

| EN | BG |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADHD medication treatment and risk of psychosis | Медикаментозно лечение на ХАДВ и риск от психоза |
| Lily Hechtman | Lily Hechtman |
| Chris Hollis and colleagues' Article ¹ in <i>The Lancet Psychiatry</i> has many strengths. It addresses an important clinical question: does methylphenidate treatment for ADHD increase the risk of psychosis in patients with and without previous psychotic symptoms. Hollis and colleagues used Swedish national registers to review a large number (n=23 898) of health records, to examine the incidence of psychotic symptoms 12 weeks before, 12 weeks after, and 1 year after starting medication treatment, with a longitudinal within-subject study design. Their results indicated that methylphenidate treatment for ADHD does not increase psychotic symptoms in the short-term or long-term in patients with and without previous psychosis. There is some suggestion in their study that methylphenidate might, in fact, decrease the risk of a psychotic episode, particularly in patients with a history of psychosis. The findings of their study should therefore be reassuring to clinicians. However, as the authors themselves point out, the study has several limitations that could affect the reassuring message. | Статията на Chris Hollis и колектив ¹ в <i>The Lancet Psychiatry</i> има много силни страни. В нея се разглежда важен клиничен въпрос: повишава ли лечението на хиперактивност и дефицит на вниманието (ХАДВ) с метилфенидат риска от психоза при пациенти без предходни психотични симптоми. Hollis и колектив използват Шведските национални регистри, за да разгледат голям брой (n = 23 898) здравни досиета и да проучат честотата на психотични симптоми 12 седмици преди, 12 седмици след и 1 година след началото на медикаментозно лечение посредством лонгитудинално проучване с вътрегрупов дизайн. Резултатите показват, че лечението на ХАДВ с метилфенидат не повишава психотичните симптоми в краткосрочен и дългосрочен план при пациенти със и без предходна психоза. В проучването се предполага, че всъщност метилфенидат може да понижи риска от психотичен епизод, особено при пациенти с анамнеза за психоза. Следователно резултатите от проучването трябва да бъдат успокояващи за лекарите. Самите автори обаче посочват, че проучването има някои ограничения, които може да окажат влияние върху успокоителното послание. |
| It is unclear whether patients with a history of psychotic symptoms received antipsychotics at the time of their treatment with methylphenidate for their ADHD. Antipsychotic treatment would likely help to protect them from developing psychotic symptoms secondary to their treatment with methylphenidate. There have been a few small studies ² and case reports ³ that have demonstrated the protective value of antipsychotics in preventing psychotic symptoms in patients who developed such symptoms secondary to underlying psychotic conditions or exposure to medication that can provoke psychotic reactions (such as steroids). Whether patients with previous psychotic symptoms were simultaneously taking antipsychotic medication could be important, and the database that Hollis and colleagues were using likely has this information. | Не е ясно дали пациентите с анамнеза за психотични симптоми са приемали антипсихотични средства по време на лечението на ХАДВ с метилфенидат. Възможно е антипсихотичното лечение да предпазва от възникването на психотични симптоми, дължащи се на лечението с метилфенидат. Има ограничен брой малки проучвания ² и клинични случаи, ³ които доказват протективната роля на антипсихотичните средства при превенцията на психотични симптоми при пациенти, при които са възникнали такива симптоми вследствие на подлежащо психотично заболяване или експозиция на лекарство, което може да предизвика психотични реакции (например стероиди). Може да има значение дали пациентите с предходни психотични симптоми са провеждали съпътстващо лечение с антипсихотични средства и вероятно тази информация фигурира в базата данни, която |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Hollis и колектив са използвали. |
| Long-term prospective follow-up studies ^{4, 5} have reported that adherence to ADHD treatment with medication substantially decreases in late adolescence and early adulthood, finding that less than 10% of individuals treated in childhood still take stimulant medication during this period. In this age group, adherence is often intermittent, with patients only taking medication before examinations or big projects with approaching deadlines. It is not clear whether the dataset used in the study by Hollis and colleagues can provide information on medication adherence via prescription renewal rates. | В дългосрочните проспективни проучвания за проследяване ^{4, 5} се съобщава, че комплайнсът към медикаментозното лечение на ХАДВ се понижава значително през късното юношество и ранната зряла възраст, като се установява, че по-малко от 10% от пациентите, лекувани през детството, продължават да приемат стимуланти през този период. В тази възрастова група комплайнсът често е интермитентен, като пациентите приемат лекарства само преди изпити или големи проекти с наближаващи срокове. Не е известно дали наборът от данни, използван от Hollis и колектив в проучването, може да предостави информация за комплайнса към лечението чрез процент на подновяване на рецептите. |
| We know that the high dosages of stimulants observed in substance abuse situations present greater risks for psychosis than smaller therapeutic dosages. However, we have no knowledge of the dosages that were prescribed or used by the patients in their study. Similarly, if prescribed dosages were low, the findings might be a function of these low dosages. | Знаем, че високите дози стимуланти при злоупотреба с вещества обуславят по-висок риск от психоза в сравнение с по-ниски терапевтични дози. Нямаме обаче информация за дозите, предписани или приемани от пациентите в проучването. Аналогично, ако предписаните дози са ниски, резултатите може да бъдат функция на тези ниски дози. |
| The importance of dose was seen in our report ⁶ on reintroduction of stimulant treatment in patients with ADHD after stimulant-related psychosis. Patients who were being treated with stimulant medication (such as long-acting methylphenidate and amphetamines) who developed psychotic symptoms were discontinued from these medications. The psychotic symptoms disappeared when the individuals ceased their medication and, after a variable period (1–16 months), patients were restarted on stimulant medication at very low initial dosages and, slowly and carefully, they were monitored during a very gradual increase in dosage. All participants benefited and had few adverse events during this careful, low-dose reintroduction of stimulant medication, and they showed no reoccurrence of the psychotic symptoms. Thus, dosages and adherence are important in the evaluation of stimulant medication on psychotic symptoms. | Важността на дозата е изяснена в доклада ни ⁶ за повторно започване на лечение със стимуланти при пациенти с ХАДВ след психоза, свързана със стимуланти. Прекратено е приложението на стимуланти при пациентите, лекувани с такива средства (като дългодействащ метилфенидат или амфетамини), които са получили психотични симптоми. Психотичните симптоми са отзвучали при прекратяване на приложението на медикаментите, а след период с различна продължителност (1-16 месеца) е възобновено лечението със стимуланти в много ниски начални дози, като дозата се повишава бавно, внимателно и постепенно при проследяване на състоянието на пациентите. При всички пациенти се наблюдават ползи и много малко нежелани ефекти по време на това внимателно възобновяване на лечението със стимуланти в ниски дози, като не са наблюдавани рецидиви на психотичните симптоми. Следователно дозировката и комплайнсът са от значение при оценката на лечението със стимуланти при психотични симптоми. |
| The study by Hollis and colleagues focused on methylphenidate treatment for ADHD, since that is the medication that is used most often in Sweden. However, in other parts of the world, such as | Проучването на Hollis и колектив е фокусирано върху лечението на ХАДВ с метилфенидат, тъй като това е най-често използваното лекарство в Швеция. В други части на света обаче като |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Canada and the USA, amphetamines are widely used. A 2019 study⁷ on psychosis with methylphenidate or amphetamines in participants with ADHD clearly showed an increased risk of psychosis with use of amphetamines (0.21%) relative to that with methylphenidate (0.10%) treatment. The study sample was very large, comprising 110 923 patients taking amphetamines and 110 923 patients taking methylphenidate. The age range was 13–25 years, which is similar to that in the study by Hollis and colleagues. However, most of the patients in the older range (18–25 years) were taking amphetamine medication, which might be a factor in the increased incidence of psychosis seen with amphetamines.</p> | <p>Канада и САЩ често се използват амфетамини. Проучване⁷ за психоза при приложение на метилфенидат или амфетамини при участници с ХАДВ от 2019 г. ясно показва повишен риск от психоза при употреба на амфетамини (0,21%) в сравнение с лечение с метилфенидат (0,10%). Извадката за проучването е много голяма, като се състои от 110 923 участници, приемащи амфетамини, и 110 923 участници, приемащи метилфенидат. Възрастовият диапазон е 13-25 години и е сходен с диапазона в проучването на Hollis и колектив. Повечето от пациентите в горната част на възрастовия диапазон (18-25 години) обаче приемат амфетамини, което може да е фактор за повишената честота на психоза, наблюдавана в групата на пациентите, приемащи амфетамини.</p> |
| <p>A previous study⁸ has suggested that ADHD alone is a risk factor for psychotic disorder compared with control individuals. In this study, patients with ADHD who were using methylphenidate had a significantly increased risk of developing psychotic disorder but not schizophrenia. This study had a large sample of 73 049 patients who were newly diagnosed with ADHD and 73 049 controls from Taiwan's National Health Insurance database.</p> | <p>В предходно проучване⁸ се предполага, че само по себе си ХАДВ е рисков фактор за психотично разстройство при сравнение с контролната група индивиди. В това проучване при пациентите с ХАДВ, които приемат метилфенидат, се наблюдава значимо по-висок риск от възникване на психотично разстройство, но не и на шизофрения. Това проучване включва голяма извадка от 73 049 пациенти, диагностицирани наскоро с ХАДВ, и 73 049 участници в контролната група от базата данни на Националната здравноосигурителна каса на Тайван.</p> |
| <p>In summary, Hollis and colleagues provide some reassurance that the risk of psychotic symptoms is not increased with methylphenidate treatment in young people who are given methylphenidate to treat ADHD, both with and without previous psychotic symptoms. However, limitations of the study make one less certain of the conclusions in this study—eg, were patients medicated for their psychotic symptoms, what dosages of methylphenidate were used, and what was the adherence to the methylphenidate treatment?</p> | <p>В обобщение, Hollis и колектив уверяват, че рискът от психотични симптоми не е повишен при лечение с метилфенидат при млади пациенти със или без предходни психотични симптоми, лекувани с метилфенидат по повод на ХАДВ. Поради ограниченията на проучването обаче заключенията от проучването не са много категорични – например приемали ли са пациентите медикаментозно лечение, насочено към психотичните симптоми, какви дози метилфенидат са прилагани и какъв е комплайнсът към лечението с метилфенидат?</p> |
| <p>Patients with a history of psychotic symptoms and current ADHD require careful, slow titration of stimulant medication, preferably with methylphenidate rather than amphetamines and, if necessary, simultaneous treatment with antipsychotic medication. For participants without a history of psychotic symptoms, careful titration with stimulants is still advisable. Informing patients of this possible side-effect and the dangers of suddenly markedly increasing the dose of the stimulant medication could also be useful.</p> | <p>При пациентите с анамнеза за психотични симптоми и ХАДВ е необходимо бавно, внимателно титриране на стимулантите, като е за предпочитане да се използва метилфенидат вместо амфетамини и, ако е необходимо, трябва да се прилага съпътстващо лечение с антипсихотично средство. Препоръчително е внимателно титриране на стимулантите при пациенти с анамнеза за психотични симптоми. Също така може да е от полза на пациентите да се предостави информация за възможните</p> |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| нежелани ефекти и опасности при внезапно значително повишаване на дозата на стимуланта. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

1. Hollis C · Chen Q · Chang Z · et al.
Methylphenidate and the risk of psychosis in adolescents and young adults: a population-based cohort study.
Lancet Psychiatry. 2019;
[published online June 17. http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30189-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30189-0)
2. Biederman J · Hammerness P · Doyle R
Risperidone treatment for ADHD in children and adolescents with bipolar disorder.
Neuropsychiatr Dis Treat. 2008; **4**: 203-207
3. Hechtman L · Russell RC · Young LJ
Psychosis in a boy with ADHD treated with stimulants and acute lymphocytic leukemia treated with chemotherapy and steroids.
Neuropsychiatry. 2013; **3**: 17-21
4. Swanson JM · Arnold LE · Molina BSG · et al.
Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression.
J Child Psychol Psychiatry. 2017; **58**: 663-678
5. Hechtman L · Swanson JM · Sibley M · et al.
Functional adult outcomes 16 years after childhood diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: MTA results.
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016; **55**: 945-952
6. Chammas M · Ahronheim GA · Hechtman L
Reintroduction of stimulant treatment for patients with ADHD, after stimulant-related psychosis.
Clinical Practice. 2014; **11**: 289-294
7. Moran LV · Ongur D · Hsu J · Castro VM · Perlis RH · Schneeweiss S
Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD.
N Engl J Med. 2019; **380**: 1128-1138
8. Shyu YC · Yuan SS · Lee SY · Yang CJ · Yang KC · Lee TL
Attention-deficit/ hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: a nationwide population-based study in Taiwan.
Schizophr Res. 2015; **16**: 161-167