

مقایسه اثربخشی داروی دولوکستین با متیل‌فنیدیت در درمان اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی کودکان

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۹/۳۰ ویرایش: ۱۳۹۵/۰۳/۱۰ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۵/۰۲ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۵/۱۰

نسرین دودانگی

نسترن حبیبی*

گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.

زمینه و هدف: اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی از شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی دوران کودکی است. اتوموکستین و داروهای محرک خط اول درمان این اختلال می‌باشند. اما این داروها در ۲۵٪ مبتلایان به دلیل عدم تأثیر و یا بروز عوارض جانبی قابل استفاده نمی‌باشند. هدف از انجام این مطالعه مقایسه تأثیر متیل‌فنیدیت (دارویی از دسته محرک‌ها) و دولوکستین (داروی مهارکننده بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین) در درمان کودکان دارای این اختلال بود. **روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی که از مهر ۱۳۹۱ تا تیر ۱۳۹۳ در مراکز درمانی اخوان و رفیده در تهران انجام شد، ۲۴ کودک شش تا ۱۱ ساله دارای تشخیص اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی به مدت شش هفته تحت درمان با متیل‌فنیدیت یا دولوکستین قرار گرفتند (۱۳ نفر در گروه دولوکستین و ۱۱ نفر در گروه متیل‌فنیدیت وارد شدند). تأثیر دارو بر درمان با استفاده از مقیاس کانرز والدین (Conners Parent Rating Scale, CPRS) و مقیاس سنجش علائم بیش‌فعالی مقایسه شد. **یافته‌ها:** ۲۰ کودک (۱۰ نفر در هر گروه) کارآزمایی را به پایان رسانیدند. در هر دو گروه نمرات مقیاس‌های شدت علائم بیش‌فعالی پس از شش هفته نسبت به نمرات پایه کاهش نشان داد. اما این کاهش در گروه متیل‌فنیدیت به‌طور معناداری بیشتر از گروه دولوکستین بود ($P < 0.001$). شایع‌ترین عارضه در گروه دولوکستین مشکلات گوارشی (۵۰٪) و در گروه متیل‌فنیدیت بی‌اشتهایی (۷۰٪) بود. **نتیجه‌گیری:** تأثیر داروی متیل‌فنیدیت در کاهش علائم اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی از داروی متیل‌فنیدیت بیشتر است. عوارض دارویی دولوکستین به‌نسبت قابل تحمل است.

کلمات کلیدی: کارآزمایی بالینی، اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی، دولوکستین، متیل‌فنیدیت، مقیاس کانرز.

* نویسنده مسئول: تهران، امین‌آباد، بلوار شهید رستگار، بیمارستان روانپزشکی رازی - تلفن: ۰۲۱-۳۳۴۰۱۶۰۴
E-mail: dr_nhabibi@yahoo.com

مقدمه

درمان این اختلال را تشکیل می‌دهد. داروهای محرک مانند متیل‌فنیدیت و آمفتامین‌ها خط اول درمان این اختلال محسوب می‌شوند.^۳ این داروها هم بر سامانه دوپامینرژیک و هم نورآدرنرژیک تأثیر دارند.^۴ کاهش اشتها، بی‌خوابی، تحریک‌پذیری و بدخلقی شایع‌ترین عوارض داروهای محرک می‌باشند؛ به‌علاوه هنوز در مورد استفاده از این داروها در کودکان با اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی که در معرض خطر ابتلا به اختلالات مصرف مواد هستند، اختلاف‌نظر وجود دارد.^۵ آتوموکستین (استراترا)، مهارکننده انتخابی بازجذب نوراپی‌نفرین دارویی از دسته غیر محرک‌هاست که انتخاب مناسبی برای درمان کودکان و نوجوانان دارای

اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) از شایع‌ترین اختلالات دوران کودکی، اختلالی است که با پرفعالیتی، تکانشگری و عدم تمرکز مشخص می‌گردد.^۱ اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی اختلالی مزمن است که در صورت عدم درمان پیامدهای زیادی مانند افت عملکرد تحصیلی، اجتماعی و روابط بین فردی، افزایش رفتارهای ضد اجتماعی، سوءمصرف مواد، افسردگی و اضطراب را در پی دارد.^۲ درمان دارویی بخش اصلی

هلسنیکی بوده و در کمیته اخلاق دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی نیز تایید گردید. جامعه آماری این مطالعه کودکان شش تا ۱۱ ساله مبتلا به ADHD مراجعه‌کننده به کلینیک روانپزشکی کودک و نوجوان مراکز اخوان و رفیده وابسته به دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران بود. بر این اساس ۲۴ کودک واجد شرایط پس از دریافت رضایت‌نامه کتبی از ولی یا سرپرست کودک وارد مطالعه گردیدند. تشخیص اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی اساس مشاهده رفتارهای کودک و مصاحبه روانپزشکی با والدین توسط روانپزشک کودک و نوجوان و بر اساس معیارهای DSM-IV-TR تأیید گردید. معیارهای خروج مطالعه شامل عقب‌ماندگی ذهنی، سابقه بیماری قلبی، حساسیت دارویی، ابتلای همزمان به اختلالات شدید روانپزشکی نظیر اختلال دوقطبی، اختلال افسردگی اساسی، اختلال سلوک، اختلالات سایکوتیک و سابقه ابتلا به اختلال تشنجی تعیین گردید.

در این کارآزمایی شش هفته‌ای، بیمارانی که بر اساس معیارهای گفته‌شده وارد مطالعه شدند به‌صورت تصادفی به دو گروه تقسیم گردیدند. گروه اول تحت درمان با متیل فنیدیت و گروه دوم تحت درمان با دولوکستین قرار گرفتند. به‌دلیل در نظر گرفتن مسایل اخلاقی بیمارانی وارد گروه دوم شدند که از پیش درمان با داروی محرک در آن‌ها به‌دلیل عدم تأثیر یا بروز عوارض جانبی با شکست روبه‌رو شده بود. برای همه شرکت‌کننده‌ها داده‌های جمعیت‌شناختی ثبت گردیده و مصاحبه نیمه‌ساختاریافته Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS) همراه مورد ارزیابی قرار گرفته و در صورت وجود اختلال روانپزشکی مازور، بیمار مورد نظر از مطالعه خارج گردد. همه شرکت‌کننده‌ها در ابتدای مطالعه و انتهای هفته‌های دو، چهار و شش جهت سنجش نشانه‌های اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی به‌وسیله مقیاس تجدید نظر شده کانرز والدین فرم کوتاه (CPRS-RS) و مقیاس درجه‌بندی نشانه‌های بیش‌فعالی (ADHD Rating Scale) مورد ارزیابی قرار گرفتند. عوارض دارویی احتمالی نیز به‌وسیله پرسش‌نامه عوارض دارویی مربوط به هر گروه مورد بررسی قرار گرفت.

پرسش‌نامه عوارض دارویی گروه دولوکستین شامل موارد تهوع و استفراغ، یبوست، خشکی دهان، بی‌خوابی، سرگیجه و افزایش تعریق، و پرسش‌نامه عوارض دارویی گروه متیل فنیدیت شامل موارد بی‌اشتهایی، سردرد، دل‌درد، بی‌خوابی و سرگیجه بود. این عوارض در صورت بروز

این اختلال به‌خصوص آن‌هایی که پتانسیل سوء‌مصرف دارند می‌باشد. یکی از هشدارهای جدی در مصرف این دارو افزایش خطر خودکشی می‌باشد، به‌طور نادر آسیب جدی کبدی نیز در اثر مصرف آن دیده شده است.^۶

دولوکستین، داروی ضدافسردگی است که مکانیسم اثر آن مهار بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین می‌باشد که امروزه در درمان اختلال افسردگی اساسی در بالغین کاربرد دارد.^۷ این دارو در درمان دردهای جسمی مرتبط با افسردگی و اختلال اضطراب منتشر بالغین نیز مؤثر است.^{۸-۱۰} در حیطه روانپزشکی کودک و نوجوان، گزارش‌های اولیه‌ای از تأثیر مثبت آن در نوجوانان دارای درد مزمن و اختلال افسردگی اساسی همراه با آن و افسردگی کودکی همراه با درد و علایم تجزیه‌ای وجود دارد.^{۱۱،۱۲} بی‌خطری و تحمل‌پذیری خوب دولوکستین در چندین پژوهش نشان داده شده است.^{۱۳،۱۴} عوارض جانبی گزارش شده در کارآزمایی‌های بالینی در بالغین شامل تهوع، خشکی دهان، یبوست، خستگی، کاهش اشتها، خواب‌آلودگی و تعریق زیاد می‌باشد.^{۱۵،۱۶} امروزه به‌عنوان جایگزین، برخی داروهای ضد افسردگی به‌خصوص داروهای آگونیست نوراپی‌نفرین و دوپامین در درمان علایم اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.^{۱۷} در مطالعه‌ای بر مدل‌های حیوانی نشان داده شده است که گیرنده‌های $\alpha 2$ آدرنژیکی داروهای متیل فنیدیت و ونلافاکسین در تأثیر این دو دارو در درمان رفتارهای پرفعالیتی موش‌ها نقش کلیدی ایفا می‌نمایند.^{۱۷} به‌علاوه، گزارشاتی مقدماتی از تأثیر ونلافاکسین، ضد افسردگی با مکانیسم مهار بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین، در درمان علایم اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی کودکان و نوجوانان وجود دارد.^{۲۰-۱۸} بر اساس این داده‌ها و با این فرضیه که دولوکستین دارای مکانیسم اثر مشابه ونلافاکسین می‌باشد، پژوهش کنونی با هدف مقایسه تأثیر دولوکستین با متیل فنیدیت در درمان اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی کودکان انجام گردید.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بوده و در بانک کارآزمایی بالینی کشور با کد IRCT2012101510363N2 ثبت گردیده است. زمان اجرای این کارآزمایی از مهر ۱۳۹۱ تا تیر ۱۳۹۳ و منطبق با بیانیه اخلاقی

(Kiddie-Schedule for affective disorders and schizophrenia)

یک مصاحبه نیمه‌ساختاریافته که به مصاحبه‌کننده اجازه قضاوت تشخیصی می‌دهد.^{۲۱} این مصاحبه برای ارزیابی دوره‌های کنونی و پیشین آسیب‌شناختی روانی در کودکان و نوجوانان بر پایه معیارهای DSM-III-R و DSM-IV ساخته شده است. روایی و پایایی ترجمه فارسی این ابزار تشخیصی از پیش در جمعیت ایرانی تأیید گردیده است.^{۲۲ و ۲۳}

۳- نسخه کوتاه و تجدیدنظر شده مقیاس درجه‌بندی کانرز والدین (Conners parent rating scale-revised-short form): فرم کوتاه این مقیاس که در این مطالعه جهت ارزیابی تأثیر درمان مورد استفاده قرار گرفته است برای محدوده سنی ۱۷-۳ سال مورد استفاده قرار می‌گیرد.^{۲۴} بر اساس یک نمونه‌گیری گسترده از والدین، معلمان و نوجوانان در ایالات متحده و کانادا، ضریب ثبات درونی آن ۰/۹۰-۰/۷۵ و ضریب بازآزمایی هشت هفته‌ای آن ۰/۶۰-۰/۹۰ گزارش شده است.^{۲۵} این مقیاس ۲۷ گویه دارد که به‌وسیله مادران تکمیل می‌شود و دارای چهار زیرمقیاس مقابله‌جویی، شناختی/نقص توجه، پرفعالیتی و شاخص کلی ADHD می‌باشد. نمره خام آزمودنی در هر خرده مقیاس از مجموع درجه‌بندی‌های والدین به‌دست می‌آید و سپس با استفاده از فرم مربوط به سن و جنسیت به نمره‌های معیار T تبدیل می‌شود. نمره T مساوی یا بیشتر از ۶۵ نشانگر مشکلات قابل توجه بالینی است. این مقیاس بر روی نمونه‌ای از کودکان دبستانی در شیراز استانداردسازی گردیده و نتایج روان‌سنجی مناسب از خود نشان داده است.^{۲۶}

۴- مقیاس سنجش اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی (ADHD rating scale): این مقیاس بر اساس ویرایش چهارم راهنمای تشخیصی و آماری اختلال‌های روانی تهیه شده است و شامل ۱۸ گویه می‌باشد که نشانه‌ها را در دو زیرگروه "بی‌توجهی" و "بیش‌فعالی-تکانشگری" بررسی می‌کند. به هر زیرگروه ۹ سؤال تعلق می‌گیرد و به هر سؤال نمره‌ای بین صفر (هیچ‌وقت) تا سه (همیشه) داده می‌شود. کودکانی که دست‌کم شش نشانه از هر یک از زیرگروه‌ها را داشتند، به‌عنوان بیش‌فعال زیرگروه مربوطه در نظر گرفته می‌شدند. پایایی این پرسش‌نامه در ایران با محاسبه ضریب آلفای کرونباخ برابر با ۰/۹۳ به‌دست آمده است.

۵- مقیاس تجدیدنظر شده اضطراب آشکار کودکان (Revised children's manifest anxiety scale): این مقیاس یک پرسش‌نامه ۳۷

در سه حالت خفیف، متوسط و شدید که توسط بیمار توصیف می‌شد در پرسش‌نامه ثبت گردید. همچنین از بیمار در مورد سایر عوارض که ممکن بود در پرسش‌نامه نباشد سؤال شد.

از آنجایی که برخی نشانه‌های اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی مانند کمبود توجه و بی‌قراری با علائم اضطراب و افسردگی مشترک هستند و با توجه به این‌که دولوکستین داروی ضد اضطراب و ضد افسردگی است و این امکان وجود داشت که در موارد هم‌ابتلایی با اختلالات اضطرابی و افسردگی، این نشانه‌ها به‌دلیل این تأثیرات برطرف شوند، در این مطالعه میزان اضطراب و افسردگی بیماران در ابتدا و انتهای کارآزمایی به‌ترتیب با ابزارهای مقیاس تجدیدنظر شده اضطراب آشکار کودکان (RCMAS) و مقیاس افسردگی کودکان (CDI) مقایسه گردید.

بیمارانی که در گروه متیل‌فنیدیت قرار داشتند در هفته اول روزی دو نصف قرص متیل‌فنیدیت ۱۰ mg (Ritalin, Novartis, Switzerland) و از هفته دوم روزی دو قرص و نصف (یک عدد صبح، یک عدد ظهر، ۱/۲ عصر) دریافت کردند.

به بیماران گروه دوم، کپسول دولوکستین (Cymbalta, Eli Lilly, US) هفته اول روزانه ۱۵ mg و پس از هفته دوم روزانه ۳۰ mg دولوکستین تجویز گردید. (با توجه به این‌که دولوکستین فقط به‌صورت کپسول‌های ۳۰ و ۶۰ mg وجود دارد، در هفته اول از بیماران خواسته شد که کپسول ۳۰ mg را باز نموده، نیمی از پودر داخل آن‌را دور ریخته و سپس کپسول را ببندند و آن‌را استفاده نمایند).

تمامی شرکت‌کننده‌ها در ابتدای مطالعه مورد معاینه فیزیکی عمومی قرار گرفتند و علائم حیاتی (فشارخون و نبض) آن‌ها هر دو هفته یک‌بار اندازه‌گیری گردید. وزن و الکتروکاردیوگرام در ابتدا و انتهای کارآزمایی برای تمامی شرکت‌کننده‌ها ثبت شده و با یکدیگر مقایسه گردید. برای تمامی شرکت‌کننده‌ها پیش از شروع دارو آزمایشات خون‌شناسی و بیوشیمی معمول (شامل شمارش سلول‌های خونی، قند خون ناشتا، اوره، کراتینین و آنزیم‌های کبدی) انجام گرفت تا ابتلا به بیماری‌های جسمی عمده رد گردد.

ابزارهای مورد استفاده از این قرار بودند:

۱- پرسش‌نامه دموگرافیک (محقق‌ساخته): این پرسش‌نامه شامل داده‌هایی مانند سن، جنس، وزن، سابقه بیماری جسمی و سابقه پیشین درمان اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی بوده است.

۲- فهرست کبدی برای اختلالات عاطفی و اسکیزوفرنی کودکان

عوارض جانبی با استفاده از One-tailed Fisher exact test محاسبه و مقایسه گردید. $P < 0/05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۲۴ نفر واجد معیارهای ورود به مطالعه وارد شدند: ۱۳ نفر در گروه دولوکستین و ۱۱ نفر در گروه متیل فنیدیت. از گروه دولوکستین دو نفر به دلیل عدم تمایل به همکاری و یک نفر به دلیل بروز عوارض شدید گوارشی مانند تهوع و دل‌پیچه مصرف دارو را قطع نمودند. از گروه متیل فنیدیت نیز یک نفر برای ادامه کارآزمایی همکاری نمود. در نهایت ۱۰ نفر در هر گروه کارآزمایی را به پایان رسانیدند.

در هر دو گروه، از بین ۱۰ کودکی که کارآزمایی را به پایان رسانیدند، هشت نفر پسر و دو نفر دختر بودند. متوسط سن شرکت‌کننده‌ها در گروه دولوکستین $8/4 \pm 1/6$ سال و در گروه متیل فنیدیت $8/2 \pm 1/3$ بود. از لحاظ زیر نوع اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی نیز هر دو گروه نسبت مشابه داشتند. هشت نفرشان نوع مختلط و دو نفر زیر نوع نقص تمرکز را دارا بودند. داده‌های جمعیت‌شناختی و شیوع هم‌ابتلائی‌ها در جدول ۱ آورده شده است.

شدت نشانه‌های اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی با استفاده از مقیاس کانرز والدین (فرم کوتاه) و مقیاس درجه‌بندی نشانه‌های اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی در ابتدای کارآزمایی در دو گروه مقایسه و تفاوت آماری معناداری مشاهده نگردید. سپس این مقیاس‌ها هر دو هفته مورد ارزیابی قرار گرفت و کاهش کل این مقیاس و زیرمقیاس‌های آن نسبت به شروع کارآزمایی در هر یک از گروه‌ها بررسی و با یکدیگر مقایسه گردید. نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که نمرات کل کانرز و زیرمقیاس‌های آن و مقیاس سنجش نشانه‌های اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی بین دو گروه دریافت‌کننده دارو کاهش داشته است، اما این کاهش در گروه متیل فنیدیت معنادار و به‌طور چشمگیری بیشتر از کاهش نمرات گروه دریافت‌کننده دولوکستین بود (جدول ۲). تغییرات مقیاس کانرز که در هر دو گروه هر دو هفته مورد اندازه‌گیری قرار گرفته بود در نمودار ۱ نشان داده شده است.

مقیاس کلی دیگری که جهت ارزیابی تأثیر دارو مورد استفاده قرار گرفته بود مقیاس ارزیابی کلی کودکان (CGAS) بود که در ابتدا

گویه‌ای است که از این تعداد ۲۸ گویه اضطراب را می‌سنجد و ۹ گویه دیگر یک مقیاس دروغ‌سنج را شامل می‌شود که پاسخ‌های غیر صادقانه آزمودنی را ارزیابی می‌کند. در بررسی‌های تحلیل عاملی آن به سه عامل اضطرابی دست یافته‌اند: عامل جسمانی، عامل نگرانی-حساسیت زیاد، و عامل ترس و عدم تمرکز. به هر یک از گزینه‌ها به صورت بلی و خیر پاسخ داده می‌شود.^{۲۷} اعتبار این مقیاس از دو طریق "آزمون-آزمون مجدد" و "دو نیمه کردن" بررسی گردید که به ترتیب ضرایب اعتبار ۰/۶۷ و ۰/۶۶ به دست آمد. در بررسی روایی نیز در یک مطالعه نشان داده شد که این مقیاس واجد شرایط لازم برای استفاده در ارزیابی‌های بالینی و پژوهش‌های روان‌شناختی می‌باشد.^{۲۸}

۶- آزمون افسردگی کودکان (Children's depression inventory): عمومی‌ترین پرسش‌نامه برای بررسی افسردگی در کودکان می‌باشد که به وسیله ماریا کواکس (Maria Kovacs) بر اساس پرسش‌نامه افسردگی بک (ویژه بزرگسالان) تدوین شده است. فرم طولانی این ابزار دارای ۲۷ گویه سه گزینه‌ای است که هر گزینه از صفر تا دو نمره‌گذاری می‌شود. به این ترتیب نمرات به دست آمده از صفر تا ۵۴ می‌باشد و علائم هیجانی، شناختی و رفتاری افسردگی را در دو هفته اخیر مورد بررسی قرار می‌دهد.^{۲۹} این پرسش‌نامه در گروه سنی نوجوانان ایرانی استانداردسازی گردیده و خصوصیات روان‌سنجی مناسب نشان داده است.^{۳۰}

۷- مقیاس ارزیابی کلی کودکان (Children's global assessment scale, CGAS): این مقیاس عملکرد افراد زیر ۱۸ سال را ارزیابی می‌کند که در یک ترتیب صعودی، زمینه‌های مختلف عملکرد را از صفر تا صد نمره‌گذاری می‌کند.^{۳۱}

۸- پرسش‌نامه عوارض دارویی: پرسش‌نامه‌ای محقق‌ساخته که عوارض دارویی احتمالی دولوکستین یا متیل فنیدیت به وسیله آن چک گردید.

آنالیز آماری با استفاده از SPSS software, version 18 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) Categorical و Continuous متغیرهای انجام شد. به ترتیب به صورت میانگین \pm انحراف معیار و تعداد (درصد) گزارش شدند. برای محاسبه تفاوت‌های ایجاد شده از ابتدا تا انتهای درمان در هر یک از مقیاس‌های به کار رفته از Student's t-test استفاده شد. از Repeated measure ANOVA برای ارزیابی Effect of time و Time \times treatment interaction در مورد مقیاس کانرز و ADHD rating scale استفاده شد. پاسخ به درمان به صورت کاهش $\leq 25\%$ در نمره کانرز در نظر گرفته شد.^{۳۳،۳۲} تفاوت گروه‌ها در میزان پاسخ و بهبودی و میزان بروز

جدول ۱: توزیع فراوانی و فراوانی نسبی مشخصات جمعیت‌شناختی و شیوع هم‌ابتلائی‌ها در افراد شرکت‌کننده بر حسب گروه‌های مورد مطالعه

تعداد کل	گروه مبتل فنیدیت فراوانی (فراوانی نسبی)	گروه دولوکستین فراوانی (فراوانی نسبی)
سن (متوسط ± انحراف معیار) (محدوده)	۱۰٪(۱۰۰)	۱۰٪(۱۰۰)
	۷-۱۱(-۷)±۱/۶/۴سال	۷-۱۱(-۷)±۱/۳/۲سال
جنسیت		
پسر	۸٪(۸۰)	۸٪(۸۰)
دختر	۲٪(۲۰)	۲٪(۲۰)
زیر نوع مختلط بیش فعالی	۸٪(۸۰)	۸٪(۸۰)
زیر نوع نقص تمرکز بیش فعالی	۲٪(۲۰)	۲٪(۲۰)
اختلال نافرمانی مقابله‌جویانه	۸٪(۸۰)	۶٪(۶۰)
اختلال اضطراب منتشر	۲٪(۲۰)	۲٪(۲۰)
اختلال وسواسی جبری	۴٪(۴۰)	۱٪(۱۰)
اختلال یادگیری	۲٪(۲۰)	۲٪(۲۰)

جدول ۲: نتایج تحلیل واریانس دو گروه دولوکستین و مبتل فنیدیت بر اساس مقیاس کانرز والدین و مقیاس سنجش نشانه‌های اختلال بیش فعالی کم‌توجهی

P	گروه مبتل فنیدیت					گروه دولوکستین					P	نمره کل کانرز			
	هفته ۰	هفته ۲	هفته ۴	هفته ۶	هفته ۸	هفته ۰	هفته ۲	هفته ۴	هفته ۶	هفته ۸					
<۰/۰۰۱	±۲۲/۰	±۱۳/۲	±۱۴/۶	±۱۹/۶	±۲۶/۶	±۲۵/۰	±۱۷/۵	±۱۸/۰	±۱۸/۴	±۲۵/۲	۰/۲۵۵	۳/۰	۲/۴	۳/۰	۲/۲
<۰/۰۰۱	±۳/۰	±۶/۶	±۶/۶	±۸/۹	±۱۳/۶	±۳/۰	±۱/۴	±۸/۸	±۸/۹	±۴/۸	۰/۰۲۲	۱/۶	۲/۲	۱/۳	۲/۸
<۰/۰۰۱	±۱۹/۰	±۶/۶	±۰/۷	±۸/۱۰	±۱/۴	±۳۴/۰	±۲/۹	±۲/۱۰	±۲/۱۱	±۵/۱۲	۰/۰۳۴	۲/۲	۱/۹	۲/۸	۳/۰
<۰/۰۰۱	±۱۷/۰	±۸/۵	±۸/۵	±۰/۱۰	±۲/۱۲	±۵۴/۰	±۷/۶	±۶/۷	±۲/۸	±۰/۹	۰/۰۵۴	۱/۵	۱/۸	۲/۵	۸/۰
<۰/۰۰۱	±۰/۰۲	±۲/۷	±۸/۸	±۴/۱۱	±۲/۱۴	±۰/۸۴	±۵/۹	±۴/۹	±۴/۱۱	±۵/۱۴	۰/۰۸۴	۵/۰	۲/۶	۲/۶	۴/۱

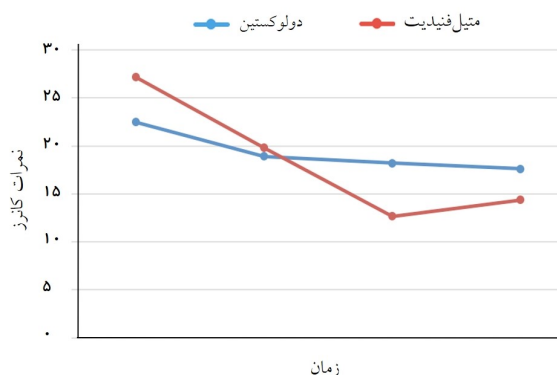
بر اساس One-tailed Fisher exact test, P<۰/۰۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: نتایج تحلیل واریانس نمرات مقیاس‌های افسردگی، اضطراب و مقیاس ارزیابی کلی کودکان در بین دو گروه

سطح معناداری (مقایسه بین دو گروه)	سطح معناداری (مقایسه درون گروه)	نمرات انتهایی کارآزمایی (متوسط ± انحراف معیار)	نمرات ابتدای کارآزمایی (متوسط ± انحراف معیار)	گروه دولوکستین	گروه متیل فنیدیت
۰/۱۶۰	۰/۲۰۸	۷/۱±۷/۷	۸/۱±۵/۲	گروه دولوکستین	مقیاس افسردگی کودکان
	۰/۰۳۵	۷/۰±۶/۸	۲/۱±۹/۳	گروه متیل فنیدیت	گروه متیل فنیدیت
۰/۹۰۸	۰/۰۶۷	۴/۱±۵/۲	۷/۲±۵/۳	گروه دولوکستین	مقیاس اضطراب آشکار کودکان
	۰/۰۳۰	۴/۰±۸/۸	۸/۲±۰/۲	گروه متیل فنیدیت	گروه متیل فنیدیت
۰/۰۳۵	۰/۰۰۶	۶۳/۷±۷/۲	۵۱/۱±۰/۸	گروه دولوکستین	مقیاس ارزیابی کلی کودکان
	۰/۰۰۰	۷۷/۵±۴/۶	۵۶/۴±۸/۴	گروه متیل فنیدیت	گروه متیل فنیدیت

بر اساس One-tailed Fisher exact test، $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

عوارض جانبی: از بین بیمارانی که دولوکستین دریافت کرده بودند یک نفر به دلیل مشکلات گوارشی شدید و عدم تحمل دارو و دو نفر به دلیل عدم همکاری از مطالعه خارج گردیدند. بدین ترتیب ۱۰ نفر کارآزمایی را تا به آخر ادامه دادند. از بین این ۱۰ نفر در دو هفته اول، یک نفر بی‌اشتهایی و دو نفر تهوع خفیف را گزارش نمودند که با ادامه مصرف دارو در هفته‌های بعد این عوارض برطرف گردید و نیازی به کاهش دوز یا سایر مداخلات نبود. در بیماران دریافت‌کننده متیل فنیدیت شایع‌ترین عارضه بی‌اشتهایی شدید بود که در هفت نفرشان گزارش گردید.



نمودار ۱: مقایسه تغییرات نمره کل کانرز در هفته‌های ۰، ۲، ۴ و ۶ بین دو گروه

بحث

پژوهش‌های پیشین در خصوص تأثیر داروهای مهارکننده بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین در درمان اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی بسیار کم و بیشتر مربوط به ونلافاکسین می‌باشد.^{۳۴} مطالعه پژوهش کنونی جزو معدود مطالعاتی است که تأثیر دولوکستین را در درمان اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی کودکان سنین شش تا ۱۱ ساله با متیل فنیدیت مقایسه نموده است. نتایج پژوهش کنونی با استفاده از مقیاس‌های کانرز والدین و مقیاس سنجش نشانه‌های اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی پیشنهاد می‌کند که دولوکستین نمی‌تواند در طی شش هفته به اندازه متیل فنیدیت در درمان کودکان دارای این اختلال در این گروه سنی مؤثر باشد. در مطالعه Mahmoudi و همکاران

و انتهایی کارآزمایی مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. تغییرات این مقیاس در هر دو گروه در پایان کارآزمایی نسبت به مقادیر پایه چشمگیر بود اما مقایسه این تفاوت بین دو گروه اختلاف معنادار داشت که در گروه متیل فنیدیت بیشتر از گروه دولوکستین بود. همچنین میزان اضطراب و افسردگی شرکت‌کننده‌ها در ابتدا و انتهایی مطالعه به ترتیب با ابزارهای RCMAS و CDI اندازه‌گیری و با هم مقایسه گردید که تفاوت آن‌ها در گروه متیل فنیدیت برخلاف گروه دولوکستین معنادار بود (جدول ۳).
بر اساس یافته‌های حاصل از تجزیه و تحلیل نتایج، اگر تأثیر درمان را کاهش حداقل ۲۵٪ در نمره کانرز در نظر بگیریم،^{۳۳،۳۴} باز هم این تأثیر در گروه دولوکستین نشان داده نشده است.

درمان‌های استاندارد در آن‌ها با شکست مواجه می‌گردید. بنابراین نمی‌توان نمونه‌گیری را تصادفی دانست و از این لحاظ دارای سوگیری اندیکاسیون (Bias of Indication) بوده است. حجم نمونه در این مطالعه کوچک بود و این مسئله می‌تواند قدرت مطالعه برای یافتن تفاوت در اثربخشی و عوارض دولوکستین و متیل‌فنیدیت را کاهش دهد. راهکار مورد استفاده در تعیین دوزها نیز می‌تواند از محدودیت‌ها باشد. در گروه متیل‌فنیدیت ممکن بود استفاده از دوز بهینه به‌جای دوز ثابت تأثیر درمان را در این گروه افزایش دهد و در گروه دولوکستین نیز استفاده از نیمی از پودر داخل کپسول‌ها ممکن بود دوز یکسان و مناسب را در دسترس همه شرکت‌کننده‌ها قرار ندهد. ماهیت باز مطالعه و عدم استفاده از ابزارهای ارزیابی مانند مقیاس کاترز معلم نیز از سایر محدودیت‌های مطالعه می‌باشد.

پیشنهاد می‌گردد مطالعاتی با نمونه‌گیری تصادفی و دوسوکور با مدت زمان طولانی‌تر و حجم نمونه بالاتر برای مقایسه اثربخشی و عوارض این دو دارو صورت گیرد و همین‌طور انجام مطالعاتی برای بررسی سایر راهکارهای افزایش دوز دولوکستین برای ایجاد اثربخشی بیشتر و عوارض کمتر ضروری به‌نظر می‌رسد. همچنین لازم است که تأثیرات طولانی‌مدت این دو دارو نیز با هم مقایسه گردد.

نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که تأثیر دولوکستین در درمان اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی کودکان طی مدت شش هفته از تأثیر متیل‌فنیدیت کمتر است. هر چند برای دستیابی به نتایج قطعی‌تر به کارآزمایی‌های بیشتر نیاز است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی با عنوان "بررسی مقایسه‌ای داروی دولوکستین با متیل‌فنیدیت در درمان اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی کودکان" مصوب دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی در سال ۱۳۹۱ به کد ۶۴۶۶ می‌باشد که با حمایت این دانشگاه اجرا شده است. از کلیه کودکان و والدین آن‌ها که در انجام این مطالعه همکاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد. تعارض منافع: این مطالعه هیچ تعارض منافی نداشته است.

دولوکستین در درمان اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی نوجوانان مؤثر گزارش گردیده است،^{۳۵} در حالی که در پژوهش کنونی این تأثیر اثبات نشده است. شاید دلیل آن شرایط سنی شرکت‌کنندگان پژوهش کنونی و عدم تکامل برخی گیرنده‌های دخیل در تأثیر دولوکستین باشد.

در مطالعه کنونی هر دو دارو به‌خوبی تحمل شدند و هیچ‌یک از دو دارو عارضه خطرناکی از خود نشان ندادند اما به‌نظر می‌رسد که بروز عوارض گوارشی در دولوکستین بیشتر از متیل‌فنیدیت باشد. در هیچ‌یک از دو گروه تست‌های آزمایشگاهی و قلبی تغییرات چشمگیری نشان نداد. هیچ‌یک از دو دارو تأثیر قابل توجهی بر علائم حیاتی و وزن بیماران نشان ندادند. این نتایج منطبق با نتایج مطالعه Niederhofer بوده که در آن مطالعه دولوکستین تأثیر قابل توجهی بر نتایج تست‌های آزمایشگاهی و قلبی نداشت.^{۳۶،۳۷} اما در این مطالعه دولوکستین منجر به خواب‌آلودگی گردیده بود که این عارضه در مطالعه اخیر مشاهده نگردید.

در پژوهش کنونی عارضه‌ای که منجر به قطع داروی دولوکستین گردیده بود مشکلات گوارشی بود که منطبق با نتایج مطالعه Mahmoudi و همکاران بوده است.^{۳۵} بنابراین شاید لازم باشد که این دارو از دوزهای پایین‌تر شروع گردیده و تدریجی‌تر افزایش یابد.

با توجه به اینکه دولوکستین داروی ضد اضطراب و ضد افسردگی است^۶ و این‌که در بسیاری از کودکان دارای بیش‌فعالی علائم اختلالات اضطرابی نیز وجود دارد، در پژوهش کنونی شدت علائم اضطرابی و افسردگی به‌ترتیب با ابزارهای RCMAS و CDI مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج نشان داد که تغییرات شدت این علائم در طول کارآزمایی در گروه متیل‌فنیدیت برخلاف گروه دریافت‌کننده دولوکستین معنادار بود. توجیه این مسأله می‌تواند مانند مورد قبل عدم تکامل گیرنده‌های نورآدرنژیکی در کودکان زیر ۱۲ سال باشد.

در پژوهش کنونی محدودیت‌هایی نیز وجود داشت. از مهم‌ترین محدودیت‌ها این بود که بیمارانی وارد گروه دولوکستین می‌شدند که

References

1. American Psychiatric Association (APA). The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV).

Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2000.

2. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):816-8.
3. Paykina N, Greenhill L. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Findling RL, editors. *Manual of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2008. p. 33-97.
4. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
5. Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(3):151-80.
6. Gamock-Jones KP, Keating GM. Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2009;11(3):203-26.
7. Green WH. Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology. New York, NY: Wolters Kluwer; 2007.
8. Carter NJ, McCormack PL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2009;23(6):523-41.
9. Gupta S, Nihalani N, Masand P. Duloxetine: review of its pharmacology, and therapeutic use in depression and other psychiatric disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19(2):125-32.
10. Khan AY, Macaluso M. Duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:23-31.
11. Meighen KG. Duloxetine Treatment of pediatric chronic pain and comorbid major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(1):121-7.
12. Desarkar P, Das A, Sinha VK. Duloxetine for childhood depression with pain and dissociative symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15(8):496-99.
13. Wernicke J, Gahimehr J, yalcin I, Wulster-Radcliffe M, Viktrup L. Safety and adverse event profile of duloxetine. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(6):987-93.
14. Wernicke J, Lledó A, Raskin J, Kajdasz DK, Wang F. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf* 2007;30(5):437-55.
15. Gahimer J, Wernicke J, Yalcine I, Ossanna MJ, Wulster-Radcliffe M, Viktrup LA. retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. *Curr Med Res Opin* 2007;23(1):175-84.
16. Ratner S, Laor N, Bronstein Y, Weizman A, Toren P. Six-week open-label reboxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(5):428-33.
17. Umehara M, Ago Y, Kawanai T, Fujita K, Hiramatsu N, Takuma K, et al. Methylphenidate and venlafaxine attenuate locomotion in spontaneously hypertensive rats, an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder, through α_2 -adrenoceptor activation. *Behav Pharmacol* 2013;24(4):328-31.
18. Findling RL, Greenhill LL, McNamara NK, Demeter CA, Kotler LA, O'Riordan MA, et al. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(4):433-45.
19. Mukaddes NM, Abali O. Venlafaxine in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58(1):92-5.
20. Olvera RL, Pliszka SR, Luh J, Tatum R. An open trial of venlafaxine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;6(4):241-50.
21. Mina K. Dulcan. Dulcan's Textbook of Child and Adolescent Psychiatry. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2010.
22. Ghanizadeh A, Mohammadi MR, Yazdanshenas A. Psychometric properties of the Farsi translation of the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version. *BMC Psychiatry* 2006;6:10.
23. Shahrivar Z, Kousha M, Moallemi S, Tehrani-Doost M, Alaghband-Rad J. The reliability and validity of kiddie-schedule for affective disorders and schizophrenia-present and life-time. *Child Adolescent Mental Health* 2010; 15(12):97-102.
24. Conners CK, Barkley RA. Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 1985;21(4):809-43.
25. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26(4):257-68.
26. Shahaeian A, Shahim S, Bashash L, Yousefi F. Standardization, factor analysis and reliability of the conners' parent rating scale for 6 to 11 years old children in Shiraz. *J Educ Psychol Studies* 2007;3(3):97-120.
27. Reynolds CR, Richmond BO. What I think and feel: a revised measure of children's manifest anxiety. *J Abnorm Child Psychol* 1978;6(2):271-80.
28. Taghavi SMR, Alishahi MJ. Reliability and validity of the revised children's manifest anxiety scale (RCMAS). *J Psychol* 2004;7:342-57. [Persian]
29. Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985;21(4):995-8.
30. Rajabi GHR. An investigation of reliability and validity of child depression inventory in 13 to 15 years old adolescents. *J Psychol Educ* 2007;37:23-46. [Persian]
31. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(11):1228-31.
32. Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(4):329-39.
33. McCracken JT, Badashova KK, Posey DJ, Aman MG, Scahill L, Tierney E, et al. Positive effects of methylphenidate on hyperactivity are moderated by monoaminergic gene variants in children with autism spectrum disorders. *Pharmacogenomics J* 2014;14(3):295-302.
34. Park P, Caballero J, Omidian H. Use of serotonin norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in pediatrics. *Ann Pharmacother* 2014;48(1):86-92.
35. Mahmoudi-Gharaci J, Dodangi N, Tehrani-Doost M, Faghihi T. Duloxetine in the treatment of adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: an open-label study. *Hum Psychopharmacol* 2011;26(2):155-60.
36. Niederhofer H. Duloxetine may improve some symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12(2):PCC.09100807.
37. Zhang L, Chappell J, Gonzales CR, Small D, Knadler MP, Callaghan JT, et al. QT effects of duloxetine at supratherapeutic doses: a placebo and positive controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49(3):146-53.

Comparison of duloxetine and methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder

Nasrin Dodangi M.D.
Nastaran Habibi M.D.*

Department of Psychiatry, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Razi Psychiatry Hospital, Rastgar Blvd., Amin Abad, Tehran, Iran.
Tel: +98 21 33401604
E-mail: dr_nhabibi@yahoo.com

Abstract

Received: 21 Dec. 2015 Revised: 30 May 2016 Accepted: 23 Jul. 2016 Available online: 31 Jul. 2016

Background: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common and mostly chronic mental health condition that affects children, adolescents, and adults. Stimulants and atomoxetine are first-line agents for the treatment of ADHD. Despite the impressive track record of stimulants in the treatment of ADHD, they fail in 25% of patients due to lack of efficacy or the emergence of unwanted side effects. Accordingly, this study carried out to compare efficacy and safety of duloxetine (a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor) and methylphenidate (a short acting stimulant) in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder.

Methods: Twenty-four children diagnosed with ADHD participated in this 6 weeks open clinical trial. Patients were between 6 to 11 years old that had been referred to psychiatry clinic at Akhavan and Rofide Medical and Rehabilitation Center in Tehran from September 2012 to July 2014. Diagnosis was made by two child psychiatrist according to DSM-IV TR criteria. Thirteen patients received duloxetine and others received methylphenidate. Conner's parent rating scale-revised-short form (CPRS-RS) and ADHD-rating scale (ADHD-RS) were used at the beginning and then each two weeks to assess efficacy of treatment. Routine laboratory tests and electrocardiogram (ECG) was carried out in the beginning and end of the trial.

Results: Twenty children with ADHD completed the study (Ten in methylphenidate and ten in duloxetine group). In both groups, scales of CPRS-RS and ADHD-RS were reduced from baseline to endpoint, but this reduction in methylphenidate group was significantly greater than duloxetine group ($P=0.000$). The most common side effect was gastrointestinal problems in duloxetine group and anorexia in methylphenidate group. No serious side effects and no changes in laboratory and ECG indexes were seen in both groups.

Conclusion: Duloxetine is not efficacious as well as methylphenidate in treatment of children with ADHD. Although more research are needed to achieve more accurate results.

Keywords: adverse effects, attention deficit disorder with hyperactivity, clinical trial, conner's scale, duloxetine hydrochloride, methylphenidate.