

Simptomi i terapija kod dece sa poremećajima iz spektra autizma: nepažnja, hiperaktivnost i impulsivnost Symptoms and treatment of children with autism spectrum disorders: inattention, hyperactivity and impulsivity

Marija Lazarević¹, Siniša Jovović²

¹. Dom zdravlja "Dr Milenko Marin" Loznica, Srbija

². Opšta bolnica Loznica, Srbija

Sažetak **Uvod:** Simptomi koji su obično povezani sa poremećajem hiperaktivnosti i nedostatka pažnje ADHD se mogu javiti kod autizma. Farmakoterapijom je moguće je smanjiti hiperaktivnost, impulsivnost i nepažnju i poboljšati funkcionalnost u socijalnom, akademskom i radnom okruženju. Simptomi poremećaja pažnje / hiperaktivnosti ADHD (eng. attention deficit/hyperactivity disorder) su prisutni kod mladih sa ASD-om (engl. autism spectrum disorder) i dovode do značajnih funkcionalnih oštećenja. Pokazano je da je metilfenidat efikasan u smanjenju hiperaktivnosti; međutim, veličina efekta kod dece sa ASD je uopšteno niža, a stope neželjenih efekata veće nego kod tipično mladih u razvoju. Iznenađujuće je da postoji malo podataka o upotrebi amfetamina kod mladih sa ASD. Produženo oslobađanje guanfacina pokazalo se delotvornim u lečenju komorbidnih ADHD. Studije koje procenjuju efekat klonidina uglavnom su male, ali u celini pokazuju određenu korist. Od različitih psihostimulanata za ADHD, samo brzo-otpuštajući metilfenidat je više proučavan kod autizma. Nestimulansi koji su odobreni u Sjedinjenim Američkim državama (SAD) za lečenje ADHD su atomoksetin i alfa 2 adrenogeni agonisti, klonidin i guanfacin. Ima samo nekoliko studija koje su obuhvatile ove lekove i koje su manje i nekontrolisane. Antipsihotični lekovi su efikasni u smanjenju hiperaktivnosti kod autizma. Međutim, zbog njihovog profila neželjenih efekata njihova upotreba treba da se ograniči na slučajeve kod kojih su iritabilnost, agresija i samopovređivanje takode prisutni.
Zaključak: U ovom radu prikazan je pregled istraživanja o farmakoterapiji simptoma nepažnje, hiperaktivnosti i iritabilnosti.

Ključne reči: autizam, hiperaktivnost, nepažnja, iritabilnost, deca

Summary **Introduction:** Symptoms usually associated with attention deficit hyperactivity disorder and ADHD can occur in autism. Pharmacotherapy can reduce hyperactivity, impulsivity and inattention and improve functionality in the social, academic and work environment. Symptoms of attention deficit / hyperactivity disorder (ADHD) are present in young people with ASD (autism spectrum disorder) and lead to significant functional impairment. Methylphenidate has been shown to be effective in reducing hyperactivity; however, the magnitude of the effect in children with ASD is generally lower, and the rates of side effects are higher than in typically developing young people. Surprisingly, there is little data on the use of amphetamines in young people with ASD. Prolonged release of guanfacine has been shown to be effective in the treatment of comorbid ADHD. Studies evaluating the effect of clonidine are generally small, but overall show some benefit. Of the various psychostimulants for ADHD, only rapid-release methylphenidate has been studied more in autism. Non-stimulants approved in the United States for the treatment of ADHD are atomoxetine and alpha 2 adrenergic agonists, clonidine and guanfacine. There are only a few studies that have included these drugs and which are smaller and uncontrolled. Antipsychotic drugs are effective in reducing hyperactivity in autism. However, due to their profile of side effects their use should be limited to cases where irritability, aggression and self-harm are also present.
Conclusion: This paper presents an overview of research on the pharmacotherapy of symptoms of inattention, hyperactivity and irritability.

Key words: autism, hyperactivity, inattention, irritability, children

Simptomi nepažnje, hiperaktivnosti i impulsivnosti

Simptomi koji su obično povezani sa poremećajem hiperaktivnosti i nedostatka pažnje ADHD (eng. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder) se mogu javiti kod autizma. Murrey je zaključio da oko 50% dece sa ASDs (engl. Autism spectrum disorders) imaju značajne komorbidne ADHD simptome; ova deca imaju ozbiljne socijalne

poremećaje, lošije adaptivno funkcionisanje, više poteškoća sa izvršnom kontrolom i lošije ishode nego autistična deca bez ovih simptoma. Sada se, odvojena dijagnoza ADHD ne postavlja u PDD, ali neurorazvojna radna grupa za DSM-5 uzima u obzir moguće modifikacije ADHD kriterijuma kako bi omogućila komorbidne dijagnoze i ASD i ADHD (1).

Farmakoterapijom je moguće smanjiti hiperaktivnost, impulsivnost i nepažnju i poboljšati funkcionalnost u socijalnom, akademskom i radnom okruženju.

Simptomi poremećaja pažnje / hiperaktivnosti (ADHD) su prisutni kod mladih sa ASD i dovode do značajnih funkcionalnih oštećenja. Pokazano je da je metilfenidat efikasan u smanjenju hiperaktivnosti; međutim, efekat kod dece sa ASD je uopšteno slabiji, a stope neželjenih efekata veće nego kod tipično mladih u razvoju. Iznenađujuće je da postoji malo podataka o upotrebi amfetamina kod mladih sa ASD. Produženo oslobađanje gvanfacina pokazalo se delotvornim u lečenju komorbidnih ADHD. Studije koje procenjuju efekat klonidina uglavnom su male, ali u celini pokazuju određenu korist.

Pored farmakoterapije psihoterapija takođe izučava simptom koji dovodi pacijenta u neprekidnu aktivnost, užurbanost. U transakcionoj analizi opisan je drajver „Hurry up!“, koji se opisuje kod osoba koji imaju potrebu da neprekidno „žure“. Ponašanje pacijenata sa drajverom „Požuri!“ služi za dobijanje gratifikacije (bilo koje vrste uživanja, i to odmah) i za izbegavanje deprivacije (nestanak, gubljenje vremena) (2). Za ovo iskrivljeno uverenje transakcioni analitičari koriste tehnike kojima uspevaju da pomognu pacijentima da samostalno pronađu rešenje svog problema.

Psihostimulansi

Od različitih psihostimulanata za ADHD, samo brzo otpuštajući metilfenidat je više proučavan kod autizma. Quintana i sar. objavili su studiju sa deset (N=10) pacijenata na metilfenidatu koj su pokazali statistički značajno poboljšanje u odnosu na placebo kod hiperaktivnosti, merene pomoću ABC podskale za hiperaktivnost (eng. Aberrant Behavior Checklist) (3). U ovoj studiji, pacijenti su praćeni 6 nedelja, 2 nedelje početni nivo, 2 nedelje metilfenidata ili placebo na 10 mg dva puta dnevno i 2 nedelje metilfenidata ili placebo na 20 mg dva puta dnevno. Postoje neki jasni dokazi da metilfenidat može biti od pomoći u smanjenju ADHD simptoma koji se mešaju kod dece sa ASDs. Ovi lekovi su nekako manje efikasni kod ASDs nego kod ADHD, a značajan procenat autistične dece ne može da toleriše metilfenidat zbog neželjenih efekata. Trebalo bi napomenuti da su doze koje su korišćene kod ASD bile manje nego doze koje su korišćene za ADHD. Bilo koje dete sa autizmom kome je propisan stimulans mora se pažljivo pratiti zbog raspoloženja i pogoršanja stereotipija.

Nestimulansi

Nestimulansi koji su odobreni u SAD za lečenje ADHD su atomoksetin i alfa 2 adrenergeni agonisti, klonidin i guanfacin. Ima samo nekoliko studija koje su obuhvatile ove lekove i koje su manje i nekontrolisane.

Atomoksetin

Tri otvorene i jedna randomizirana kontrolisana studija su rađena da se ispita upotreba atomoksetina kod dece sa autizmom i simptomima ADHD. Troost i sar. su opisali 10-

nedeljnu otvorenu studiju koristeći atomoksetin (na prosečnoj dozi od 1,2 mg/kg) kod N=12 dece sa ASD i ADHD simptomima (4). Značajno poboljšanje je bilo zapaženo na tri merenja hiperaktivnosti, ali ne na ABC skor za hiperaktivnost. Nijedna promena nije pronađena kod bilo koje druge ABC podskale. Pet pacijenata (N=5, odnosno 42%) je prekinulo terapiju zbog neželjenih efekata. Najčešći neželjeni efekti su bili gastrointestinalni simptomi, iritabilnost, problemi sa spavanjem i zamor. Dva druge, otvorene studije atomoksetina kod dece sa ASD su takođe opisale umerene pozitivne efekte na hiperaktivnost (5,6). Arnold i sar. su objavili duplo slepu, placebo kontrolisanu studiju za atomoksetin kod N=16 dece (starosti od 5-15 godina) sa ASDs, korišćenjem unakrsnog dizajna, prema kom su pacijenti bili nasumično birani za klinički titriran atomoksetin ili placebo 6 nedelja (3 nedelje titracije), praćeno jednonedeljnim periodom bez terapije (ispiranje) (7). Procena primarnog ishoda je vršena pomoću ABC podskale za hiperaktivnost, kao i CGI i SNAP podskala za hiperaktivnost. Prosečna konačna doza je bila 44,2 mg/kg za atomoksetin i 48,0 mg/kg za placebo. Devet pacijenata na atomoksetinu (N=9, odnosno 57%) i četiri na placebo (N=4, odnosno 25%) su imali pozitivan odgovor (respondenti). Opisani neželjeni efekti su bili gastrointestinalni simptomi (najčešće), smanjenje apetita (75% na atomoksetinu prema 50% na placebo), i iritabilnost/talasi raspoloženja (jednako česta i na atomoksetinu i na placebo). Jedan pacijent je bio rehospitalizovan zbog rekurentnog nasilja dok je bio na atomoksetinu. Važna karakteristika ove studije je da je deci dozvoljeno da uzmu konkomitantne lekove (uključujući četiri koji su uzimali atipične antipsihotike). Ove male studije ukazuju da bi atomoksetin mogao biti korisna alternativa za metilfenidat u ponovnom lečenju hiperaktivnosti i impulsivnosti povezanih sa autizmom. Sve neželjeni efekti su blagi, uključujući i gastrointestinalne efekte. Međutim, ovo istraživanje je preliminarno i još uvek nisu objavljene velike, placebo-kontrolisane, paralelne studije.

Alfa 2 adrenergični agonisti

Klonidin i guanfacin se koriste u lečenju hiperaktivnosti i impulsivnosti i imaju dozvolu Američkog resora za hranu i lekove (eng. Food and Drug Administration, FDA) za korišćenje kod ADHD. Dve male, randomizirane placebo kontrolisane studije su objavljene sa klonidinom, jedna kontrolna i dve otvorene studije sa guanfacinom. Fankhauser i sar. su pokazali da lečenje transdermalnim klonidinom pokazuje značajnu superiornost nad placebom na tri podskale Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale (društveni odnosi sa ljudima, afektivni odgovori i senzorni odgovori) kod devetoro N=9 autistične dece i odraslih (8). Bilo je značajnih neželjenih efekata u smislu sedacije i zamora tokom prve 2 nedelje lečenja klonidinom. U drugoj maloj, duplo slepoj, placebo kontrolisanoj unakrsnoj studiji iz 1992. Jaselskis i sar. su opisali da su ocene učitelja na skali aberantnog ponašanja ABC (eng. Aberrant Behavior Checklist) faktori za iritabilnost, stereotipiju, hiperaktivnost i neadekvatan govor bili manji tokom lečenja klonidinom nego tokom lečenja placebo (9). Stepene na Konersovom upitniku

su bili značajno poboljšani tokom lečenja klonidinom, ali ocene lekara sa snimanih sesija nisu. Doza klonidina je morala da se koriguje i smanji kod tri pacijenta zbog hipotenzije. Drugi neželjeni efekti su bili pospanost i smanjena aktivnost. Posey i sar. objavili su retrospektivni pregled N=80 dece i adolescenata sa PDDs lečenih gvanfacinom kako bi se prikupili preliminarni podaci o efikasnosti i bezbednosti (10). Prosečna dnevna doza je bila 2,6 mg, a prosečno trajanje lečenja je bilo 334 dana. Ocenjeno je da je lečenje bilo efikasno kod N=19 od N=80 pacijenata. Gvanfacin su dobro podnosili ispitanici u ovoj studiji, čak iako su sedacije bile česte, to nije dovelo do prekida leka ni u jednom slučaju. Drugi neželjeni efekti su uključivali iritabilnost, konstipaciju, glavobolju i enurezu. Nije bilo vidljivih promena u srčanom ritmu i krvnom pritisku. Kao deo studije, istraživači pedijatrijske psihofarmakološke mreže za autizam (eng. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, RUPPAN) Scahill i sar. su sprovedeli prospektivnu, otvorenu studiju sa gvanfacinom kod N=23 dečaka i N=2 devojčice koji nisu reagovali na metilfenidat (11). Nakon 8 nedelja lečenja, zapažena su značajna poboljšanja u skorovima za ABC hiperaktivnost prema mišljenju roditelja i učitelja. Dvanaestoro dece (48%) su imala veliko poboljšanje ili vrlo veliko poboljšanje. Neželjeni efekti koji su opisani su: iritabilnost, sedacija, poremećaj spavanja (insomnija ili buđenje tokom sna), konstipacija, smanjen apetit i perceptualni poremećaj. Gvanfacin je prekinut zbog pogoršanja iritabilnosti kod tri pacijenta. Nije bilo značajnih promena u puls, krvnom pritisku ili elektrokardiogramu. Handen i sar. su opisali šestonedeljnu, duplo slepu, placebo kontrolisanu, unakrsnu studiju za gvanfacin (maksimalna doza: 3 mg/dan) kod N=11 dece (starosti 5-9 godina) sa razvojnim poremećajima i simptomima nepažnje/preterane aktivnosti (sedam sa ASDs) (12). Primamene korišćene skale su bile ABC i skala globalnog kliničkog utiska (eng. Clinical Global Impression, CGI). Pet od 11 pacijenata (45%) su ocenjeni da reaguju na gvanfacin na osnovu razlike od 50% u ABC skorovima za hiperaktivnost između placeba i gvanfacina. Tri od 11 pacijenata nije moglo da podnese maksimalnu ciljanu dozu od 3 mg/dan. U ovoj studiji, najčešći neželjeni efekti su bili pospanost/letargija i iritabilnost. Pacijenti u ovoj studiji su mogli biti na konkomitantnim lekovima. Treba napomenuti da se klonidin koristi u lečenju ADHD kod dece više od 20 godina, ali je uvek imao nedostatke u vidu sedacije, hipertenzije i potrebe za čestim doziranje. Gvanfacin je alternativni alfa 2 agonist koji se čini da je manje sedativan, sa dužim poluživotom u plazmi nego klonidin. Dve manje studije koje su sprovedene 1990ih su pokazale da je klonidin bio umereno efikasan u smanjenju uzbuđenja, hiperaktivnosti i iritabilnosti kod ASD. U skorijim studijama, gvanfacin je dovodio do poboljšanja u hiperaktivnosti kod ASDs. Potrebni su veće kontrolisane studije, naročito sa novijim preparatima. Alfa 2 agonisti mogu biti alternativa psihostimulansima među decom sa ASD, sa pažljivim

praćenjem neželjenih efekata kao što je sedacija i hipotenzija.

Gvanfacine se koristi u smanjenju hiperaktivnosti kod dece s ASD. U dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju formulacije gvanfacina s produženim oslobađanjem, 50% mladih na aktivnom lečenju poboljšalo se na CGI skali, u poređenju sa 9,4% na placebo. Nizak krvni pritisak zabeležen je u prve 4 nedelje lečenja, ali se vratio na početnu vrednost u 8. nedelji. Studije sa klonidinom sugerišu povoljan efekat u smanjenju simptoma hiperaktivnosti i poboljšanju sna kod dece s ASD.

Antipsihotici

Antipsihotički lekovi su efikasni u smanjenju hiperaktivnosti kod autizma. Međutim, zbog njihovog profila neželjenih efekata upotreba treba da se ograniči na slučajeve kod kojih su iritabilnost, agresija i samopovređivanje takode prisutni.

Generalno, kada su hiperaktivnost i nepažnja primarni efekat, empirijska upotreba stimulativnih lekova, atomoksetina i alfa 2 agonista se može uzeti u obzir. Nijedan od ovih lekova nema posebno odobrenje u SAD za ASDs, ali su svi indikovani za ADHD. Kao što je bilo reči, odgovor na metilfenidat je manje kompaktan kod ASDs nego kod ADHD i tolerancija može biti slabija. Stimulansi bi se stoga mogli propisati u malim dozama, sa slabom titracijom i pažljivim praćenjem raspoloženja, povećanja stereotipija i tikova.

Klonidin, gvanfacin i atomoksetin su prihvatljive alternative za empirijske studije kod dece koja ne mogu da podnesu ili nemaju koristi od stimulanasa.

FDA je odobrila risperidon za lečenje razdražljivosti povezane sa autističnim poremećajem kod mladih starosti od 5 do 16 godina. Mladi s ASD koji su primali risperidon pokazali su preko 50% smanjenja razdražljivosti na kontrolnom pregledu poremećaja ponašanja (ABC-I). Dejstvo risperidona održavala se tokom četvoromesečnog otvorenog lečenja. Tokom dvostruko slepog, placebo-supstitucionog dela ove studije, preko 60% mladih je relapsiralo na placebo u odnosu na 12,5% na risperidonu. Međutim, poboljšanje simptoma risperidonom imalo je kao štetni efekat gojaznost, koje je u proseku iznosilo 5,1 kg. Druga otvorena studija pokazala je smanjenje razdražljivosti tokom 21 meseca.

Adekvatno doziranje risperidona istraženo je u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji na 96 dece, starosti od 5 do 17 godina. U ovoj studiji veće doze risperidona (1,75 mg / dan za > 45 kg) doprinele su većoj promeni u ABC-I od nižih doza (0,175 mg / dan za > 45 kg).

FDA je takođe odobrila aripiprazol za lečenje razdražljivosti povezane sa autističnim poremećajem kod dece i adolescenata starosti od 6 do 17 godina. Dve velike randomizirane, placebo kontrolisane studije na deci i adolescentima koji su uzimali aripiprazol pokazale su znatno niže rezultate na skali ABC-I i CGI. Post hoc analiza gore spomenutih studija otkrila je povezanost aripiprazola s poboljšanim kvalitetom života u područjima emocionalnog, socijalnog i kognitivnog funkcionisanja.

Aripiprazol se nije razlikovao od placebo u randomiziranom ispitivanju za prevenciju relapsa na N=85 dece, procenjujući dugoročne efekte lečenja. U fazi ovog ispitivanja pacijenti su primali fleksibilne doze aripiprazola (2 do 15 mg/d) u trajanju od 13 do 26 nedelja. Oni koji su postigli smanjenje ABC-I više od 25% i bili stabilni 12 nedelja, randomizirani su da nastave lečenje dodatnih 16 nedelja ili su prebačeni na placebo. Iako nije bilo statistički značajne razlike između ove dve grupe, aripiprazol može biti koristan u dugotrajnom lečenju nekih pacijenata.

Gojaznost je često zajednička briga pacijenata i porodica prilikom odabira antipsihotika. Iako aripiprazol obično nije povezan sa značajnim gojenjem kod mladih koji se obično razvijaju, porasta indeksa telesne mase bili su slični za aripiprazol i risperidon kod dece sa ASD.

Nekoliko malih studija olanzapina sugerise potencijalne koristi u lečenju dece sa ASD. Olanzapin je poboljšao simptome razdražljivosti u tromesečnoj otvorenoj studiji na N=25 mladih starosti od 6 do 16 godina. Dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija na N=11 dece starosti od 6 do 14 godina sugerisala je opšte poboljšanje globalnog funkcionisanja, ali na štetu gojenja. Efikasnost olanzapina upoređena je s delotvornošću haloperidola u otvorenoj studiji na N=12 dece s ASD. Obe grupe poboljšale su se na skali dečije psihijatrijske ocene i CGI. Neželjeni efekti su uključivali pospanost i gojenje za oba antipsihotika.

Dejstvo paliperidona na razdražljivost kod dece sa ASD procenjavana je u 8-nedeljnom otvorenom istraživanju N=25 ispitanika starosti od 12 do 21 godine. Značajno poboljšanje razdražljivosti zabeleženo je kod 84% pacijenata. Neželjeni efekti su uključivali prosečni porast težine za 2,2 kg i povišen nivo prolaktina.

Kvetiapin nije bio efikasan i slabo se podnosio u lečenju mladih sa ASD u dve male otvorene studije. Međutim, u otvorenom ispitivanju na N=11 adolescenata u dobi od 13 do 17 godina, kvetiapin se dobro podnosio i zabeleženo je značajno smanjenje agresivnog ponašanja i poremećaja spavanja. Ziprasidon je antipsihotik sa najmanjom sklonošću da dovede do porasta telesne težine; poboljšano globalno funkcionisanje pripisano ovom leku u dve studije sugerise da može biti obećavajuće za odgajanje dece s ASD.

Lurasidon se nije pokazao korisnim u smanjenju razdražljivosti povezane sa ASD u randomiziranom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju N=150 dece i adolescenata. Međutim, došlo je do poboljšanja u globalnom funkcionisanju na dozu lurasidona od 20 mg/d, ali ne i na 60 mg/d. Razlozi nedostatka odgovora na veću dozu lurasidona korištenog u ovom ispitivanju još nisu jasni.

Postoji više dokaza koji potkrepljuju upotrebu risperidona i aripiprazola za lečenje razdražljivosti povezane sa ASD nego što je uočeno kod drugih antipsihotika druge generacije. Međutim, paliperidon i olanzapin mogu biti perspektivni lekovi u ovoj populaciji. Izveštaji o kvetiapinu su mali i pokazuju mešovite rezultate, dok lurasidon nije koristan u lečenju razdražljivosti kod mladih sa ASD. Prema našem saznanju, ne postoje objavljene studije asenapina u lečenju problema ponašanja povezanih sa ASD.

Monoterapija topiramatom nije pokazala korist u lečenju mladih sa ASD; međutim, smanjio se ABC-I rezultat kada se dodao risperidon. Lamotrigin nije bio efikasan u smanjenju razdražljivosti, što je nalaz zasnovan na dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji na N=27 dečaka starosti od 3 do 11 godina.

Iako ne postoje randomizirana placebo kontrolirana ispitivanja litijuma kod dece s ASD, retrospektivni pregled terapije N=30 dece i adolescenata s ASD otkrio je poboljšanja u funkcionisanju, raspoloženju kod pacijenata.

Trenutni dokazi o divalproexu u lečenju razdražljivosti kod ispitanika sa ASD su mešoviti. Nema dokaza koji podržavaju upotrebu levetiracetama ili lamotrigina u lečenju ASD. Topiramat može biti koristan kao dodatak risperidonu. Litijum može biti koristan u liječenju simptoma iritabilnosti.

Dva antipsihotika druge generacije, risperidon i aripiprazol, imaju najviši nivo dokaza za lečenje razdražljivosti povezane sa ASD. Olanzapin i paliperidon mogu biti korisni, ali potrebna su veća ispitivanja kako bi se utvrdila sigurnost i efikasnost. Lurasidon nije efikasan, a kvetiapin je pokazao mešovite rezultate; stoga se ne preporučuju u lečenju razdražljivosti kod ASD. Ispitivanja koja uključuju stabilizatore raspoloženja i litijum uglavnom nisu bila dovoljno potvrđena. Dokazi o monoterapiji divalproexom su različiti. Litijum je delotvoran kod dece sa ASD koji pokazuju manične simptome.

Brojni lekovi mogu biti efikasni kada se koriste u kombinaciji sa antipsihotikom, kao što je risperidon. N-acetilcistein, memantin, riluzol, amantadin i buspiron i smanjiti razdražljivost kod dece sa ASD kada se daju kao dodatak risperidonu.

Cilj studije koju su sproveli Hajizadeh-Zaker i sar. bio je da ispita efikasnost i podnošljivost l-karnozina kao dodatka risperidonu u lečenju dece s autizmom (13). Ovo je bila 10-nedeljna, randomizirana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija. Posmatrano je sedamdeset (N=70) dece u dobi od 4 do 12 godina s dijagnozom ASD. Pacijenti su nasumično grupisani u grupu sa terapijom l-karnozinom (800 mg/d u 2 podeljene doze) ili placebo grupu uz risperidon titriran do 2 mg/d (na osnovu telesne težine) tokom 10 nedelja. Pacijenti su bili posmatrana upotrebom ABC-C u početnoj fazi i 5. i 10. nedelji istraživanja.

Korišćenjem linearnog modela, nije bio primećen značajan uticaj na vreme x lečenje na skali razdražljivosti. Međutim, bila je otkrivena značajna razlika na subskali hiperaktivnosti / neusklađenosti [F (1,62, 64,96)=3,53, p=0,044]. Nisu postignuta značajna poboljšanja u letargiji / socijalnom povlačenju, stereotipnom ponašanju i neprimerenim rezultatima govora na skali. Značajno veće smanjenje bodova u subskali hiperaktivnosti / neusklađenosti dogodilo se u grupi sa l-karnozinom u odnosu na placebo grupu na kraju ispitivanja. Procena ekstrapiramidalnih simptoma i njihove promene nisu se razlikovale između ove dve grupe.

Kim i sar. su istraživali efikasnost i podnošljivost aripiprazola u lečenju razdražljivosti kod azijske dece i adolescenata (6–17 godina) s autističnim poremećajem u 12-nedeljnoj multinacionalnoj multicentričnoj otvorenoj studiji. Šezdeset sedam pacijenata (10,0 ± 3,1 godina, N=52 dečaka, N=15 devojčica) bilo je uključeno i lečeno je

fleksibilno doziranom aripiprazolom tokom 12 nedelja (srednja doza, $5,1 \pm 2,5$ mg; raspon 2-15 mg) (14). Aripiprazol je značajno smanjio prosečne ocene ispitanika za razdražljivost, letargije / socijalno povlačenja, stereotipe, hiperaktivnosti i neprikladan govor na kontrolnoj listi aberantnog ponašanja od početne do 12. nedelja ($p < 0,001$ za sve subskele). Najčešći neželjeni događaj bio je gojaznost i nije zabeležen nijedan ozbiljan neželjeni efekat vezan za lečenje aripiprazolom.

Cilj studije koju su radili Nikvarz i sar. bio je da se uporedi efikasnost i neželjene efekte memantina, antagonista N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) glutamata, sa risperidonom (15). Istraživanje je obuhvatilo N=30 dece (starosti od 4 do 17 godina) u tajanju od 8 nedelja. Pacijenti su nasumično raspoređivani da primaju risperidon ili memantin. Kontrola ponašanja kod autizma (ABC), skala za ocenu dečjeg autizma (CARS) i CGI korišćene su za procenu simptoma ponašanja pacijenata. Rezultati su pokazali da i risperidon i memantin značajno smanjuju rezultate od 4 podskele ABC, kao i 10 stavki i ukupni rezultat CARS-a. Međutim, nije utvrđeno da su razlike između dva leka u rezultatima za svaku skalu statistički značajne. Relativno, veći broj pacijenata na risperidonu pokazao je „jako poboljšanje“ kada se procenjuje na CGI-I skali u poređenju sa onima na memantinu. Ova studija sugeriše da memantin može imati blagotvorne efekte u lečenju mnogih osnovnih simptoma autizma. Zbog toga se memantin može smatrati perspektivnim lekom u lečenju one autistične dece koja ne reaguju ili ne mogu tolerisati neželjene efekte risperidona.

Problemi sa spavanjem

Problemi sa spavanjem - primarno insomnija - su često opisani kod dece sa ASD, sa stopom prevalencije od 40 do 80%. Poremećaji spavanja obuhvataju dužu latenciju nastanka sna, često buđenje noću i smanjeno trajanje sna. Kada su prisutni, ovi problemi sa spavanjem mogu dovesti do zabrinutosti za noćnu bezbednost i mogu pogoršati dnevno ponašanje, iritabilnost i određena medicinska stanja. Lečenje poremećaja sna kod dece sa ASDs slični je kao i kod druge dece, uključujući mere higijene spavanja, planiranje spavanja, i druge intervencije u ponašanju. Što se farmakoterapije tiče, trebalo bi pratiti smernice za lečenje insomnije kod dece, i obavezno isključiti apneju i disomniju. Studija o lekovima za lečenje insomnije kod ASDs ima malo. Među njima tri studije opisuju upotrebu melatonina i jednu upotrebu klonidina. Melatonin je endogeni neurohormon koji luči epifiza kao odgovor na smanjeni nivo svetlosti. Lučenje melatonina se brzo povećava kad padne noć, dostiže vrhunac u sred noći i onda se smanjuje prema svitanju. Egzogeni melatonin se može uzeti oralno, a preparati su dostupni u prodaji, ali variraju u kvalitetu i čistoći. Wasdell i sar. su sprovedli randomiziranu, duplo slepu, placebo kontrolisanu studiju za kontrolisano otpuštajući melatonin (pri fiksnoj dozi od 5 mg) kod N=51 deteta sa neurorazvojnim poremećajima, uključujući ASD

(16). Ovu fazu studije je pratila tromesečna otvorena studija. Ciljni simptomi su bili kasna faza spavanja i odražavanje spavanja. Pedeset pacijenata (N=50) je završilo unakrsnu fazu studije, a N=47 je završilo otvorenu fazu u ovoj studiji. Ukupno noćno spavanje i latencija spavanja se poboljšala približno 30 minuta, a značajno poboljšanje je procenjeno od strane lekara i roditelja. Lečenje je bilo efikasno u smanjenju porodičnog stresa. Wirojonan i sar. su opisali četvoronedeljnu, randomiziranu, duplo slepu unakrsnu studiju 12 dece sa ASD i Fragile X sindromom, u kojoj je korišćen melatonin (3mg) odnosno placebo, u periodu od dve nedelje (17). Trajanje sna je bilo duže na melatoninu nego na placebo za 21 minut, prosečna latencija nastanka sna je bila kraća za 28 minuta, a prosečno vreme nastanka sna je bilo ranije 42 minuta. Sve ove razlike su bile statistički značajne. U mnogo većoj studiji sa N=22 ASD dece, Wright i sar. su davali melatonin na slepo 3 meseca i 3 meseca placebo (18). Melatonin je značajno poboljšao latenciju spavanja (u proseku 47 minuta) i ukupno spavanje (u proseku 52 min) u poređenju sa placebo, ali nije imalo uticaja na broj buđenja tokom noći. Profil neželjenih efekata je bio benigni i nije se značajno razlikovao u dve faze.

Upotreba klonidina kod ASDs je pomenuta u prethodnom poglavlju. Ming i sar. su otkrili da je klonidin bio efikasan u smanjenju latencije započinjanja spavanja i noćnog buđenja (19). Neželjenih efekata je bilo malo. Lekovi su obustavljeni kod jednog deteta nakon jedne doze zbog značajnog bledila kože. Jedno dete je imalo povećano iritabilno raspoloženje. Istraživanje stoga daje malo smernica za lekare koji žele da propišu lekove u lečenju insomnije kod dece sa ASDs. Melatonin ima najbolje empirijske dokaze i ima minimalne neželjene efekte. Hollway i Aman su izneli i druge opcije za lečenje (20). Kako su istakli, difenhidramin se često koristi kod dece sa problemima spavanja, ali nema empirijskog dokaza za njegovu efikasnost; klonidin takođe nije adekvatno ispitan, ali postoje neki dokazi da može smanjiti REM (eng. Rapid Eye Movement) spavanje; benzodiazepini mogu izazvati dezinhibicije u ponašanju i imaju vezani rizik od zavisnosti; zolpidem ima pomešane rezultate u pedijatrijskoj insomniji; zaleplon, ramelteon, trazodon i mirtazapin - često korišćeni hipnotici kod odraslih - još uvek se nisu pokazali efikasnim i bezbednim u kontrolisanim studijama kod pedijatrijske populacije. Farmakološko lečenje insomnije kod dece sa ASDs, mora biti individualizovan, empirijski proces, dok se ne završe više randomizirane, kontrolisane studije.

Literatura

1. Murray MJ. Attention-deficit hyperactivity disorder in the context of autism spectrum disorders. *Current Psychiatry Rep* 2010; 12(5): 382-388.
2. Lazarević M, Jovović S. Working styles of medicine professionals in emergency medical service. *Opšta medicina* 2015; 21(3-4): 106-112.

3. Quintana H, Birmaher B, Stedje D et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *Autism Dev Disord* 1995; 25(3): 283-294.
4. Troost PW, Steenhuis MP, Tuynman-Qua H.G et al. Atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with pervasive developmental disorders: a pilot study. *Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(5): 6116-6119.
5. Posey D., Wiegand RE, Wilkerson J et al. Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(5): 599-610.
6. Zeiner P, Gjevik E, Weidle B. . Response to atomoxetine in boys with high-functioning autism spectrum disorders and attention deficit/hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2011; 100(9): 1258-1261.
7. Arnold LE, Aman MG, Cook AM et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(10): 1196-1205.
8. Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *Clin Psychiatry* 1992; 53(3): 77-82.
9. Jaselskis CA, Cook Jr, Fletcher KE, et al. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *Clin Psychopharmacol* 1992;5: 322-327.
10. Posey DJ, Puntney JI, Sasher TM, et al. Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14(2): 233-241.
11. Scahill L, Aman MG, McDougle CJ, et al. A prospective open trial of guanfacine in children with pervasive developmental disorders. *Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(5): 589-598.
12. Handen BL, Sahl R, Hardan AY. Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *Dev Behav Pediatr* 2008; 29(4): 303-308.
13. Hajizadeh-Zaker R, Ghajar A, Mesgarpour B, Afarideh M, Mohammadi M, Akhondzadeh S. l-Carnosine as an adjunctive therapy to risperidone in children with autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2018; 28(1): 74-81.
14. Kim HW, Park EJ, Kim JH, Boon-Yasidhi V, Tarugsa J, Reyes A, Joung YS. Aripiprazole for irritability in asian children and adolescents with autistic disorder: A 12-week, multinational, multicenter, prospective open-label study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2018; 28(6): 402-408.
15. Nikvarz N, Alaghband-Rad J, Tehrani-Doost M, Alimadadi A, Ghaeli P. Comparing efficacy and side effects of memantine vs. risperidone in the treatment of autistic disorder. *Pharmacopsychiatry* 2017; 50(01): 19-25.
16. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *Pineal Res* 2008; 44(1): 57-64.
17. Wirojanan J, Jacquemon S, Diaz R et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *Clin Sleep Med* 2008; 5: 145-150.
18. Wright B, Sims D, Smart S, et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomized controlled crossover trial. *Autism Dev Disord* 2011; 41(2): 175-184.
19. Ming X, Gordon, Kang N et al. Use of clonidine in children with autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2008; 30 (7): 454-460.
20. Hollway JA, Aman MG. Sleep correlates of pervasive developmental disorders: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 1399-1421.

Primljeno/received: 7.3.2021.

Prihvaćeno/Accepted: : 10.4.2021

Correspondance to:

Marija Lazarević

Dom zdravlja "Dr Milenko Marin" Loznica

Tel: 063/371-168

e-mail: marijalazarevicsil@gmail.com
