

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL TULBURĂRII HIPERCHINETICE LA COPIL ȘI ADOLESCENT

Iuliana Eparu*, Cristina Ursu**, Iuliana Dobrescu***

REZUMAT

Tulburarea hiperchinetică cu deficit de atenție (Attention Deficit /Hyperactivity Disorder - ADHD) este o tulburare neurobiologică cu debut în copilărie care se caracterizează printr-un nivel developmental necorespunzător al atenției, hiperactivitate și impulsivitate. Din punct de vedere etiologic, ADHD este o tulburare neuropsihiatrică extrem de heterogenă, fiind incriminate disfuncțiile sistemelor fronto-subcorticale, bogate în noradrenalină și dopamină. Tratamentul ADHD constă într-o abordare multidisciplinară medicală, psihologică și educațională, iar terapia medicamentoasă recomandată în prezent se bazează pe psihostimulante și medicamente nonstimulante ca atomoxetina și antidepresivele.

Cuvinte cheie: tulburare hiperchinetică, ADHD, deficitul funcțiilor executive prefrontale, psihostimulante, atomoxetina.

ABSTRACT

New approaches of the hyperkinetic disorder's treatment

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurobiological condition, first diagnosed in childhood, characterized by an inappropriate developmental level of inattention, hyperactivity and impulsivity. Etiologically, ADHD is a highly heterogenous condition, consisting in a dysfunction of dopaminergic and noradrenergic fronto-subcortical systems. ADHD treatment consists in a multidisciplinary approach, medical, psychological and educational, and the actual pharmacotherapy is based on psychostimulants and non-stimulants like atomoxetine and antidepressants.

Key-words: hyperkinetic disorder, ADHD, prefrontal executive functions deficits, psychostimulants, atomoxetine.

Introducere

Ceea ce noi numim astăzi tulburare hiperchinetică cu deficit de atenție nu este ceva nou. Tulburarea a fost descrisă în urmă cu mulți ani, având numeroase denumiri și definiții. Nici o altă tulburare psihopatologică a copilăriei nu a cunoscut atât de multe renumiri și reconceptualizări ca tulburarea hiperchinetică. De-a lungul timpului au fost folosiți numeroși termeni pentru a descrie această entitate: deficit de percepție, deficit de integrare psihoneurologică, tulburarea impulsului hiperactiv, sindromul copilului hiperactiv. Traducerea actuală a termenului în limba română îmbracă diferite aspecte precum: tulburarea de hiperactivitate/deficit de atenție, tulburarea deficitului de atenție cu hiperactivitate, tulburare hiperactivă cu sau fără inatenție (Dobrescu, 2003). În consens cu Prof. Dr. Felicia Iftene (UMF Cluj-Napoca) și Prof. Dr. Tiberiu Mircea (UMF Timișoara) și ținând cont de larga răspândire a termenului în România, vom folosi prescurtarea de ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder pentru a ne referi la tulburarea hiperchinetică cu deficit de atenție, și nu pe cea de THDA care ar fi prescurtarea corectă în limba română. (Dobrescu, 2005).

Definiție

Tulburarea hiperchinetică cu deficit de atenție (ADHD) este o tulburare neurobiologică cu debut în copilărie care se

caracterizează printr-un nivel developmental necorespunzător al atenției (concentrare, distractibilitate), hiperactivitate și impulsivitate, simptome care pot să apară în orice combinație la școală, acasă și în alte situații sociale (American Psychiatric Association, 2003).

Criterii de diagnostic

Clasificarea ICD-10, utilizată în toată lumea pentru codificarea oficială a maladiilor, introduce această tulburare în capitolul Tulburări de comportament și tulburări emoționale care apar de obicei în copilărie și adolescență (codificate la F90-F98) (Organizația Mondială a Sănătății, 1998). Acest capitol, de Hyperkinetic Disorder, descrie: perturbarea activității și atenției, alterarea atenției, sindromul de hiperactivitate, tulburarea de hiperactivitate și tulburarea hiperchinetică de conduită.

În DSM-IV-Tr se utilizează denumirea de Attention Deficit Hyperactivity Disorder, se încadrează în capitolul mare al tulburărilor diagnosticate de regulă pentru prima dată în perioada de sugar, în copilărie sau în adolescență, în subcapitolul tulburărilor de deficit de atenție și de comportament disruptiv, alături de tulburarea de conduită, tulburarea opoziționismului provocator și tulburarea de comportament disruptiv fără altă specificație (American Psychiatric Association, 2003).

Conform criteriilor DSM-IV-TR, elementele esențiale de

*Dr. I. Eparu – Medic rezident psihiatrie pediatrică, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia”, Clinica de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, București

**C. Ursu – Student anul VI, Facultatea de Medicină, UMF „Carol Davila” București

***Conf. Dr. I. Dobrescu – Medic primar neuropsihiatrie pediatrică, șefa Catedrei de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, UMF „Carol Davila”, București, șef de secție, Clinica de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia”, București

diagnostic pozitiv sunt reprezentate de un pattern persistent de neatenție și/sau hiperactivitate-impulsivitate, mai frecvent și mai sever decât se observă de regulă la indivizii cu un nivel comparabil de dezvoltare. Deși unii copii sunt diagnosticați după ce simptomele au evoluat un număr de ani, unele simptome trebuie să fi fost prezente înainte de vârsta de 7 ani. Simptomatologia prezentă trebuie să producă o deteriorare cel puțin în două situații (de exemplu acasă și la școală) și să interfere cu funcționarea socială, școlară sau profesională. Perturbarea nu survine exclusiv în cursul evoluției altei tulburări și nu este explicată mai bine de o altă patologie (tulburare pervazivă de dezvoltare, schizofrenie, tulburare afectivă, anxioasă, disociativă sau de personalitate).

Copilul cu simptome de neatenție este incapabil adesea de a da atenția cuvenită detaliilor ori face erori prin neglijență în efectuarea temelor școlare sau în alte activități, are frecvent dificultăți în susținerea atenției asupra sarcinilor sau activităților de joc, adesea pare a nu asculta când i se vorbește direct, nu se conformează instrucțiunilor și este incapabil să-și termine temele pentru acasă, sarcinile casnice ori alte obligații (nedatorate comportamentului opoziționist sau incapacității de a înțelege instrucțiunile), adesea are dificultăți în organizarea sarcinilor și activităților, evită, are aversiune sau nu este dispus să se angajeze în sarcini care necesită un efort mental susținut (cum ar fi efectuarea temelor în clasă sau acasă), pierde frecvent lucruri necesare pentru diverse sarcini sau activități (de exemplu jucării, teme pentru acasă, creioane, cărți, instrumente), adesea este ușor de distras de stimuli irelevanți, adesea este uituc referitor la activitățile cotidiene (American Psychiatric Association, 2003).

Putem vorbi de simptomatologie hiperactivă atunci când copilul se joacă frecvent cu mâinile sau cu picioarele sau se foiește pe loc, își lasă adesea locul în clasă sau în alte situații în care este de dorit să rămână așezat, aleargă adesea în jur sau se cațără excesiv de mult, în situații în care acest lucru este inadecvat (la adolescenți sau la adulți poate fi limitat la sentimentul subiectiv de neliniște), are frecvent dificultăți în a se juca sau în a se angaja în activități distractive în liniște, este „în continuă mișcare” sau acționează ca și cum „ar fi împins de un motor” și vorbește excesiv de mult (American Psychiatric Association, 2003).

Impulsivitatea este prezentă atunci când copilul se repede să răspundă înainte ca întrebările să fi fost complet formulate, are frecvent dificultăți în a-și aștepta rândul și adesea întrerupe sau deranjează pe alții (de exemplu intervine în conversațiile sau jocurile altora) (American Psychiatric Association, 2003).

Pentru a pune un diagnostic de ADHD este nevoie să existe cel puțin șase simptome de neatenție sau de hiperactivitate plus impulsivitate cel puțin 6 luni într-un grad care este dezadaptativ și în contradicție cu nivelul de dezvoltare a copilului (American Psychiatric Association, 2003).

Comorbiditate și deficiențe asociate

60-100% din copii cu ADHD îndeplinesc și criteriile pentru o altă tulburare psihiatrică (Schachar, 2002, Gillberg, 2004, Jensen, 1997, Kadesjo, 2001). De fapt, circa 32% din ei îndeplinesc condițiile pentru alte două tulburări psihiatrice, iar 11% au cel puțin trei alte tulburări (Szatmari, 1989a, b). Recunoașterea tulburărilor comorbide este extrem de importantă, deoarece acestea pot necesita tratament independent și diferit de tratamentul ADHD (Anastopoulos, 1996, Richters,

1995). Cele mai frecvente comorbidități sunt cu tulburarea de opoziție, tulburarea de conduită, tulburările specifice de învățare, tulburările de limbaj, tulburările pervazive de dezvoltare, boala ticurilor, abuzul de substanțe și tulburările de personalitate (Dobrescu, 2005).

Copiii cu ADHD prezintă numeroase deficiențe în multiple sfere, în urma cărora apare un grad de afectare funcțională în multiple domenii: sine (stimă de sine scăzută, accidente și răniri, fumat, abuz de substanțe, delincvență), școală (dificultăți școlare, abandon școlar, dificultăți ulterioare în găsirea unui loc de muncă), familie (stres familial) și societate (relații proaste cu cei de aceeași vârstă, deficite de socializare, dificultăți ulterioare în găsirea unui partener de viață) (Barkley, 1998, Zuddas, 2004).

Evoluție

Deși inițial se credea că ADHD este un fenomen tranzitor deoarese simptomele au tendința de a se ameliora la adolescență (Shaffer, 1994), în special hiperactivitatea, este clar acum că ADHD persistă la adolescenți și adulți (Schachar, 2002). ADHD persistă la adolescență la jumătate din copiii afectați (Taylor, 1996, Cohen, 1993, Schachar, 2002), și la vârsta adultă la jumătate din adolescenți (Weiss, 1985, Mannuzza, 1998, Schachar, 2002). Ratele de persistență variază larg, între 11% și 68% (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2001, Mannuzza, 1993, Barkley, 1998).

Epidemiologie

ADHD este considerată a fi o boală frecventă în populația școlară, 30-50% din consultațiile pedopsihiatrice din Statele Unite fiind făcute pentru această tulburare (Barkley, 1998). American Psychiatric Association (2003) evaluează prevalența ADHD la 3-7%, cu variații largi între 1.7% și 17.8% (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2001), în funcție de instrumentele diagnostice folosite (chestionare sau interviuri), criteriile diagnostice ICD-10 sau DSM-IV, metodele de alcătuire a lotului, numărul de informanți folosiți (numai părinți, numai profesori, ambele categorii), luarea în considerare a comorbidităților sau excluderea cazurilor comorbide, grupa de vârstă, țara și toleranța culturală, natura populației studiate (mediul urban sau rural), folosirea loturilor clinice sau a celor comunitare (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2001, Rowland, 2002, Schachar, 2002, Barkley, 1998).

Pentru România singurul studiu de epidemiologie privind prevalența ADHD a fost realizat de Grigoroiu-Șerbănescu, în cadrul unui studiu mai larg privind prevalența tulburărilor psihice și neurologice la copii și adolescenți, efectuat în perioada 1981-1984, publicat integral în 2001 (Grigoroiu-Șerbănescu, 2001). Criteriile folosite au fost DSM-III, eșantionul național a cuprins 14812 subiecți cu vârste cuprinse între 10 luni și 16 ani, iar rezultatele variază de la 0.20% (fete de 0-2 ani) la 6.77% (băieți 6-9 ani). Un studiu individual recent cu valoare epidemiologică a fost realizat de Enache (2005, comunicare personală) pe un lot de 827 de școlari din municipiul Buzău, folosind criteriile DSM-IV. Prevalența a fost de 11.97%, dintre care 6.8% cu afectarea funcționalității.

Etiopatogenie

Din punct de vedere etiologic, ADHD este o tulburare neuropsihiatrică extrem de heterogenă, existând o bază

genetică în aproximativ 80% din cazuri, ce implică numeroase gene, în restul de 20% fiind vorba de leziuni cerebrale dobândite prin acțiunea diversilor factori de mediu (Voeller, 2004). Unii indivizi pot avea atât baze genetice cât și leziuni dobândite (Voeller, 2004), deși nu se cunoaște clar modul în care aceste influențe interacționează pentru a cauza ADHD (Schachar, 2002). De asemenea nu par să existe diferențe între profilul simptomatologic al ADHD cu baze genetice și cel al ADHD dobândit (Faraone, 2003).

Există mai multe mecanisme neuropsihologice care par a fi implicate în ADHD (Sergeant, 2004): deficitele funcțiilor inhibitorii prefrontale, disfuncția memoriei de lucru și a atenției selective, deficitul motor sau de timing, deficiența statusului energetic sau trăsăturile particulare de personalitate. Pentru a înțelege mai bine această tulburare este foarte important ca în acest moment să luăm în considerare toate aceste ipoteze pentru a înțelege mai bine heterogenitatea ADHD (Nigg, 2004).

Studiile neuropsihologice efectuate la copiii cu ADHD au revelat un patern de deficite cognitive legate de deficitele funcțiilor executive prefrontale: inatenție, dificultăți în autoreglare, deficite ale răspunsurilor inhibitorii (impulsivitate), neliniște sau hiperactivitate, apatie în unele cazuri (Voeller, 2001, 2004). Barkley postulează un deficit primar al răspunsurilor inhibitoare care afectează toate funcțiile executive, ducând în ultimă instanță la o inteligență socială scăzută (Barkley, 2000).

Din punct de vedere comportamental, ADHD reprezintă o tulburare a mecanismelor de autoreglare, ceea ce implică o disfuncție a sistemelor fronto-subcorticale, bogate în noradrenalină și dopamină (Voeller, 2001, 2004, Heilman, 1991, Casey, 1997, Giedd, 2001). Sistemul acestor transmitători pare a fi disfuncțional la copiii cu ADHD, care au dificultăți în a-și regla nivelul de alertă și conștientizare a stimulilor importanți (Aston-Jones, 1981). S-au propus modele ale balanței neurotransmițătorilor în care dopamina ar fi scăzută iar noradrenalina crescută (McCracken, 1991), modele în care noradrenalina este scăzută (Rogeness, 1992), precum și modelul dopaminergic al alternanței între hipo- și hiperfuncție (Oades, 2002). Acest din urmă model consideră că deficitele cognitive asociate ADHD rezultă din hipofuncția dopaminergică din cortexul prefrontal, în timp ce hiperactivitatea și impulsivitatea derivă din hiperfuncția sistemului dopaminergic striatal, posibil secundară statusului hipodopaminergic prefrontal (Solanto, 2002, Durston, 2003).

Tratament

MTA Cooperative Group (1999 a, b) a stabilit că în ADHD cele mai eficiente strategii terapeutice pentru reducerea simptomelor sunt cele bazate pe medicație și cele combinate, medicație și intervenții comportamentale, urmate de intervențiile comportamentale singure.

Studiile de psihiatrie și psihologie clinică a copilului și adolescentului indică că cea mai eficace modalitate de intervenție în ADHD este abordarea multidisciplinară: medicală, psihologică și educațională (Dobrescu, 2005).

Intervenția psihosocială cuprinde terapia comportamentală, programele educaționale, formarea și implicarea părinților în intervenție. Un alt scop al intervențiilor psihosociale este și abordarea tulburărilor asociate cu ADHD care scad calitatea vieții copilului cu ADHD. Intervenția precoce printr-un program de identificare timpurie în perioada de

preșcolaritate ar minimaliza impactul negativ al tulburării asupra dezvoltării cognitive, sociale, emoționale și academice a copilului (Dobrescu, 2005).

Terapia medicamentoasă

Durata tratamentului medicamentos nu este fixată de la început, și ar putea dura câțiva ani (Taylor, 2004). Unii autori recomandă oprirea terapiei în mod periodic, de preferință anual, pentru 2-3 săptămâni (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2001), pentru a reevalua starea copilului și nevoia de tratament (Taylor, 2004). Sunt cazuri când e nevoie ca tratamentul să continue și în viața adultă (Taylor, 2004).

Prima linie terapeutică medicamentoasă o reprezintă atomoxetina și medicația stimulantă (neaprobata încă pentru folosire în România), care cuprinde preparate cu termen scurt, mediu și lung de acțiune, iar a doua linie este reprezentată de antidepressive (American Academy of Pediatrics, 2001, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2004).

Atomoxetina reprezintă primul și singurul nonstimulant aprobat de FDA pentru tratamentul ADHD la copii, adolescenți și adulți, primul medicament aprobat pentru tratamentul ADHD la adulți (Banaschewski, 2004) și primul tratament specific pentru ADHD înregistrat în România.

Atomoxetina este un inhibitor specific al recaptării noradrenalinei, inhibând transportorul presinaptic al noradrenalinei, având afinitate minimă pentru alți receptori noradrenergici sau transporteri pentru neurotransmițători (Michelson, 2002). Atomoxetina crește astfel nivelele de noradrenalină, afectează mai puțin sistemul dopaminergic decât pe cel noradrenergic. Nu sunt afectate nivelele de dopamină în nucleul accumbens sau în striat, arii considerate a fi în legătură cu potențialul de abuz și cu ticurile. Atomoxetina este asociată cu nivele crescute de dopamină în cortexul prefrontal, partea creierului corelată cu memoria de lucru, abilitatea de a repeta răspunsuri și cu nivelul de impulsivitate (Bymaster, 2002).

La unii pacienți cu ADHD atomoxetina îmbunătățește simptomele definitorii ale ADHD și ameliorează funcționarea școlară, ocupațională, socială și familială (Spencer, 2003, Kelsey, 2004, Michelson, 2001, 2002). S-au constatat îmbunătățiri la efectuarea temelor, scăderea agitației și certurilor excesive, creșterea timpului alocat meselor, creșterea tranzițiilor de la joc la muncă, scăderea perioadei de trezire și de pregătire pentru școală (Spencer, 2003, Kelsey, 2004).

În ceea ce privește tulburările comorbide, datele existente până acum sugerează că atomoxetina este eficientă în reducerea simptomelor concomitente de depresie și anxietate (Kratochvil, 2002) și în ameliorarea simptomatologiei tulburării de opoziție (Newcorn, 2003).

În general atomoxetina este bine tolerată. Cele mai frecvente efecte adverse sunt durerea abdominală, cefaleea, rinita, scăderea apetitului, faringita, vărsăturile, iritabilitatea, greața, somnolența, insomnia, diareea, febra și amețelile (Dobrescu, 2005).

Multe studii au documentat de mult timp eficacitatea stimulantei în reducerea simptomelor de bază ale ADHD și îmbunătățirea funcționării în multiple domenii, atât pe termen scurt cât și pe termen mediu (Thurber, 1983, American Academy of Pediatrics, 2001, MTA Cooperative Group, 1999a).

Principalele amfetamine cu utilizare terapeutică sunt dextroamfetamina, metilfenidatul și pemolinul (astăzi mai

puțin folosit, datorită toxicității hepatice, și prin urmare retras din producție de către firma producătoare – Reuters Health Information, 2005).

La copiii cu ADHD, diminuează activitatea fizică, în special în perioadele când se așteaptă de la copii să fie mai puțin activi, cum ar fi la școală, scad agitația, zgomotele, activitatea disruptivă și îmbunătățesc scrierea de mână, îmbunătățesc complianța la comenzile adulților, îmbunătățesc perioadele de atenție și memoria pe termen scurt, reduc distractibilitatea și impulsivitatea (Schatzberg, 1997, Kaplan & Sadock, 2002, Lippincott, 2000, Stroescu, 1997, Perry, 2003, MedScape Drug Info, 2004, Dobrescu, 2004).

Amfetaminele sunt simpatomimetice cu acțiune indirectă, al căror efect principal este eliberarea catecolaminelor din depozitele intracelulare ale neuronilor presinaptici. Eficiența clinică se asociază cu creșterea eliberării de dopamină în special, și probabil mai puțin cu eliberarea de noradrenalină sau serotonină, determinând stimularea întregului ax cerebrospinal, cortexului, trunchiului cerebral și măduvei spinării.

În dozele terapeutice folosite în ADHD, efectele adverse ale stimulamentelor nu sunt foarte frecvente. Singurele efecte adverse care apar mult mai frecvent decât la placebo sunt anxietatea, dezinteresul, tristețea, scăderea apetitului, gastralgii și insomnie. Mai puțin de 4% din copii întrerup tratamentul datorită efectelor secundare. Reducerea temporară a dozelor poate rezolva multe dintre aceste efecte nedorite (Schatzberg, 1997, Kaplan & Sadock, 2002, Lippincott, 2000, Stroescu, 1997, Perry, 2003, MedScape Drug Info, 2004, Dobrescu, 2004, 2005).

Deși reprezintă unul din cele mai severe efecte adverse ale amfetaminelor, dependența psihologică nu apare practic niciodată la dozele terapeutice folosite la copiii cu ADHD. Probleme pot să apară însă la adolescenții sau adulții din familia pacientului, care pot folosi abuziv medicația stimulantă. Există dovezi care sugerează că mici cantități de metilfenidat sunt deviate spre consumul ilicit, dar ratele de folosire nelegală sunt mici, iar cei ce abuzează de stimulante preferă să o facă în principal prin injecții intravenoase (Taylor, 2004).

Antidepresivele triciclice (desipramina, imipramina, și mai puțin nortriptilina și amitriptilina) sunt medicamente de linia a doua folosite în tratamentul ADHD, cu efecte pozitive pe simptomatologia de bază (American Academy of Pediatrics, 2001). Acționează prin inhibarea recaptării nordrenalinei sau serotonininei la nivelul neuronului presinaptic (Chang, 2004).

Bupropionul a fost de asemenea evaluat pentru terapia medicamentoasă a ADHD, fiind considerat mai puțin eficient decât stimulantele (Conners, 1996, Popper, 2000). Inhibă recaptarea neuronală a dopaminei și blochează recaptarea serotonininei și noradrenalinei (Chang, 2004).

Venlafaxina poate inhiba recaptarea neuronală a serotonininei și noradrenalinei, determinând și down-regulation pe receptorii beta adrenergici (Chang, 2004). Unele studii au indicat că ar putea fi eficientă pe simptomele țintă din ADHD, atât la copii și adolescenți (Motavalli Mukaddes, 2004, Olvera, 1996), cât și la adulți (Adler, 1995, Findling, 1996).

Eficiența inhibitorilor selectivi ai recaptării serotonininei în tratamentul ADHD nu este dovedită clinic (Findling, 1996), deși există unele studii care sugerează că fluoxetina ar putea fi benefică la copiii cu ADHD (Barrickman, 1991, Gammon, 1999).

Medicamentele alfa-2-noradrenergice acționează la nivelul neuronului presinaptic pentru a reduce eliberarea noradrenalinei (Taylor, 2004). Se presupune că sunt eficiente în ADHD

(Banaschewski, 2004) prin modularea responsivității locusului coeruleus la semnalizarea senzorială prin suprimarea activității noradrenergice tonice și ameliorarea răspunsurilor evocate fazice ale neuronilor săi prin stimularea presinaptică a alfa-2-autoreceptorilor (Mefford, 1989, Pliszka, 1996) și prin stimularea directă postsinaptică a alfa-2-receptorilor în cortexul parietal posterior (Pliszka, 1996) sau în cortexul prefrontal (Arnsten, 1996), crescând astfel raportul semnal/zgomot, sensibilizând cortexul parietal posterior la stimuli noi și suprimând procesarea stimulilor irelevanți (Banaschewski, 2004).

Clonidina este un medicament antihipertensiv folosit ocazional în tratamentul ADHD, cu un efect relativ bun asupra simptomelor de bază ale ADHD, dar mai mic decât al stimulamentelor, utilizat mai frecvent în tratamentul tulburărilor comorbide, în special al tulburărilor de somn (American Academy of Pediatrics, 2001, Connor, 1999, Prince, 1996), agresivității (Connor, 2000) și a ticurilor (The Tourette's Syndrome Study Group, 2002) asociate ADHD.

Neurolepticele ca risperidona par a fi mai puțin de folos în comportamentele hiperactive decât stimulantele, și nu produc nici o îmbunătățire cognitivă (Taylor, 2004). Pot fi de folos în doze zilnice mici (risperidonă 0.5-1.5 mg/zi, în două prize) dacă există tulburări pervazive de dezvoltare comorbide sau agresivitate severă sau instabilitate afectivă (Taylor, 2004). Există autori precum Remschmidt și Bob Fielding care aduc argumente în favoarea utilizării Risperidonei la copii (studii comunicate la Congresul internațional de psihiatrie a copilului Berlin 2004). În țara noastră în absența altor produse se utilizează Risperidona la copii cu ADHD în doze corespunzătoare și cu succes.

BIBLIOGRAFIE

1. Adler L.A., Resnick S., Kunz M., Devinsky O. (1995) – Open-label trial of venlafaxine in adults with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull*, 31:785-8.
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2004) – Guidelines for managing attention-deficit/hyperactivity disorder, version 2.0.2004. International Guidelines Centre, Available: www.myguidelinescenter.com.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (2001) – Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 108:1033-44.
4. American Psychiatric Association (2003) – Manual de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale, ediția a patra revizuită – DSM-IV-TR 2000. Ed. Asociația Psihiatrilor Liberi din România, București.
5. Anastopoulos A.D., Barkley R.A., Shelton T.L. (1996) – Family-based treatment: Psychological interventions for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. In: Hibbs E.D., Jensen P.S. (Eds.), *Psychosocial treatments for child and adolescent disorders: Empirically based strategies for clinical practice*, p.267-309. American Psychological Association, Washington.
6. Arnsten A.F., Steere J.C., Hunt R.D. (1996) – The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53:448-55.
7. Aston-Jones G., Bloom F.E. (1981) – Norepinephrine

containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *J Neuroscience*, 1:887-900.

8. **Banaschewski T., Roessner V., Dittman R.W., Santosh P.J., Rothenberger A.** (2004) – Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13[suppl1]:I/102-I/116.

9. **Barkley R.A.** (1998) – Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment. 2nd ed., Guilford Press, New York.

10. **Barkley R.A.** (2000) – Genetics of childhood disorders: ADHD, Part 1: The executive functions and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:1064-8.

11. **Barrickman L.L., Noyes R., Kuperman S., Schumacher E., Verda M.** (1991) – Treatment of ADHD with fluoxetine: A preliminary trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30:762-7.

12. **Bymaster F.P., Katner J.S., Nelson D.L., Hemrick-Luecke S.K., Threlkeld P.G., Heiligenstein J.H., Morin S.M., Gehlert D.R., Perry K.W.** (2002) – Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27:699-711.

13. **Casey B.J., Castellanos F.X., Giedd J.N., Marsh W. L., Hamburger S.D., Schubert A.B., Vauss Y.C., Vaituzis A.C., Dickstein D.P., Sarfatti S.E., Rapoport J.L.** (1997) – Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:374-83.

14. **Chang K.D.** (2004) – Attention-Deficit/hyperactivity Disorder. eMedicine. Available at: <http://emedicine.com>, Accessed 10th of March 2005.

15. **Cohen P., Cohen J., Kasen S., Velez C.N., Hartmark C., Johnson J., Rojas M., Brook J., Streuning E.L.** (1993) – An epidemiological study of disorders in the late childhood and adolescence. I. Age- and gender- specific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry*, 34:851-67.

16. **Conners C.K., Casat C.D., Gualtieri C.T., Weller E., Reader M., Reiss A., Weller R.A., khayrallah M., Ascher J.** (1996) – Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:1314-21.

17. **Connor D.F., Barkley R.A., Davis H.T.** (2000) – A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr (Phila)*, 39:15-25.

18. **Connor D.F., Fletcher K.E., Swanson J.M.** (1999) – A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:1551-9.

19. **Dobrescu I.** (2003) – Psihiatria copilului și adolescentului. Ghid practic, Ed. Medicală, București.

20. **Dobrescu I.** (2004) – Actualități în psihofarmacologia copilului și adolescentului. Ghid practic. Ed. Medicală Amaltea, București.

21. **Dobrescu I.** (2005) – Copilul neascultător, agitat și neatent. Editura Infomedica, București, in press.

22. **Durston S.** (2003) – A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies? *Mental Retard Dev Dis Res Reviews*, 9:184-95.

23. **Enache N.** (2005) – Prevalența tulburării deficit de atenție/hiperactivitate la școlarul mic. Comunicare personală.

24. **Faraone S.V., Monuteaux M.C., Biederman J., Cohan S.L., Mick E.** (2003) – Does parental ADHD bias maternal reports of ADHD symptoms in children? *J Consult Clin Psychology*, 71:168-75.

25. **Findling R.L.** (1996) – Open-label treatment of comorbid depression and attentional disorders with co-administration of serotonin reuptake inhibitors and psychostimulants in children, adolescents, and adults: A case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 6:165-75.

26. **Gammon G.D., Brown T.F.** (1993) – Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of attention deficit disorder and comorbid depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 3:1-10.

27. **Giedd J.N., Blumenthal J., Molloy E., Castellanos F.X.** (2001) – Brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci*, 931:33-49.

28. **Gillberg C., Gillberg I.C., Rasmussen P., Kadesjo B., Soderstrom H., Rastam M., Johnson M., Rothenberger A., Niklasson L.** (2004) – Co-existing disorders in ADHD – implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13(SupplII):I/80-I/92.

29. **Grigoriu-Șerbănescu M., Christodorescu D., Cantili L., Jost L., Nedelcu L.** (2001) – Epidemiologia tulburărilor psihice și neurologice la copii și adolescenți în România (Proiectul Centaur). *Rev Rom Psihiatrie*, Vol III, nr.1-2.

30. **Heilman K.M., Voeller K.K.S., Nadeau S.E.** (1991) – A possible pathophysiologic substrate of attention deficit hyperactivity syndrome. *J Child Neurology*, 6:S74-S80.

31. **Jensen P.S., Martin D., Cantwell D.P.** (1997) – Comorbidity in ADHD: implications for research, practice and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:1065-79.

32. **Kadesjo B., Gillberg C.** (2001) – The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry*, 42:487-92.

33. **Kaplan & Sadock** (2002) – Terapie medicamentoasă în psihiatrie, Editura Medicală Callisto, București.

34. **Kelsey D., Sumner C., Casat C., Coury D.L., Quintana H., Saylor K.E., Sutton V.K., Gonzales J., Malcolm S.K., Schuh K.J., Allen A.J.** (2004) – 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*, 114:e1-8.

35. **Kratochvil C.J., Heiligenstein J.H., Dittmann R., Spencer T.J., Biederman J., Wernicke J., Newcorn J.H., Casat C., Milton D., Michelson D.** (2002) – Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: A prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41:776-84.

36. **Lippincott** (2000) – Farmacologie ilustrată. Ediția a 2-a. Ed. Medicală Callisto, București.

37. **Mannuzza S., Klein R.G., Bessler A., Malloy P., LaPadula M.** (1993) – Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*, 50:565-76.

38. **Mannuzza S., Klein R.G., Bessler A., Malloy P., LaPadula M.** (1998) – Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry*, 155:493-8.

39. **McCracken J.T.** (1991) – A two-part model of stimulant action on attention deficit hyperactivity disorder. *J Neuropsychiatry*, 3:201-9.

40. **MedScape Drug Info** (2004) – Monografie Ritalin [www.document]. Available: www.medscape.com, accessed

Mar 2004.

41. **Mefford I.N., Potter W.Z.** (1989) – A neuroanatomical and biochemical basis for attention deficit disorder with hyperactivity in children: A defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. *Med Hypothesis*, 29:33-42.
42. **Michelson D., Allen A.J., Busner J., Casat C., Dunn D., Kratochvil C., Newcorn J., Sallee F.R., Sangal R.B., Saylor K., West S., Kelsey D., Wernicke J., Trapp N.J., Harder D.** (2002) – Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 159:1896-1901.
43. **Michelson D., Faries D., Wernicke J., Kelsey D., Kendrick K., Sallee F.R., Spencer T.J.** (2001) – Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*, 108:E83.
44. **Motavalli Mukaddes N., Abali O.** (2004) – Venlafaxine in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin Neurosci*, 58:92-5.
45. **MTA Cooperative Group** (1999a) – A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56:1073-86.
46. **MTA Cooperative Group** (1999b) – Moderators and Mediators of Treatment Response for Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. The Multimodal Treatment Study of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 1088-96.
47. **Newcorn J., Michelson D., Spencer T.** (2003) – Atomoxetine treatment in children/adolescent ADHD with comorbid ODD. Poster, 49th ESCAP, Paris.
48. **Nigg J.T., Goldsmith H.H., Sachek J.** (2004) – Temperament and attention deficit hyperactivity disorder: The development of a multiple pathway model. *J Clin Child Adolesc Psychology*, 33:42-53.
49. **Oades R.** (2002) – Dopamine may be hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but hypo' with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 130:97-102.
50. **Olvera R.L., Pliszka S.R., Luh J., Tatum R.** (1996) – An open trial of venlafaxine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 6:241-50.
51. **Organizația Mondială a Sănătății** (1998) – ICD-10. Clasificarea tulburărilor mentale și de comportament. Simptomatologie și diagnostic clinic, Ed. ALL Educațional, București.
52. **Perry P., Kuperman S.** (2003) – Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Pharmacotherapy. Virtual Hospital. Available at: <http://www.vh.org/adult/provider/psychiatry>. Accessed 10th of March 2005.
53. **Pliszka S.R., McCracken J.T., Maas J.W.** (1996) – Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Spectrums*, 8:253-8.
54. **Popper C.W.** (2000) – Antidepressants in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*, 58[Suppl114]:14-29.
55. **Prince J.B., Wilens T.E., Biederman J., Spencer T.J., Wozniak J.R.** (1996) – Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic chart review of 62 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:330-6.
56. **Reuters Health Information** (2005) – Abbott says withdrawing attention deficit drug. Available: www.medscape.com/viewarticle/501948. Accessed Mar 2005.
57. **Richters J.E., Arnold L.E., Jensen P.S., Abikoff H., Conners C.K., Greenhill L.L., Hechtman L., Hinshaw S.P., Pelham W.E., Swanson J.M.** (1995) – NIMH collaborative multisite multimodal treatment study of children with ADHD: I. Background and rationale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34:987-1000.
58. **Rogeness G.A., Javors M.A., Pliszka S.R.** (1992) – Neurochemistry and child and adolescent psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31:765-81.
59. **Rowland A.S., Lesesne C.A., Abramowitz A.J.** (2002) – The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A public health view. *Mental Retard Dev Dis Res Reviews*, 8:162-70.
60. **Schachar R., Tannock R.** (2002) – Syndromes of Hyperactivity and Attention Deficit. In: *Child and Adolescent Psychiatry*, Ed. M. Rutter and E. Taylor, Blackwell Science Ltd, p.399-418.
61. **Schatzberg A.F., Cole J.O., DeBattista C.** (1997) – Manual Clinical of Psychopharmacology, Third Edition, American Psychiatric Press, Inc.
62. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network** (2001) – Attention Deficit and Hyperkinetic Disorders in Children and Young People. A national clinical guideline. Guideline no.52. Available at: www.sign.ac.uk. Accessed: 21st of March 2005.
63. **Sergeant J.** (2004) – EUNETHYDIS – Searching for valid aetiological candidates of attention-deficit hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13:I/43-I/49.
64. **Shaffer D.** (1994) – Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry*, 151:633-8.
65. **Solanto M.V.** (2002) – Dopamine dysfunction in AD/HD: Integrating clinical and basic neuroscience research. *Beh Brain Res*, 130:65-71.
66. **Spencer T.J.** (2003) – Nonstimulant medication treatments for ADHD. In: Biederman J., chair. Determining and achieving therapeutic targets in attention-deficit/hyperactivity disorder [Academic Highlights]. *J Clin Psychiatry*, 64:265-76.
67. **Stroescu V.** (1997) – Farmacologie. Ed. All, București.
68. **Szatmari P., Boyle M., Offord D.R.** (1989a) – ADHD and conduct disorder: degree of diagnostic overlap and differences among correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28:865-72.
69. **Szatmari P., Offord D.R., Boyle M.H.** (1989b) – Correlates, associated impairments and patterns of service utilization of children with attention deficit disorders: findings from the Ontario Child Health Study. *J Child Psychol Psychiatry*, 30:205-17.
70. **Taylor E., Chadwick O., Heptinstall E., Danckaerts M.** (1996) – Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:1213-26.
71. **Taylor E., Dopfner M., Sergeant J., Asherson P., Banaschewski T., Buitelaar J., Coghill D., Danckaerts M., Rothenberger A., Sonuga-Barke E., Steinhausen H-C., Zuddas A.** (2004) – European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, [Suppl 1], 13:I/7-I/30.
72. **The Tourette's Syndrome Study Group** (2002)

- Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*, 58:526-36.

73. **Thurber S.** (1983) - Medication and hyperactivity. A meta-analysis. *J Gen Psychology*, 108:79-86.

74. **Voeller K.K.S.** (2001) - Attention-deficit/hyperactivity disorder as a frontal-subcortical disorder. In: Lichter D.G., Cumming J.L. (Eds.), *Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders*, Guilford Press, New York.

75. **Voeller K.K.S.** (2004) - Attention-Deficit Hyperactiv-

ity Disorder. *J Child Neurol*, 19:798-814.

76. **Weiss G., Hechtman L., Milroy T., Perlman T.** (1985) - Psychiatric status of hyperactive as adults: A controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 24:211-20.

77. **Zuddas A.** (2004) - ADHD in Europe: Sorting Through the Evidence. Conference. ADHD Regional Medical Conference, Berlin, 21st Aug.