološko zdravljenje),
- neustrezne metodologije (raziskave, ki niso bile randomizirane, vzporedne, dvojno slepe in s placebom kontrolirane)
- podvajanja raziskav ali objave enakih rezultatov.

Po pregledu celotnih prispevkov smo zaradi različnih razlogov izključili še nadaljnjih 71 prispevkov, preostalih 27 smo vključili v metaanalizo, kakor je prikazano na sliki 5. Ker en prispevek popisuje dve raziskavi, smo tako v metaanalizo vključili 28 raziskav in 27 prispevkov (51).



Slika 5: Shema iskanja objavljenih prispevkov po podatkovnih bazah

Večina raziskav je primerjala eno izmed izbranih učinkovin in placebo, tri raziskave pa so primerjale 2 učinkovini in placebo (52-54). V metaanalizo smo vključili 16 raziskav, v katerih so raziskovali učinkovitost ATX, 2 raziskavi, v katerih so raziskovali učinkovitost BUP, 3 raziskave, v katerih so raziskovali učinkovitost LDX in 9 raziskav, v katerih so raziskovali učinkovitost MPH.

4.3 DEMOGRAFSKI PODATKI O OTROCIH

Izbrani demografski podatki vseh vključenih raziskav so predstavljeni v preglednici II.

Preglednica II: Izbrani demografski podatki vseh vključenih raziskav

Avtor in leto raziskave	Oznaka učinkovine	Število otrok v zdravljeni skupini	Število otrok v kontrolni skupini	Povprečna starost $\pm$ SD [leta]	Delež fantov [%]	Vir
Abikoff, 2007	IR-MPH	61	53	4,42 $\pm$ 0,70	74,6	(55)
Bangs, 2008	ATX	156	70	9,56 $\pm$ 1,9	93,4	(56)
Biederman, 2003	IR-MPH	65	71	8,94 $\pm$ 1,82	76,5	(57)
Biederman, 2007	LDX	73	72	9,05 $\pm$ 1,75	70,3	(58)
Clay, 1988	BUP	18	10	Ni podano	96,4	(42)
Coghill, 2013	OROS-MPH	111	110	10,9 $\pm$ 2,77	80,7	(52)
	LDX	111				
Connors, 1996	BUP	72	37	8,5	90,0	(43)
Dell'Agnello, 2009	ATX	105	32	9,8 $\pm$ 2,3	92,7	(59)
Dittmann, 2011	ATX	60	59	11,1 $\pm$ 2,85	84,4	(60)
Findling, 2008	OROS-MPH	94	88	8,65 $\pm$ 1,93	69,8	(61)
Findling, 2011	LDX	78	79	14,5 $\pm$ 1,28	62,4	(62)
Gau, 2007	ATX	72	34	9,23 $\pm$ 2,14	88,7	(63)
Greenhill, 2002	ER-MPH	155	159	9,0 $\pm$ 1,9	81,8	(64)
Kaplan, 2004	ATX	53	45	9,98 $\pm$ 1,5	79,6	(65)
Kelsey, 2004	ATX	133	64	9,5 $\pm$ 1,8	70,6	(66)
Kratochvil, 2011	ATX	44	49	6,1 $\pm$ 0,55	67,7	(67)
Martenyi, 2009	ATX	72	33	9,8 $\pm$ 2,8	85,7	(68)
Michelson, 2001	ATX	84	84	11,2 $\pm$ 2,25	71,4	(69)
Michelson, 2002	ATX	85	85	10,3 $\pm$ 2,4	70,6	(70)
Montoya, 2009	ATX	100	51	10,3 $\pm$ 2,5	79,5	(71)
Newcorn, 2008	ATX	222	74	10,2 $\pm$ 2,41	74,2	(53)
	OROS-MPH	220				
Spencer, 2002	ATX	129	124	9,8 $\pm$ 1,55	74,1	(51)
Svanborg, 2009	ATX	49	50	11,5 $\pm$ 2,2	80,8	(72)
Takahashi, 2009	ATX	60	62	10,68 $\pm$ 2,41	85,2	(73)
Weiss, 2005	ATX	101	52	9,9 $\pm$ 1,3	80,4	(74)
Wilens, 2006	OROS-MPH	87	90	14,6 $\pm$ 1,5	80,2	(75)
Wolraich, 2001	OROS-MPH	95	90	9,0 $\pm$ 1,8	82,6	(54)
	IR-MPH	97				
Skupaj		2862	1827		79,4	

ATX – atomoksetin, BUP – bupropion, LDX – lisdexsamfetamin, IR-MPH – metilfenidat s takojšnjim sproščanjem, ER-MPH – metilfenidat z nekoliko podaljšanim sproščanjem, OROS-MPH – metilfenidat s podaljšanim sproščanjem, SD – standardna deviacija

Skupno smo za vključitev v metaanalizo iz 28 raziskav zajeli 2862 otrok, ki so bili zdravljeni z eno izmed učinkovin iz nabora in 1827 otrok, ki so prejeli placebo. Skoraj 80% udeleženih otrok v raziskavah je bilo moškega spola, kar sovпада s podatkom, da se ADHD pri fantih pojavlja štirikrat pogosteje kot pri dekletih (1). Povprečnih starosti ne

moremo primerjati neposredno, saj so se metodologije in pogoji za vključitev otrok v raziskavo razlikovali med posameznimi raziskavami.

V ožji izbor so se uvrstile še nekatere druge raziskave, ki so ustrezale po namenu in metodologiji, vendar smo jih zaradi pomanjkljivih rezultatov ali njihovega pomanjkanja izključili (39, 61, 76-78).

4.4 PODATKI O NAČRTU RAZISKAV

Načrt posamezne raziskave smo na kratko povzeli z naslednjimi parametri: način diagnosticiranja ADHD, uporabljeni vprašalniki, uporabljen odmerek, režim in metoda odmerjanja ter trajanje raziskave. Rezultate smo podali za vsako učinkovino posebej.

4.4.1 Raziskave z atomoksetinom

V preglednici III so zbrani podatki o načrtu raziskav, ki so ugotavljale učinkovitost in varnost ATX.

Preglednica III: Podatki o metodologiji raziskav z atomoksetinom

Avtor in leto raziskave	Diagnoza ADHD	Uporabljeni vprašalnik	Odmerek [mg/kg/dan]	Odmerjanje		Trajanje raziskave [teden]
				Režim	Metoda	
Bangs, 2008	DSM-IV	SNAP-IV	1,20 ± 0,28	1x/dan	Titracija	8
Dell'Agnello, 2009	DSM-IV	SNAP-IV	1,1 ± 0,13	1x/dan	Titracija	8
Dittmann, 2011	DSM-IV	SNAP-IV	Ni podano	1x/dan	Titracija	9
Gau, 2007	DSM-IV	ADHD-IV	1,4 ± 0,38	1x/dan	Titracija	6
Kaplan, 2004	DSM-IV	ADHD-IV	1,6 ± 0,6	1x/dan	Titracija	9
Kelsey, 2004	DSM-IV	ADHD-IV	1,3	1x/dan	Titracija	8
Kratochvil, 2011	DSM-IV	ADHD-IV	1,4 ± 0,4	1x/dan	Titracija	8
Martenyi, 2009	DSM-IV	ADHD-IV	1,4 ± 0,4	1x/dan	Titracija	6
Michelson, 2001	DSM-IV	ADHD-IV	1,2	2x/dan	Definirano	8
Michelson, 2002	DSM-IV	ADHD-IV	1,3 ± 0,2	1x/dan	Titracija	6
Montoya, 2009	DSM-IV	ADHD-IV	Ni podano	1x/dan	Titracija	12
Newcorn, 2008	DSM-IV	ADHD-IV	1,45 ± 0,32	2x/dan	Titracija	6
Spencer, 2002	DSM-IV	ADHD-IV	1,6	2x/dan	Titracija	9
Svanborg, 2009	DSM-IV	ADHD-IV	1,1 ± 0,2	1x/dan	Titracija	10
Takahashi, 2009	DSM-IV	ADHD-IV	1,2	2x/dan	Definirano	8
Weiss, 2005	DSM-IV	ADHD-IV	1,33 ± 0,30	1x/dan	Titracija	7
Povprečna dolžina trajanja raziskave						8

DSM-IV – Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, 4. izdaja, SNAP-IV – 4. izdaja SNAP vprašalnika, ADHD-IV – 4. izdaja ADHD vprašalnika

V vseh raziskavah je bila pri diagnozi ADHD uporabljena DSM-IV klasifikacija. Povprečni odmerek je bil med 1,1 in 1,6 mg/kg na dan, odmerjanje pa enkrat ali dvakrat dnevno. V dveh raziskavah (69, 73) so otroke razvrstili v skupine s točno določenim odmerkom, ki ga tekom raziskave ni bilo možno spreminjati. Povprečna dolžina trajanja raziskave je bila 8 tednov. Uporabljena sta bila dva vprašalnika in sicer vprašalnik ADHD-IV in vprašalnik SNAP-IV. Za ocenjevanje znakov ADHD oba vprašalnika uporabljata identične trditve (9 trditev za nepozornost in 9 za hiperaktivnost z impulzivnostjo), ki jih vrednotita na identičen način (s 4-točkovno lestvico, ki temelji na pogostnosti pojavljanja simptomov), rezultat pa je pri vprašalniku ADHD-IV podan kot skupna vrednost vseh trditev, pri vprašalniku SNAP-IV pa se poda skupna vrednost vseh trditev in posebej vrednost 18ih trditev, ki vrednotijo znake ADHD, zato lahko te rezultate med seboj primerjamo neposredno (79).

4.4.2 Raziskave z bupropionom

V preglednici IV so zbrani podatki o metodologiji raziskav, ki so ugotavljale učinkovitost in varnost BUP.

Preglednica IV: Podatki o metodologiji raziskav z bupropionom

Avtor in leto raziskave	Diagnoza ADHD	Uporabljeni vprašalnik	Odmerek [mg/kg/dan]	Odmerjanje		Trajanje raziskave [teden]
				Režim	Metoda	
Clay, 1988	DSM-III	CPRS	5,3	1x/dan	Titracija	4
Conners, 1996	DSM-III	CPRS	Ni podano	2x/dan	Titracija	4
Povprečna dolžina trajanja raziskave						4

DSM-III – Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, 3. izdaja, CPRS – Connersov vprašalnik za starše

V obeh raziskavah je bila pri diagnozi ADHD uporabljena tretja izdaja DSM klasifikacije (DSM-III), ki je bila veljavna v času, ko so raziskave potekale. V obeh so uporabili vprašalnik CPRS. Povprečni odmerek v raziskavi Conners 1996 (43) ni bil podan, odmerki pa so bili med 150 mg in 300 mg na dan, ki so jih otroci dobivali enkrat ali dvakrat dnevno. Odmerke so v obeh raziskavah titrirali do otrokom optimalnega odmerka. Obe raziskavi sta trajali 4 tedne.

4.4.3 Raziskave z lisdeksamfetaminom

V preglednici V so zbrani podatki o metodologiji raziskav, ki so ugotavljale učinkovitost in varnost LDX.

Preglednica V: Podatki o metodologiji raziskav z lisdeksamfetaminom

Avtor in leto raziskave	Diagnoza ADHD	Uporabljeni vprašalnik	Odmerek [mg/dan]	Odmerjanje		Trajanje raziskave [teden]
				Režim	Metoda	
Biederman, 2007	DSM-IV	ADHD-IV	70	1x/dan	Definirano	4
Coghill, 2013	DSM-IV	ADHD-IV	45,4 ± 12,7	1x/dan	Titracija	7
Findling, 2011	DSM-IV	ADHD-IV	70	1x/dan	Definirano	4
Povprečna dolžina trajanja raziskave						5

DSM-IV – Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, 4. izdaja, ADHD-IV – 4. izdaja ADHD vprašalnika

V vseh treh raziskavah je bila pri diagnozi ADHD uporabljena DSM-IV klasifikacija, za ocenjevanje znakov pa vprašalnik ADHD-IV. V dveh raziskavah so otroke razvrstili v skupine s točno določenim odmerkom (58, 62), ki ga tekom raziskave ni bilo možno spreminjati. V raziskavi Coghill 2013 (52) so odmerek titrirali do otrokom optimalnega odmerka, zato je tudi raziskava trajala tri tedne več kot ostali dve. Povprečna dolžina trajanja raziskave je 5 tednov. V vseh treh raziskavah so otroci prejeli LDX v enkratnem jutranjem odmerku.

4.4.4 Raziskave z metilfenidatom

Pri MPH smo podatke o metodologiji podali v treh sklopih glede na obliko sproščanja. V prvem sklopu so podani podatki o raziskavah z IR-MPH, v drugem so podatki o raziskavah z ER-MPH in v tretjem podatki o raziskavah z OROS-MPH. Za vsako obliko sproščanja smo posebej izračunali povprečno dolžino trajanja raziskave. Podatki so zbrani v preglednici VI.

Preglednica VI: Podatki o metodologiji raziskav z metilfenidatom

Avtor in leto raziskave	Diagnoza ADHD	Uporabljeni vprašalnik	Odmerek [mg/kg/dan]	Odmerjanje		Trajanje raziskave [teden]
				Režim	Metoda	
Abikoff, 2007	DSM-IV	SWAN	Ni podano	3x/dan	Definirano	4
Biederman, 2003	DSM-IV	CTRS	Ni podano	1x/dan	Definirano	2
Wolraich, 2001	DSM-IV	IOWA-IO	$0,9 \pm 0,4$	3x/dan	Titracija	4
IR-MPH Povprečna dolžina trajanja raziskave						3,3
Greenhill, 2002	DSM-IV	CPRS	1,28	1x/dan	Titracija	3
ER-MPH Povprečna dolžina trajanja raziskave						3
Coghill, 2013	DSM-IV	ADHD-IV	Ni podano	1x/dan	Titracija	7
Findling, 2008	DSM-IV	CPRS	Ni podano	1x/dan	Titracija	7
Newcorn, 2008	DSM-IV	ADHD-IV	$1,16 \pm 0,55$	1x/dan	Titracija	6
Wilens, 2006	DSM-IV	ADHD-IV	Ni podano	1x/dan	Definirano	2
Wolraich, 2001	DSM-IV	IOWA-IO	$1,1 \pm 0,5$	1x/dan	Titracija	4
OROS-MPH Povprečna dolžina trajanja raziskave						5,2

DSM-IV – Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, 4. izdaja, SWAN – SWAN vprašalnik, CTRS – Connersov vprašalnik za učitelje, IOWA-IO – IOWA vprašalnik, ki ocenjuje znake nepozornosti in hiperaktivnosti z impulzivnostjo, CPRS – Connersov vprašalnik za starše, ADHD-IV – 4. izdaja ADHD vprašalnika, IR-MPH – metilfenidat s takojšnjim sproščanjem, ER-MPH – metilfenidat z nekoliko podaljšanim sproščanjem, OROS-MPH – metilfenidat s podaljšanim sproščanjem,

Našli smo tri primerne raziskave z IR-MPH, eno z ER-MPH in 5 primernih raziskav z OROS-MPH. V vseh raziskavah so za diagnozo ADHD uporabili DSM-IV klasifikacijo, vprašalniki za ocenjevanje znakov ADHD pa so bili različni. V treh raziskavah so uporabljali vprašalnik ADHD-IV, v dveh vprašalnik CPRS, v eni vprašalnik CTRS, v eni vprašalnik SWAN in v dveh vprašalnik IOWA, kjer smo kot rezultate uporabili samo rezultate od enega dela vprašalnika IOWA in sicer vprašalnik IOWA-IO, ki se nanaša na znake ADHD. Odmerki so bili različni, odmerjanje pa za IR-MPH enkrat do trikrat dnevno, za ER-MPH in OROS-MPH pa enkrat dnevno. V treh raziskavah (55, 57, 75) je še pred randomizacijo potekala faza titracije do optimalnega odmerka, tako da so otroci po randomizaciji takoj prejeli njim optimalni odmerek, ki se potem do konca raziskave ni spreminjal. Povprečna dolžina trajanja raziskave je bila najdaljša za OROS-MPH.

4.5 KLINIČNI IZIDI

Podatke o učinkovitosti zdravljenja smo statistično obdelali s programsko opremo Review Manager 5.3, kjer smo kot končni rezultat dobili velikost učinka za posamezno učinkovino. Ker smo ocenili, da se raziskave po metodologiji dela bistveno razlikujejo med seboj po

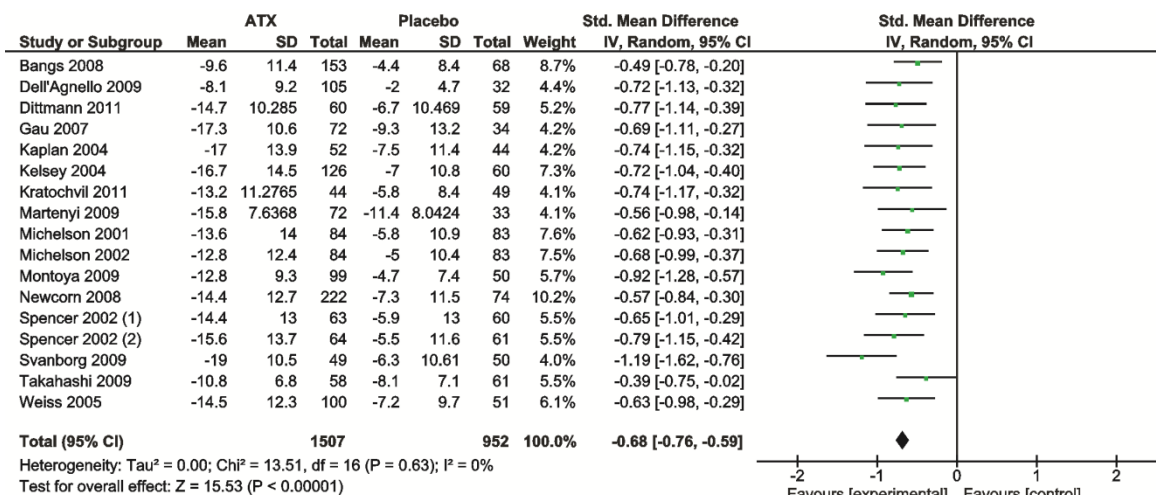
vprašalnikih, trajanju raziskave, odmerkih in načinu odmerjanja, smo za statistično analizo uporabili model naključnih učinkov (ang. random effects model).

4.5.1 Učinkovitost zdravila

Učinkovitost zdravila smo ocenili iz rezultatov vprašalnika, ki so ga v raziskavi uporabili. Kot rezultat je podan drevesni diagram za vsako učinkovino posebej. Posamezna raziskava v drevesnem diagramu je obtežena glede na variabilnost rezultatov raziskave, kar je povezano z velikostjo vzorca v raziskavi. Homogenost med raziskavami je ocenjena z Q-statistiko (χ^2 porazdelitev).

V nekaterih raziskavah so bili otroci randomizirani v več kot samo eno zdravljeno skupino glede na način odmerjanja ali odmerek. Če bi upoštevali vse zdravljene skupine, bi tudi rezultate za placebo upoštevali večkrat, zato smo se odločili, da izberemo samo eno skupino, ki je po odmerku ali načinu odmerjanja najbolj podobna ostalim raziskavam. S tem smo pridobili kvalitetnejše vhodne podatke, ki so ključni za uspešno izvedeno metaanalizo.

Na sliki 6 so prikazani rezultati analize učinkovitosti ATX.



ATX - atomoksetin, SD - standardna deviacija, IV - inverzna varianca, CI - interval zaupanja,
 Spencer 2002 (1): rezultati otrok, ki v preteklosti niso prejeli stimulansov
 Spencer 2002 (2): rezultati otrok, ki so v preteklosti prejeli stimulans

Slika 6: Drevesni diagram za raziskave z atomoksetinom

Skupno smo v sedemnajstih raziskavah zajeli 1507 otrok, ki so prejeli ATX, in 952 otrok, ki so prejeli placebo. SMD je -0,68 (95% CI: od -0,76 do -0,59; $p < 0,001$), kar pomeni, da je učinek ATX srednji in je vrednost statistično značilna glede na placebo. I^2 je blizu 0%, kar pomeni, da je heterogenost med raziskavami zanemarljiva in je s statističnim testom nismo dokazali ($p = 0,63$).

V prispevku Spencer 2002 (51) so otroke razdelili v dve skupini glede na otrokovo predhodno izpostavljenost stimulansom. Rezultati so podani kot dve ločeni raziskavi. V raziskavi 1 so zbrani rezultati otrok, ki v preteklosti niso prejeli stimulansov, v raziskavi 2 pa rezultati otrok, ki so v preteklosti že prejeli stimulanse.

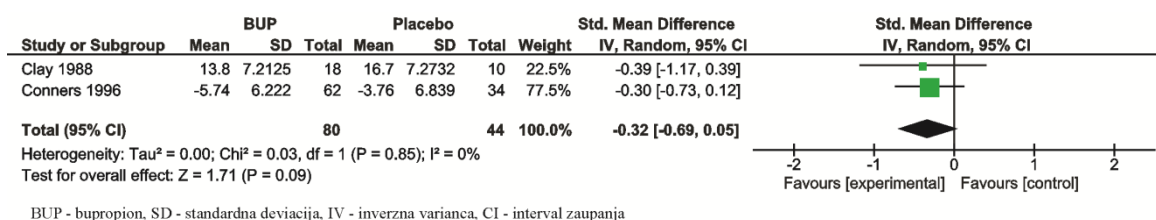
V dveh raziskavah (69, 73) so otroke randomizirali v štiri skupine; ena skupina je prejela placebo, ostale tri pa točno določen odmerek ATX in sicer 0,5 mg/kg na dan, 1,2 mg/kg na dan ali 1,8 mg/kg na dan. Za zdravljeno skupino smo izbrali skupino, ki je prejela 1,2 mg/kg na dan, saj je tak odmerek tudi v drugih raziskavah največkrat opisan kot ciljni. V skupini, ki je prejela 0,5 mg/kg na dan, učinkovitost ATX ni bila statistično značilna, najvišji dovoljeni odmerek 1,8 mg/kg na dan pa se uporablja samo pri otrocih, ki jim nižji odmerki niso pomagali.

V raziskavi Dittmann 2011 (60) so poleg učinkovitosti in varnosti ATX raziskovali tudi vpliv hitrosti titriranja ATX na pojav neželenih učinkov in učinkovitost. Otroke so razdelili v tri skupine; ena skupina je prejela placebo, ostali dve sta bili zdravljeni skupini, ki sta se razlikovali samo v hitrosti titracije odmerka do otroku optimalnega odmerka. Za titriranje ATX se v splošnem uporabljata dve shemi:

- hitrejša titracija: začetni odmerek 0,5 mg/kg na dan, dvig odmerka na 1,2 mg/kg na dan po 4 dneh, morebitni dodatni dvig odmerka na 1,8 mg/kg na dan po dodanem tednu jemanja ATX
- počasnejša titracija: začetni odmerek 0,5 mg/kg na dan, dvig odmerka na 1,2 mg/kg na dan po 7 dneh, morebitni dodatni dvig odmerka na 1,8 mg/kg na dan po dodanem tednu jemanja ATX.

V ostalih raziskavah z ATX je bila pogosteje uporabljena hitrejša titracija, zato smo za vključitev v metaanalizo izbrali skupino s hitrejšo titracijo.

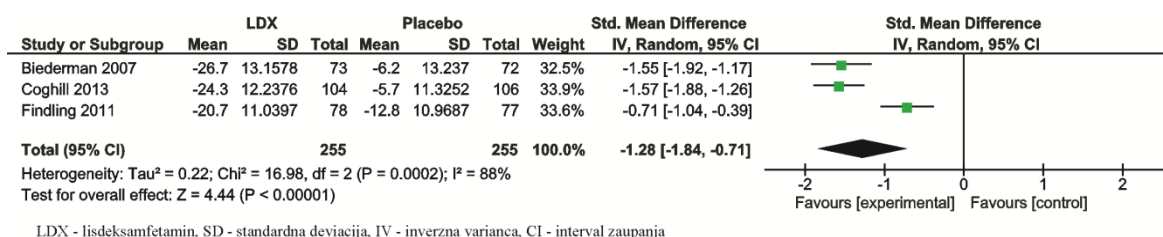
Na sliki 7 so prikazani rezultati analize učinkovitosti BUP.



Slika 7: Drevesni diagram za raziskave z bupropionom

Skupno smo v dveh raziskavah zajeli 80 otrok, ki so prejeli BUP, in 44 otrok, ki so prejeli placebo. SMD je -0,32 (95% CI: od -0,69 do 0,05; $p = 0,09$), kar pomeni, da je učinek BUP majhen in vrednost ni statistično značilna glede na placebo. I^2 je blizu 0%, kar pomeni, da je heterogenost med raziskavami zanemarljiva in je s statističnim testom nismo uspeli dokazati ($p = 0,85$).

Na sliki 8 so prikazani rezultati analize učinkovitosti LDX.



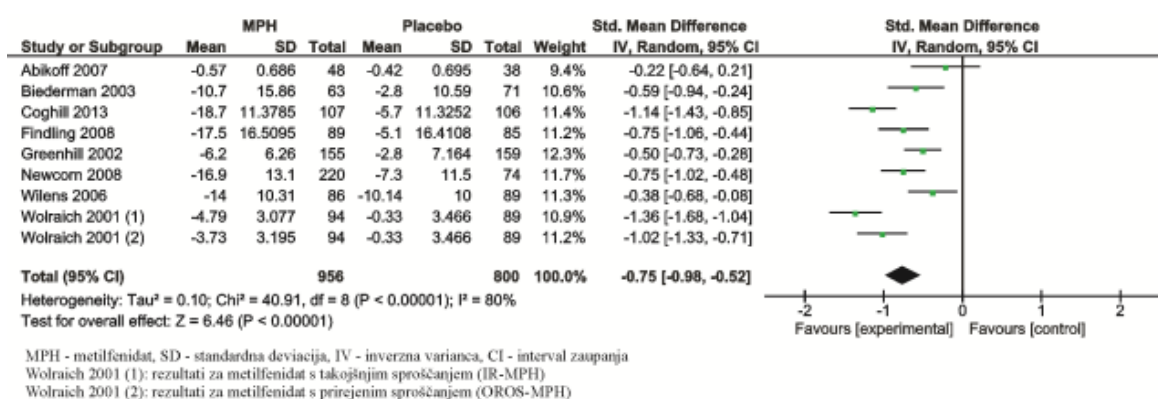
Slika 8: Drevesni diagram za raziskave z lisdeksamfetaminom

Skupno smo v treh raziskavah zajeli 255 otrok, ki so prejeli LDX, in 255 otrok, ki so prejeli placebo. SMD je -1,28 (95% CI: od -1,84 do -0,71; $p < 0,001$), kar pomeni, da je učinek LDX velik in je vrednost statistično značilna glede na placebo. I^2 je velik (88%), tudi prisotnost heterogenosti je statistično značilna ($p < 0,001$).

Glede na rezultat izstopa raziskava Findling 2011 (62), ki je pokazala najnižjo učinkovitost LDX izmed izbranih treh. V tej raziskavi so ugotavljali učinkovitost LDX samo pri mladostnikih starih od 13 do 17 let. Predvidevamo torej, da je vzrok za heterogenost in posledično nižjo učinkovitost zdravila višja starost otrok, saj drugih razlik v demografskih podatkih in podatkih o načrtu raziskav nismo zasledili.

V dveh raziskavah (58, 62) so otroke randomizirali v štiri skupine; ena skupina je prejela placebo, ostale tri so prejemale LDX v točno določenih odmerkih (30 mg, 50 mg ali 70 mg na dan). Ker so v raziskavi Biederman 2007 (58) podali rezultate samo za dve skupini (placebo in skupina, ki je prejela 70 mg na dan), smo tudi pri raziskavi Findling 2011 (62) zajeli samo podatke za ti dve skupini, da bi zmanjšali razlike med vhodnimi podatki.

Na sliki 9 so prikazani rezultati analize učinkovitosti MPH.



Slika 9: Drevesni diagram za raziskave z metilfenidatom

Skupno smo v devetih raziskavah zajeli 956 otrok, ki so prejeli MPH, in 800 otrok, ki so prejeli placebo. SMD je -0,75 (95% CI: od -0,98 do -0,52; $p < 0,001$), kar pomeni, da je učinek MPH srednji in je vrednost statistično značilna glede na placebo. I^2 je velik (80%), tudi prisotnost heterogenosti je statistično značilna ($p < 0,001$).

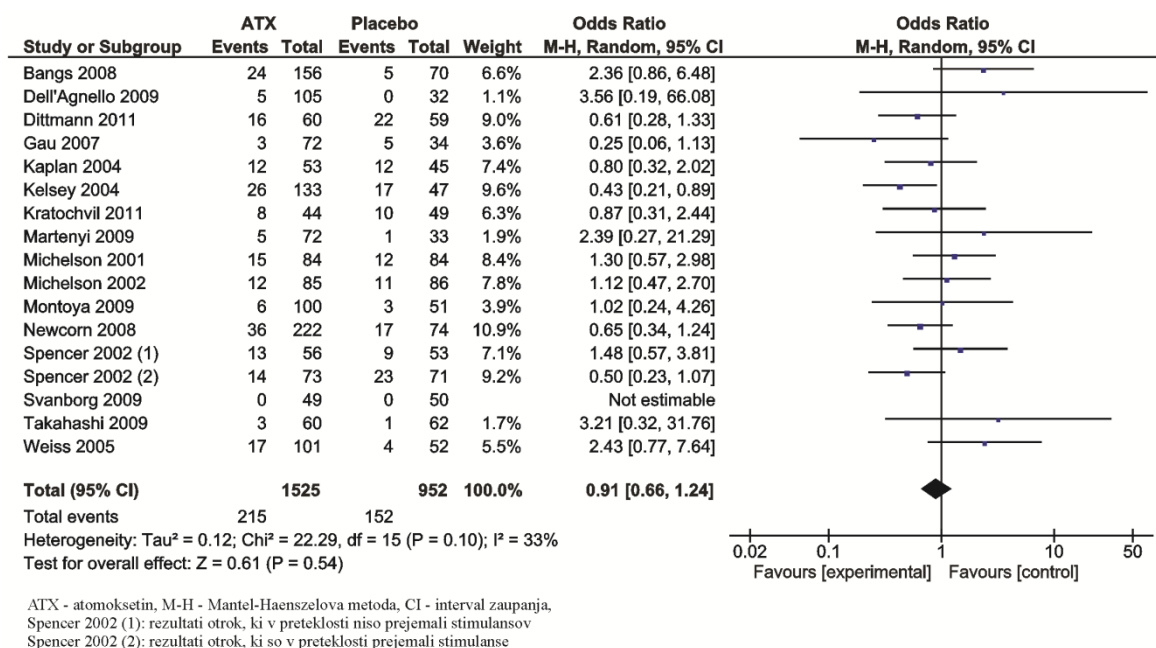
Vzroke za heterogenost najdemo tako v demografskih podatkih (v raziskavi Abikoff 2007 (55) so ugotavljali učinkovitost MPH samo pri otrocih starih od 3 do 5,5 let, v raziskavi Wilens 2006 (75) pa samo pri mladostnikih starih od 13 do 18 let), kakor tudi v načrtu raziskav (predhodna faza titracije do optimalnega odmerka, različna dolžina trajanja raziskave, različni uporabljeni vprašalniki, razlike v načinu odmerjanja). Ker je možnih vzrokov za heterogenost več, ne moremo natančno sklepati, kateri vzrok je dejansko odgovoren za heterogenost, vseeno pa lahko trdimo, da je MPH učinkovitejši od placeba, saj je vrednost statistično značilna.

4.5.2 Sprejemljivost zdravila

Sprejemljivost zdravila smo ocenili iz podatkov o številu otrok, ki so raziskavo zapustili predčasno. V Review Manager smo vnesli število predčasnih prekinitev sodelovanja v raziskavi za zdravljeno in kontrolno skupino posebej ter število otrok v omenjenih skupinah. Z modelom naključnih učinkov in z Mantel-Haenszelovo metodo smo dobili velikost učinka, ki smo ga izračunali iz razmerja obetov (OR) za vsako učinkovino posebej. Če je OR večje od 1, bodo večji obeti, da se bo predčasna prekinitev sodelovanja zgodila v zdravljeni skupini, če je OR manjši od 1, bodo večji obeti, da se bo predčasna prekinitev sodelovanja zgodila v kontrolni skupini. Če je OR enak 1, bodo obeti za nastanek predčasne prekinitve sodelovanja v obeh skupinah enaki.

V raziskavah, kjer do predčasnih prekinitev ni prišlo, se sprejemljivosti ne oceni, saj rezultat ne vpliva na razmerje obetov.

Na sliki 10 so prikazani rezultati sprejemljivosti ATX.

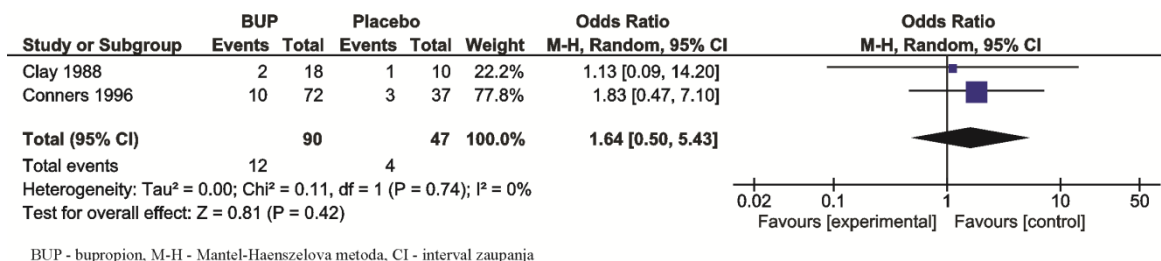


Slika 10: Sprejemljivost atomoksetina

OR je 0,91 (95% CI: 0,66 do 1,24; $p = 0,54$), kar pomeni, da so obeti za predčasno prekinitev sodelovanja v zdravljeni skupini za 1,1 krat manjši od obetov v kontrolni skupini. Vrednost ni statistično značilno različna od 1, kar pomeni, da nismo uspeli

pokazati da bi bila sprejemljivost ATX boljša od kontrole. Zaznali smo tudi manjšo heterogenost med raziskavami ($I^2 = 33\%$).

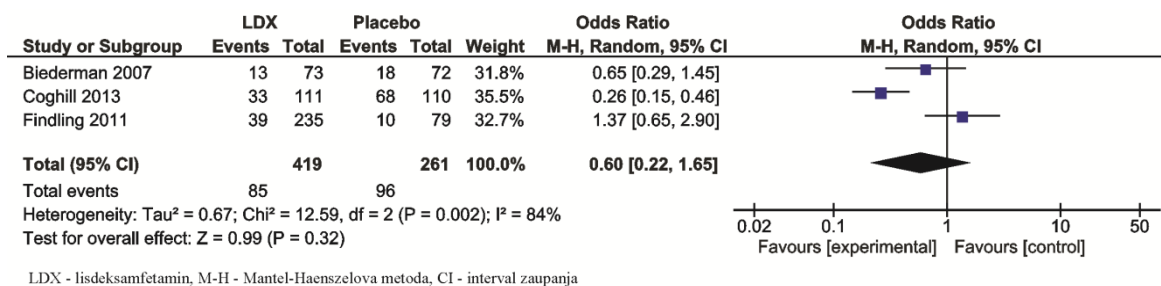
Na sliki 11 so prikazani rezultati sprejemljivosti BUP.



Slika 11: Sprejemljivost bupropiona

OR je 1,64 (95% CI: 0,50 do 5,43; $p = 0,74$), kar pomeni, da so obeti za predčasno prekinitev sodelovanja v zdravljeni skupini za 1,64 krat večji od obetov v kontrolni skupini. Vrednost ni statistično značilno različna od 1, kar pomeni, da nismo uspeli pokazati da bi bila sprejemljivost BUP boljša od kontrole. Heterogenost med raziskavami je zanemarljiva ($I^2 = 0\%$).

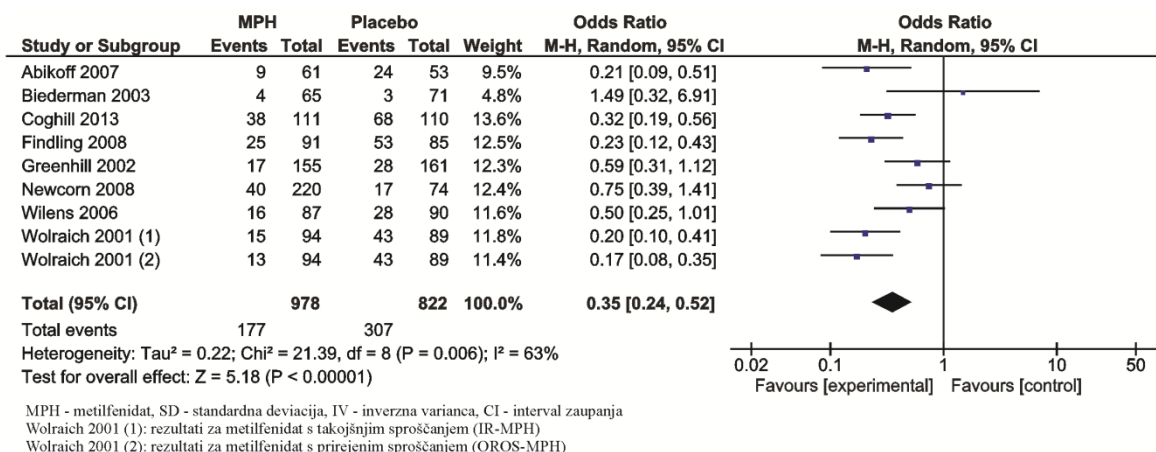
Na sliki 12 so prikazani rezultati sprejemljivosti LDX.



Slika 12: Sprejemljivost lisdeksamfetamina

OR je 0,60 (95% CI: 0,22 do 1,65; $p < 0,01$), kar pomeni, da so obeti za predčasno prekinitev sodelovanja v zdravljeni skupini za 1,67 krat manjši od obetov v kontrolni skupini. Vrednost je statistično značilno različna od 1, kar pomeni, da je sprejemljivost LDX boljša od kontrole. Zaznali smo večjo heterogenost med raziskavami ($I^2 = 84\%$).

Na sliki 13 so prikazani rezultati sprejemljivosti MPH.



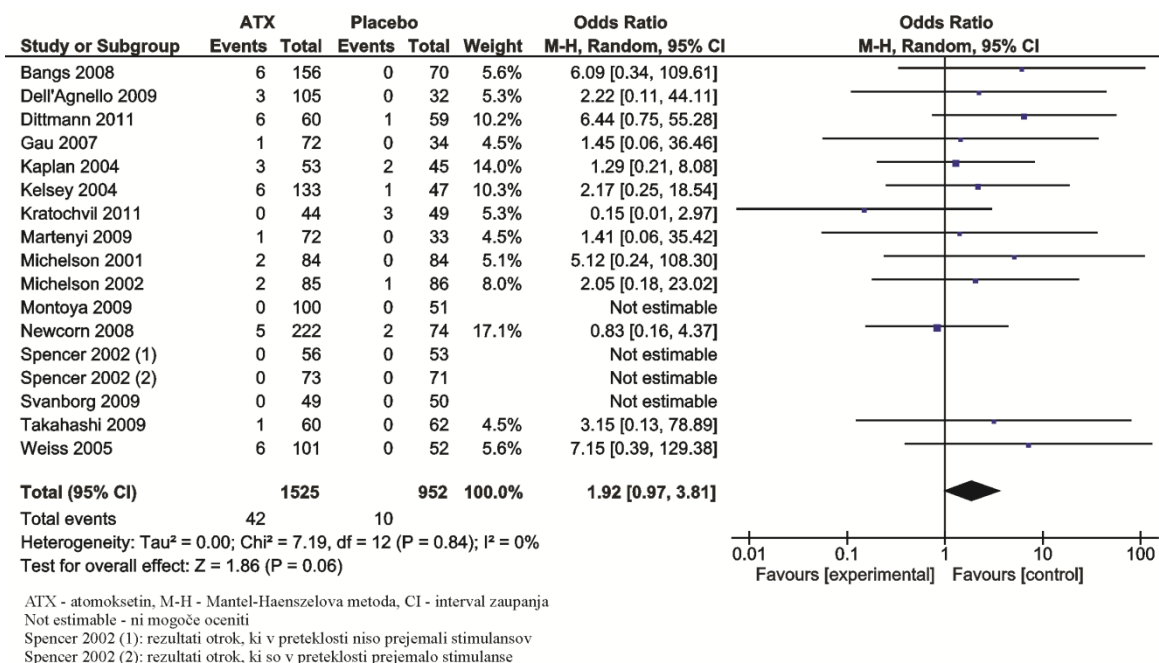
Slika 13: Sprejemljivost metilfenidata

OR je 0,35 (95% CI: 0,24 do 0,52; $p < 0,01$), kar pomeni, da so obeti za predčasno prekinitev sodelovanja v zdravljeni skupini za 2,86 krat manjši od obetov v kontrolni skupini. Vrednost je statistično značilno različna od 1, kar pomeni, da je sprejemljivost MPH boljša od kontrole. Zaznali smo zmerno heterogenost med raziskavami ($I^2 = 63\%$).

Pri ATX, LDX in MPH smo ugotovili, da so obeti za predčasno prekinitev sodelovanja večji v kontrolni skupini, kar si razlagamo s tem, da med vzroke za predčasno zapustitev raziskave sodi tudi neučinkovitost zdravila, ki je v tem primeru realna, saj otrok ne prejema nobene učinkovine. Samo pri BUP smo ugotovili, da so obeti za predčasno prekinitev sodelovanja večji za zdravljeno skupino.

V podatku o številu otrok, ki so raziskavo zapustili predčasno, so zajeti vsi vzroki predčasnega prenehanja sodelovanja: neučinkovitost zdravila, neželeni učinki, kršenje protokola in različni osebni razlogi. Samo iz tega podatka torej ne moremo z gotovostjo sklepati na sprejemljivost zdravila, saj mnogi razlogi sploh niso povezani z učinkovitostjo ali varnostjo zdravila, poleg tega je seveda razumljivo, da je dogodkov za prenehanje sodelovanja zaradi neučinkovitosti več v skupini, ki je prejela placebo. Zato smo sprejemljivost zdravila dodatno ocenili samo iz podatkov o številu otrok, ki so raziskavo zapustili predčasno zaradi pojava neželenega učinka.

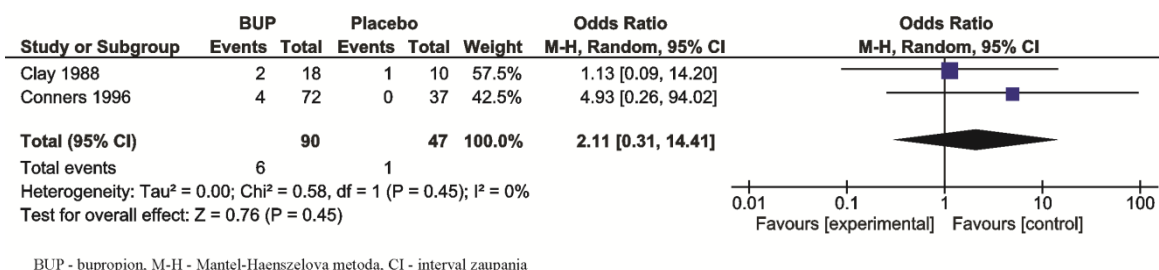
Na sliki 14 so prikazani rezultati sprejemljivosti ATX glede na število neželenih učinkov.



Slika 14: Sprejemljivost atomoksetina glede na število neželenih učinkov

OR je 1,92 (95% CI: 0,97 do 3,81; $p = 0,84$), kar pomeni, da so obeti za predčasno prekinitev sodelovanja v zdravljeni skupini za 1,92 krat večji od obetov v kontrolni skupini. Vrednost ni statistično značilno različna od 1, kar pomeni, da nismo uspeli pokazati da bi bila sprejemljivost ATX boljša od kontrole. Heterogenost med raziskavami je zanemarljiva ($I^2 = 0\%$).

Na sliki 15 so prikazani rezultati sprejemljivosti BUP glede na število neželenih učinkov.

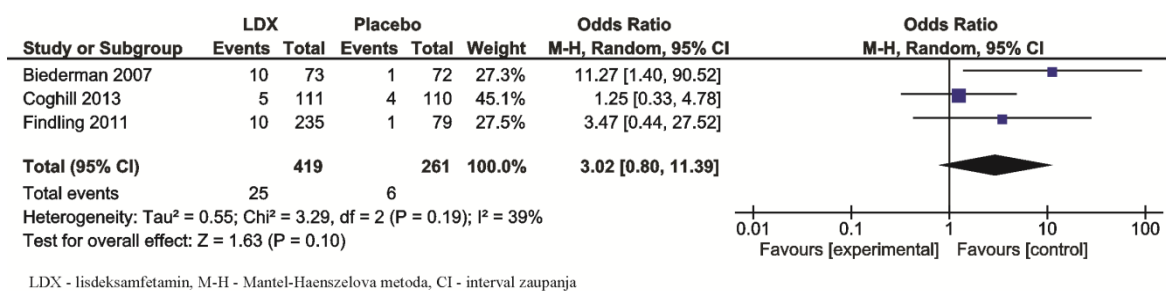


Slika 15: Sprejemljivost bupropiona glede na število neželenih učinkov

OR je 2,11 (95% CI: 0,31 do 14,41; $p = 0,45$), kar pomeni, da so obeti za predčasno prekinitev sodelovanja v zdravljeni skupini za 2,11 krat večji od obetov v kontrolni skupini.

skupini. Vrednost ni statistično značilno različna od 1, kar pomeni, da nismo uspeli pokazati da bi bila sprejemljivost BUP boljša od kontrole. Heterogenost med raziskavami je zanemarljiva ($I^2 = 0\%$).

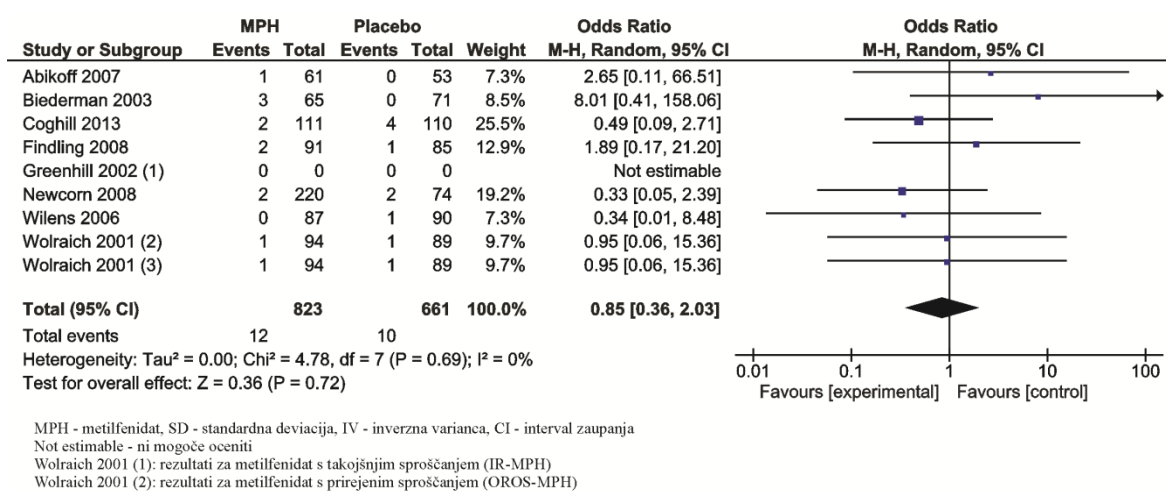
Na sliki 16 so prikazani rezultati sprejemljivosti LDX glede na število neželenih učinkov.



Slika 16: Sprejemljivost lisdeksamfetamina glede na število neželenih učinkov

OR je 3,02 (95% CI: 0,80 do 11,39; $p = 0,19$), kar pomeni, da so obeti za predčasno prekinitev sodelovanja v zdravljeni skupini za 3,02 krat večji od obetov v kontrolni skupini. Vrednost ni statistično značilno različna od 1, kar pomeni, da nismo uspeli pokazati da bi bila sprejemljivost LDX boljša od placeba. Zaznali smo zmerno heterogenost med raziskavami ($I^2 = 39\%$).

Na sliki 17 so prikazani rezultati sprejemljivosti MPH glede na število neželenih učinkov.



Slika 17: Sprejemljivost metilfenidata glede na število neželenih učinkov

OR je 0,85 (95% CI: 0,36 do 2,03; $p = 0,69$), kar pomeni, da so obeti za predčasno prekinitev sodelovanja v zdravljeni skupini za 1,18 krat manjši od obetov v kontrolni skupini. Vrednost ni statistično značilno različna od 1, kar pomeni, da nismo uspeli pokazati da bi bila sprejemljivost MPH boljša od kontrole. Heterogenost med raziskavami je zanemarljiva ($I^2 = 0\%$).

Pri ATX, BUP in LDX smo ugotovili, da so obeti za predčasno prekinitev sodelovanja večji v zdravljeni skupini. Samo pri MPH smo ugotovili, da so obeti za predčasno prekinitev zdravljenja ali pa sodelovanja pri zdravljenju večji pri placebo skupini.

5 RAZPRAVA

Po dveh podatkovnih bazah smo sistematično pregledali objavljene prispevke povezane s farmakološkim zdravljenjem ADHD pri otrocih. Našli smo precej metaanaliz, ki so bile opravljene na tem področju, vendar jih je zgolj pet po svojem namenu, metodologiji in načinu izvedbe dovolj podobnih, da lahko primerjamo njihove rezultate z našimi. Za izbor v metaanalizo vključenih raziskav, smo postavili natančne vključitvene in izključitvene kriterije, da bi dobili raziskave s kar najbolj podobno metodologijo. Nato smo s pomočjo programske opreme Review Manager 5.3 ocenili učinkovitost in sprejemljivost učinkovin za zdravljenje ADHD. Ker metaanaliza ne more nadomestiti slabe kakovosti izvedbe posamezne raziskave, smo take raziskave raje izključili. Ne smemo pozabiti še na pristranskost publikacij, saj rezultati raziskav brez izkazanih »novosti«, po navadi niso objavljeni.

5.1 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE

Dobro opravljen sistematični pregled literature je pogoj za kvalitetno metaanalizo, zatoorej se vedno poraja vprašanje, ali so bile zbrane vse relevantne raziskave. Čeprav je bila iskalna strategija postavljena zelo široko, je bila ena raziskava najdena in dodana naknadno (42). Menimo, da je bil pregled literature uspešen, saj po primerjavi z ostalimi obstoječimi metaanalizami nismo našli večjih razlik.

Po izboru učinkovin za analizo smo se lotili pregleda vseh objavljenih prispevkov. Za vključitev v ožji izbor je raziskava morala biti randomizirana, dvojno slepa in s placebom kontrolirana. Randomiziranost raziskave omogoča večjo zanesljivost pri ugotavljanju učinkovitosti zdravljenja, z dvojno slepostjo raziskave pa se zmanjša možnost za pristranskost, ki je lahko namerna ali nenamerna (80). Pri vseh raziskavah za zdravljenje ADHD, ki primarno temeljijo na rezultatih, pridobljenih z ocenjevalnimi vprašalniki, ki jih izpolnjujejo starši ali učitelji, je glavna težava pristranskost reševanja vprašalnikov. Tej težavi se lahko vsaj delno izognemo tako, da upoštevamo rezultate skupine, ki je prejela placebo (81).

V naši metaanalizi ciljno populacijo predstavljajo otroci do 18. leta starosti, ki imajo diagnosticirano ADHD in nimajo pridruženih drugih psihiatričnih bolezni in stanj. Ker lahko prisotnost le-teh vpliva na učinkovitost zdravljenja in tudi na sam način zdravljenja,

smo se odločili, da izključimo raziskave, kjer so otroci imeli pridružene druge bolezni. Iz analize so bile izključene tudi raziskave, ki so potekale v okolju, ki se bistveno razlikuje od normalnega vsakodnevnega okolja otroka (npr. poletni tabor, namensko ustvarjen laboratorijski šolski razred (ang. laboratory classroom study)) in raziskave, ki so potekale več kot tri mesece, saj je v tako dolgi raziskavi težko zagotoviti pogoje dvojne sleposti.

Že v začetku smo določili, da v analizo ne bodo vključene raziskave z navzkrižnim načrtom (ang. cross-over design), saj lahko tak pristop vpliva na končne klinične izide, ki so običajno boljši v prvem delu raziskave. Po vmesni fazi brez zdravljenja ter ob začetku druge faze zdravljenja je dokazano, da je povprečna ocena resnosti ADHD nižja, kot je bila ob začetku prve faze zdravljenja, zato lahko končni klinični izidi pokažejo nižjo učinkovitost zdravila kot je bila v prvi fazi zdravljenja (48).

Kljub ostrim vključitvenim in izključitvenim kriterijem še vedno obstajajo razlike med raziskavami. V nekaterih raziskavah so odmerek točno definirali in ga med samim potekom raziskave ni bilo možno spreminjati, večinoma pa je bil uporabljen princip titriranja do otroku optimalnega odmerka. V dveh raziskavah (57, 75) je pred randomizacijo potekala faza titriranja do optimalnega odmerka. Po tej fazi so iz raziskave izključili vse otroke, ki se v fazi titriranja na zdravljenje niso odzvali. Predvidevamo, da so s tem vplivali na klinične izide v prid učinkovitosti MPH. V eni raziskavi (59) so pred randomizacijo staršem in otrokom nudili psihiatrično pomoč v obdobju šestih tednov, v nadaljnjo raziskavo pa so vključili samo otroke, ki ob psihiatrični pomoči niso dosegli izboljšanja znakov ADHD. Možno je, da so s tem vplivali na kakovost kliničnih izidov.

Za ugotavljanje učinkovitosti zdravila smo izbrali princip s kontinuirano spremenljivko, saj nam ponuja zanesljivejše rezultate. Problem pri dihotomni spremenljivki je predhodno določena arbitrarna vrednost, s katero se bo ocenjevalo, ali je bilo zdravljenje uspešno ali ne. Te vrednosti se med seboj razlikujejo in se gibljejo med 20% in 40% zmanjšanja znakov ADHD po uporabljenem vprašalniku. Zaradi problematičnosti s primerjanjem različnih vprašalnikov je bila izbrana metoda inverzne variance in pristop s standardizirano povprečno razliko.

Sprejemljivost zdravila je bila ocenjena na dva načina; najprej iz podatka o skupnem številu otrok, ki so raziskavo zapustili predčasno, nato še iz podatka o številu otrok, ki so raziskavo zapustili predčasno zaradi pojava neželenega učinka. S prvim načinom smo

ugotovili, da je bil prevladujoči vzrok neučinkovitost zdravila in je bil najpogosteje izražen v skupini, ki je prejela placebo, kar je povsem razumljivo, saj gre za popis realnega stanja. Z drugim načinom je bilo ugotovljeno, da so neželene učinke povezane z zdravilom doživljali tudi otroci, ki so prejeli placebo, kar seveda ni realno stanje in gre ali za placebo učinek ali pa se je neželeni učinek pojavil kot posledica nečesa drugega. Iz teh rezultatov smo torej lahko ocenili skupno razmerje obetov za pojav dogodka v skupini, vseeno pa bi morda lahko sprejemljivost zdravila ocenili bolje, če bi za vsako učinkovino posebej primerjali delež otrok, ki so bili v zdravljeni skupini in so raziskavo predčasno zapustili zaradi pojava neželenega učinka, ter nato te rezultate primerjali med seboj.

5.2 METAANALIZA

Iz rezultatov metaanalize je razvidno, da je v primerjavi s placebom najučinkovitejši LDX, ki ima velik učinek. Sledita mu MPH in ATX s srednje velikim učinkom, čeprav je MPH učinkovitejši od ATX in je glede na SMD vrednost na meji med srednjim in velikim učinkom. Iz tega lahko sklepamo, da so za zdravljenje ADHD pri otrocih najučinkovitejši stimulansi in ostajajo zlati standard ter prva izbira zdravljenja. Najmanj učinkovit je BUP, za katerega nismo uspeli dokazati statistično značilne večje učinkovitosti v primerjavi s placebom. Intervali zaupanja so pri MPH in LDX zaradi heterogenosti precej široki ter se med učinkovinami prekrivajo razen med LDX in BUP, kar pomeni, da je LDX statistično značilno bolj učinkovit kot BUP.

BUP se je v naši analizi izkazal kot najmanj učinkovit v primerjavi s placebom, pri čemer je potrebno upoštevati veliko heterogenost med vključenima raziskavama, ki je posledica razlik v načrtu raziskav. Potrebno je poudariti, da sta raziskavi precej starejši od vseh ostalih raziskav, saj novejših randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih raziskav ni. Čisto možno je namreč, *da so raziskovalci zaradi nespodbudnih rezultatov iz obeh Faraonovih metaanaliz in ostali opustili izvedbo kliničnih raziskav z BUP (30, 45).* Iz vseh metaanaliz je izpuščena tudi Clay-eva raziskava iz leta 1989, saj je vzorec v posamezni skupini manjši od 20, kar je v večini drugih metaanaliz izključitveni kriterij, vendar ne vidimo statističnih razlogov za takšno odločitev, zato je ta raziskava iz naše metaanalize ni bila izključena. BUP se sicer primarno uporablja kot antidepresiv (nima odobrene indikacije za zdravljenje ADHD), za katere je znano, da njihov polni učinek nastopi po vsaj štirih tednih zdravljenja. Predvidoma bi bile za določitev

optimalnega učinka BUP potrebne daljše, npr. 6–8 tedenske raziskave. Rezultati najnovejše 6-tedenske klinične raziskave iz leta 2012 namreč nakazujejo na podobno učinkovitost MPH in BUP, vendar v analizo ni bila vključena, saj ni kontrolirana s placebom (82). Rezultati naše analize kažejo potrebo po izvedbi novih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih raziskav z BUP, v katerih bi raziskovali učinkovitost in varnost zdravljenja ADHD pri otrocih in bi trajale vsaj 6 tednov, saj obstoječi dve raziskavi nista dokazali statistično značilne večje učinkovitosti od placeba, iz česar lahko sklepamo, da tudi nenamensko zdravljenje (ang. off-label use) z BUP ni smiselno.

V literaturi smo zasledili 5 novjših metaanaliz, v katerih so primerjali učinkovitost farmakološkega zdravljenja ADHD, od tega zgolj eno, ki je primerjala ATX, BUP, LDX in MPH iz leta 2009. Avtorji so v kronološko gledano prvi metaanalizi iz leta 2006 (45) zajeli vse možne učinkovine za zdravljenje, ki so bile na voljo do takrat in jih primerjali med seboj ne glede na vrsto vprašalnika. Za ocenjevanje učinkovitosti so uporabljali kontinuirano spremenljivko in velikost učinka podali kot SMD vrednost. Sprejemljivosti zdravil niso ocenjevali. V letu 2009 je enaka skupina raziskovalcev objavila novo »posodobljeno« metaanalizo (30), ki je zajemala ATX, BUP, LDX, MPH in druge učinkovine, ki jih mi nismo zajeli v analizo. Izvedli so jo na enak način kot prvo, le da so dodatno primerjali skupno učinkovitost stimulansov v primerjavi z ostalimi zdravili, ki ne delujejo kot stimulansi. V metaanalizi iz leta 2009 so ugotovili, da je najučinkovitejši LDX, sledijo pa MPH, ATX in na koncu BUP, ki mu niso uspeli dokazati statistično značilne učinkovitosti v primerjavi s placebom, kar se popolnoma ujema z našimi rezultati.

V letu 2011 je bila objavljena metaanaliza, ki je primerjala učinkovitost ATX in MPH (46). Podatke so pridobili iz primerjalnih medsebojnih (ang. head-to-head) raziskav, uporabljali so kontinuirano spremenljivko, v analizo pa niso zajeli placebo skupin. Pri vključevanju raziskav se niso omejili na dvojno slepe, čeprav so rezultate podali tudi posebej samo za dvojno slepe raziskave. Ugotovili so, da je zdravljenje z MPH nekoliko učinkovitejše kot zdravljenje z ATX, vendar med zdravljenjem ADHD z MPH ali ATX ni statistično značilne razlike (SMD = 0,09; 95% CI: od -0,08 do 0,26; $p = 0,29$). Sprejemljivosti zdravil niso ocenjevali.

Najnovejši metaanalizi sta bili objavljeni v letu 2014 (47, 48). Schwartz in sodelavci (47) so raziskovali učinkovitost ATX v primerjavi s placebom za zdravljenje ADHD pri

otrocih, pri čemer so zajeli tudi raziskave, v katerih so imeli otroci pridružene druge psihiatrične bolezni in stanja (depresija, anksiozna motnja, shizofrenija, itd.). Učinkovitost so ocenjevali s pomočjo dihotomne spremenljivke (da je otrok opredeljen kot zdravljen, je moral doseči 25% zmanjšanje vsote točk po določenem vprašalniku). Ugotovili so, da je zdravljenje ADHD z ATX učinkovito in varno tudi pri otrocih, ki imajo pridružene druge psihiatrične bolezni in stanja. Ugodnega vpliva ATX na ODD simptome niso uspeli dokazati zaradi premajhnega vzorca in pomanjkljivih rezultatov. Ugotovljeno pogostnost pojavljanja in vrsto neželenih učinkov pri zdravljenju ADHD z ATX so primerjali s pogostnostjo pojava in vrsto neželenih učinkov pri zdravljenju ADHD s stimulansi in ugotovili, da med zdravljenjem z ATX ali stimulansi ni večjih razlik v pogostnosti pojava neželenih učinkov, ti pa so si med seboj podobni ali celo enaki (47).

Roskell in sodelavci (48) so primarno raziskovali učinkovitost LDX v primerjavi z ostalimi zdravili (IR-MPH, ER-MPH, OROS-MPH in ATX) in pri analizi edini uporabili model mrežne metaanalize. Edini so za ocenjevanje učinkovitosti uporabili dihotomno spremenljivko in kot rezultat podali delež otrok, ki so se odzvali na zdravljenje. Zajeli so vse dvojno slepe raziskave, učinkovitost posamezne učinkovine so primerjali s placebo ter med učinkovinami samimi. Ugotovili so, da je LDX za 41% učinkovitejši od ATX, za 32% učinkovitejši od IR-MPH in za 22% učinkovitejši od OROS-MPH, kar sovпада z našimi rezultati o učinkovitosti (48).

5.3 OMEJITVE

Glavna pomanjkljivost naše metaanalize je v tem, da v analizo nismo vključili primerjalnih medsebojnih (ang. head-to-head) raziskav, ki niso imele placebo skupine, saj smo primarno ocenjevali učinkovitost posamezne učinkovine glede na placebo. Takih raziskav, ki so bile randomizirane, dvojno slepe in paralelne ter so raziskovale učinkovitost in varnost dveh ali več učinkovin, v literaturi zasledimo kar nekaj. Wang in sodelavci (83) so primerjali ATX in OROS-MPH ter ugotovili, da sta učinkovini podobno učinkoviti, vendar ATX povzroča več neželenih učinkov kot OROS-MPH. Wietecha in sodelavci (84) so primerjali učinkovitost in varnost ATX glede na hitrost titriranja do otroku optimalnega odmerka. Enako so v raziskavi ugotavljali tudi Dittmann in sodelavci (60), v kateri je bila skupina otrok, ki je prejela placebo in je bila vključena v analizo. V obeh raziskavah so

ugotovili, da je ATX podobno učinkovit ne glede na shemo titracije in da otroci podobno tolerirajo ATX po obeh shemah titriranja. Otroci, ki so prejeli ATX po hitrejši shemi titriranja so doživeli več neželenih učinkov, vendar razlika med skupinama ni bila statistično značilna. Jafarinia in sodelavci (82) so v letu 2012 primerjali BUP in MPH ter ugotovili, da imata podobno učinkovitost in varnost pri zdravljenju ADHD pri otrocih. V letu 2013 so Dittmann in sodelavci (85) ugotavljali učinkovitost ATX in LDX ter ugotovili, da je terapevtski učinek večji in nastopi hitreje pri zdravljenju z LDX, vendar sta varnostna profila za obe učinkovini podobna. V bodoče bi torej bilo smiselno narediti mrežno metaanalizo, ki bi upoštevala tudi zgoraj navedene raziskave in bi poleg primerjalne učinkovitosti učinkovine s placebom primerjala še učinkovitosti med posameznimi učinkovinami.

Poleg že omenjene pomanjkljivosti, smo najprej z izbrano strategijo izločili raziskave, ki so raziskovale učinkovitost in varnost ene ali več od izbranih učinkovin na populaciji, ki ima poleg ADHD pridružene še druge bolezni. S tem smo omejili prenos rezultatov in priporočila za zdravljenje na populacijo, ki nima pridruženih bolezni. Nato smo izločili dolgotrajne raziskave, ki dajejo bolj realno sliko o učinkovitosti in varnosti posameznih zdravil, vendar jih zaradi pomanjkanja le-teh pri vseh učinkovinah ni bilo mogoče vključiti v metaanalizo. Sledi izločitev enojno slepih raziskav, s čimer smo izgubili del populacije, kar sicer zmanjša napovedno moč naših rezultatov, vendar zmanjša tveganje za pristranskost.

Naslednja pomanjkljivost je izbira ustreznega odmerka v raziskavah, kjer so uporabili različne odmerke zdravila. V večini primerov smo izbrali višji odmerek, ki je bil hkrati učinkovitejši. S tem smo dodatno povečali učinek določeni učinkovini v primerjavi z ostalimi. Nadalje je potrebno omeniti raziskave, kjer je prišlo do vključitve bolnikov, ki so se predhodno pozitivno odzivali na stimulanse. Rezultat je bil pri teh bolnikih pričakovan, kar je lahko vplivalo na večjo učinkovitost zdravila, ter posledično na rezultate metaanalize. Sledi izbira rezultatov, kjer je bilo na voljo več vprašalnikov. V večini primerov je bil izbran vprašalnik, ki je bil najbolj podoben ostalim raziskavam, vendar je s tem lahko bila izbrana vrednost, ki spodbuja določeno strategijo zdravljenja. Zelo pomemben je čas trajanja raziskave, ki je bil v povprečju najdaljši pri ATX in najkrajši pri IR-MPH in BUP. Znano je, da ATX potrebuje več časa za optimalno delovanje, in sicer 4 do 6 tednov, zato so kratkotrajne raziskave spodbujala druga zdravila (MPH).

Pomembna je tudi pristranskost zaradi publikacij (ang. publication bias), ki je nismo posebej preučevali. Možno je, da je kljub strogim vključitvenim in izključitvenim kriterijem bila vključena kakšna raziskava, ki je že v osnovi vključevala pristranskost zaradi publikacij. Del tega smo zmanjšali s tem, da naša metaanaliza ni bila sponzorirana, kar je pogosto vzrok za napako. V naši metaanalizi smo izpustili bolnike, ki prejemajo še ostala zdravila, kar lahko pomembno spremeni odločitev o zdravlilu in vpliva na neželene učinke zdravil za ADHD. Zdravila za ADHD se na tem področju precej razlikujejo, kar je bilo opisano že drugje (26, 29).

Pri prenosu rezultatov metaanaliz v klinično okolje je potrebno upoštevati številne omenjene prednosti in omejitve metaanalize. Potrebno se je zavedati, da bolniki prejemajo številna zdravila in imajo številne bolezni, zato je pri načrtovanju terapije z zdravili pri bolnikih z ADHD potrebno upoštevati vse vidike ter terapijo individualno izbrati in prilagoditi. Kljub vsem navedenim omejitvam naši rezultati pomembno prispevajo in hkrati potrjujejo smernice za zdravljenje ADHD pri otrocih in mladostnikih ter s tem sledijo konceptu z dokazi podprte medicine, ki mora ostati pomembno orodje pri zdravljenju z zdravili v realnem kliničnem okolju.

6 SKLEPI

Namen magistrske naloge je bil sistematično pregledati literaturo povezano z zdravljenjem ADHD pri otrocih ter s pomočjo metaanalize primerjati učinkovitost in sprejemljivost izbranih učinkovin v primerjavi s placebom. Naša glavna odkritja so povzeta v spodnjih alinejah:

- Najučinkovitejši v primerjavi s placebom je LDX (SMD: -1,28; 95% CI: od -1,84 do -0,71; $p < 0,001$), sledita mu MPH (SMD: -0,75; 95% CI: od -0,98 do -0,52; $p < 0,001$) in ATX (SMD: -0,68; 95% CI: od -0,76 do -0,59; $p < 0,001$) ter na koncu BUP, ki je najmanj učinkovit v primerjavi s placebom (SMD: -0,32; 95% CI: od -0,69 do 0,05; $p = 0,09$) in mu nismo uspeli dokazati statistično značilne večje učinkovitosti v primerjavi s placebom.
- Pri ATX, LDX in MPH je bolj verjetno, da bo raziskavo predčasno zapustil otrok, ki je prejemal placebo, kar si razlagamo s tem, da med vzroke za predčasno zapustitev raziskave sodi tudi neučinkovitost placeba, ki je v tem primeru realna, saj otrok ne prejema nobene učinkovine. Samo pri BUP smo ugotovili, da so obeti, da bo raziskavo predčasno zapustil otrok, ki je prejemal BUP, večji kot obeti, da bo raziskavo zapustil otrok, ki je prejemal placebo.
- Pri ATX, BUP in LDX je bolj verjetno, da bo raziskavo zaradi neželenega učinka predčasno zapustil otrok, ki je prejemal učinkovino. Samo pri MPH smo ugotovili, da so obeti, da bo raziskavo zaradi neželenega učinka predčasno zapustil otrok, ki je prejemal MPH, večji kot obeti, da bo raziskavo zapustil otrok, ki je prejemal placebo.

Glede na rezultate naše metaanalize se zdi nenamensko zdravljenje z BUP nesmiselno, vendar bi bilo za tak sklep potrebnih več randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih raziskav, v katerih bi raziskovali učinkovitost zdravljenja ADHD pri otrocih in bi trajale vsaj 6 tednov. Trenutno ne obstaja dovolj dokazov, ki bi potrjevali, da je BUP učinkovit pri zdravljenju ADHD.

Nadaljevanje tega dela vidimo v mrežni metaanalizi, s katero bi odpravili glavno pomanjkljivost te metaanalize. Potrebno bi bilo obdelati še podatke o neželenih učinkih in jih primerjati glede na pogostnost pojavljanja in resnost. Vseeno smo z našimi rezultati pomembno prispevali k razvoju zdravljenja ADHD pri otrocih in mladostnikih v bodoče.

7 LITERATURA

1. American Psychiatric Association. Disorders usually first diagnosed in infancy, childhood, or adolescence. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn, text revision. American Psychiatric Association, Washington, DC 2000: 78-85.
2. Burden of ADHD. Dostopno na (avgust 2014): <http://www.adhd-institute.com/>.
3. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. The American journal of psychiatry. 2007; 164: 942-8.
4. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, et al. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA). 2003; 2: 104-13.
5. Gadow KD, Nolan EE, Litcher L, et al. Comparison of attention-deficit/hyperactivity disorder symptom subtypes in Ukrainian schoolchildren. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2000; 39: 1520-7.
6. Romanič A. Razvoj epidemioloških modelov za oceno razširjenosti motnje pozornostni s hiperaktivnostjo pri otrocih v Sloveniji. Diplomsko delo, Ljubljana, Fakulteta za farmacijo, 2014: 53-72.
7. McCarthy S, Wilton L, Murray ML, et al. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. BMC pediatrics. 2012; 12: 78.
8. Cheung CH, Frazier-Wood AC, Asherson P, et al. Shared cognitive impairments and aetiology in ADHD symptoms and reading difficulties. PloS one. 2014; 9: e98590.
9. Stuhel M, Svab V. Atomoxetine-induced life-threatening long QT syndrome. Irish journal of medical science. 2013; 182: 535-7.
10. Dallos G, Miklosi M, Keresztesy A, et al. Self- and Parent-Rated Quality of Life of a Treatment Naive Sample of Children With ADHD: The Impact of Age, Gender, Type of ADHD, and Comorbid Psychiatric Conditions According to Both a Categorical and a Dimensional Approach. Journal of attention disorders. 2014.
11. Cunill R, Castells X. [Attention deficit hyperactivity disorder.]. Medicina clinica. 2014.

12. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: MKB-10: 10. revizija, 2. izdaja. Ljubljana, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije 2005: 378-379.
13. IMDI - German Institute of Medical Documentation and Information. Dostopno na (avgust 2014): <http://www.dimdi.de/static/en/index.html>.
14. Iskalna baza MEDLINE/PUBMED. Dostopno na (avgust 2014): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
15. Altherr P. Hiperkinetični sindrom v otroštvu z vidika otroškega psihiatra. Hiperaktiven otrok: psihomotorična terapija. Ljubljana, Zveza Sožitje 2002: 13-22.
16. Štuhec M. Pregled zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo. Zdravniški vestnik 2013; 82: 243-254.
17. Demaray MK, Elting J, Schaefer K. Assessment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A comparative evaluation of five, commonly used, published rating scales. Psychology in the Schools. 2003; 40: 341-61.
18. Waschbusch D, Willoughby M. Parent and Teacher Ratings on the IOWA Conners Rating Scale. J Psychopathol Behav Assess. 2008; 30: 180-92.
19. Swanson J, Deutsch C, Cantwell D, et al. Genes and attention-deficit hyperactivity disorder. Clinical Neuroscience Research. 2001; 1: 207-16.
20. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry (Edgmont (Pa : Township)). 2007; 4: 28-37.
21. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. [Long-acting medications for the treatment of hyperkinetic disorders - a systematic review and European treatment guideline. Part 1: overview and recommendations]. Zeitschrift fur Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. 2008; 36: 81-94; quiz 94-5.
22. Česnik J. Psihoedukacija - izobraževalni program za bolnike s shizofrenijo in njihove svojce. Diplomsko delo, Ljubljana, Filozofska fakulteta, 2006: 32-43
23. Resman D. Vedenjsko kognitivna terapija psihosomatski bolezni. Na stičiščih psihiatrije in interne medicine, II. del. 2001; 64-69.
24. Liew A. EEG biofeedback therapy for ADHD: a systematic review. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2014; 85: e3.

25. Meisel V, Servera M, Garcia-Banda G, et al. Neurofeedback and standard pharmacological intervention in ADHD: a randomized controlled trial with six-month follow-up. *Biological psychology*. 2013; 94: 12-21.
26. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *European child & adolescent psychiatry*. 2004; 13 Suppl 1: I7-30.
27. NICE clinical guidelines CG72. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Institute for Health and Care Excellence 2008. Dostopno na (avgust 2014): <http://publications.nice.org.uk/attention-deficit-hyperactivity-disorder-cg72>.
28. Centralna baza zdravil. Dostopno na (avgust 2014): [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView).
29. Štuhec M. Pregled zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo. *Zdrav vestn* 2013; 82: 243-254.
30. Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2009; 34: 678-94.
31. Lin DY, Kratochvil CJ, Xu W, et al. A randomized trial of edivoxetine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2014; 24: 190-200.
32. Concerta SmPC. Dostopno na (avgust 2014): [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3F2F82EA55C3AF9BC12579C2003F6709/\\$File/s-012372.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3F2F82EA55C3AF9BC12579C2003F6709/$File/s-012372.pdf).
33. Ritalin SmPC. Dostopno na (avgust 2014): <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1316>.
34. Heal DJ, Pierce DM. Methylphenidate and its isomers: their role in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder using a transdermal delivery system. *CNS drugs*. 2006; 20: 713-38.
35. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clinical pharmacokinetics*. 1999; 37: 457-70.
36. Equasym XL SmPC. Dostopno na (avgust 2014): <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15804/SPC/Equasym+XL+10+mg,+20+mg+or+30+mg+Capsules/>.

37. Daytrana SmPC. Dostopno na (avgust 2014):
<http://www.drugs.com/pro/daytrana.html>.
38. Strattera SmPC. Dostopno na (avgust 2014):
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D3B36E25F76D4473C12579C2003F64F6/\\$File/s-013816.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D3B36E25F76D4473C12579C2003F64F6/$File/s-013816.pdf).
39. Block SL, Kelsey D, Coury D, et al. Once-daily atomoxetine for treating pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: comparison of morning and evening dosing. *Clinical pediatrics*. 2009; 48: 723-33.
40. Vyvanse SmPC. Dostopno na (avgust 2014):
<http://www.drugs.com/pro/vyvanse.html>.
41. Wellbutrin SmPC. Dostopno na (avgust 2014):
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/43633811C6E1E9D2C12579C2003F66E1/\\$File/s-013292.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/43633811C6E1E9D2C12579C2003F66E1/$File/s-013292.pdf).
42. Clay TH, Gualtieri CT, Evans RW, et al. Clinical and neuropsychological effects of the novel antidepressant bupropion. *Psychopharmacology bulletin*. 1988; 24: 143-8.
43. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996; 35: 1314-21.
44. Ščuka L. Pomeni metaanalize v medicini. *Zdrav vestn*. 2005; 74: 39-48.
45. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, et al. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed : Medscape general medicine*. 2006; 8: 4.
46. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC psychiatry*. 2011; 11: 176.
47. 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. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014; 53: 174-87.
48. Roskell NS, Setyawati J, Zimovetz EA, et al. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Current medical research and opinion*. 2014; 30: 1673-85.

49. McGough JJ, Faraone SV. Estimating the size of treatment effects: moving beyond p values. *Psychiatry (Edgmont (Pa : Township))*. 2009; 6: 21-9.
50. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003; 327: 557-60.
51. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002; 63: 1140-7.
52. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2013; 23: 1208-18.
53. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *The American journal of psychiatry*. 2008; 165: 721-30.
54. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, et al. Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001; 108: 883-92.
55. Abikoff HB, Vitiello B, Riddle MA, et al. Methylphenidate effects on functional outcomes in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATs). *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2007; 17: 581-92.
56. Bangs ME, Hazell P, Danckaerts M, et al. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Pediatrics*. 2008; 121: e314-20.
57. Biederman J, Quinn D, Weiss M, et al. Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatric drugs*. 2003; 5: 833-41.
58. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, et al. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clinical therapeutics*. 2007; 29: 450-63.
59. Dell'Agnello G, Maschietto D, Bravaccio C, et al. Atomoxetine hydrochloride in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and

comorbid oppositional defiant disorder: A placebo-controlled Italian study. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2009; 19: 822-34.

60. Dittmann RW, Schacht A, Helsberg K, et al. Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2011; 21: 97-110.

61. Findling RL, Bukstein OG, Melmed RD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of methylphenidate transdermal system in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008; 69: 149-59.

62. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011; 50: 395-405.

63. Gau SS, Huang YS, Soong WT, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on once-daily atomoxetine in Taiwanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2007; 17: 447-60.

64. Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2002; 109: E39.

65. Kaplan S, Heiligenstein J, West S, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *Journal of attention disorders*. 2004; 8: 45-52.

66. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2004; 114: e1-8.

67. Kratochvil CJ, Vaughan BS, Stoner JA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in young children with ADHD. *Pediatrics*. 2011; 127: e862-8.

68. Martenyi F, Zavadenko NN, Jarkova NB, et al. Atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-week, randomized, placebo-controlled, double-blind trial in Russia. *European child & adolescent psychiatry*. 2010; 19: 57-66.

69. 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.
70. Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *The American journal of psychiatry*. 2002; 159: 1896-901.
71. Montoya A, Hervas A, Cardo E, et al. Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naive children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Current medical research and opinion*. 2009; 25: 2745-54.
72. Svanborg P, Thernlund G, Gustafsson PA, et al. Efficacy and safety of atomoxetine as add-on to psychoeducation in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in stimulant-naive Swedish children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry*. 2009; 18: 240-9.
73. Takahashi M, Takita Y, Yamazaki K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in Japanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009; 19: 341-50.
74. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005; 44: 647-55.
75. Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, et al. Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006; 160: 82-90.
76. Conners CK, Taylor E. Pemoline, methylphenidate, and placebo in children with minimal brain dysfunction. *Archives of general psychiatry*. 1980; 37: 922-30.
77. Pliszka SR, Browne RG, Olvera RL, et al. A double-blind, placebo-controlled study of Adderall and methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000; 39: 619-26.
78. Wigal S, Swanson JM, Feifel D, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of dexamethylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2004; 43: 1406-14.

79. SNAP-IV vprašalnik. Dostopno na (avgust 2014): https://www.omh.ny.gov/omhweb/ebt/resources/snap_instructions.html.
80. Hrobjartsson A, Emanuelsson F, Skou Thomsen AS, et al. Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *International journal of epidemiology*. 2014; 43: 1272-83.
81. Hrobjartsson A, Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo effect studies are susceptible to response bias and to other types of biases. *Journal of clinical epidemiology*. 2011; 64: 1223-9.
82. Jafarinia M, Mohammadi MR, Modabbernia A, et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized double-blind study. *Human psychopharmacology*. 2012; 27: 411-8.
83. Wang Y, Zheng Y, Du Y, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2007; 41: 222-30.
84. Wietecha LA, Williams DW, Herbert M, et al. Atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009; 19: 719-30.
85. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS drugs*. 2013; 27: 1081-92.