

درمان شش هفته‌ای با رباکستین در کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی

چکیده

فریبا عربگل^{۱*}

لیلی پناغی^۲

میترا حکیم شوشتری^۳

پریا حیرانی^۴

۱. گروه روانپزشکی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. گروه بهداشت خانواده دانشگاه شهید بهشتی، پژوهشکده خانواده
۳. گروه روانپزشکی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز روانپزشکی ایران
۴. گروه روانپزشکی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان شهید مدنی، بیمارستان امام حسین، بخش روانپزشکی اطفال، تلفن: ۷۷۵۵۱۰۲۳
email: farabgol@sbum.ac.ir

مقدمه

اختلال بیش‌فعالی - کم‌توجهی Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) یک بیماری شایع می‌باشد که در پنج تا هفت درصد کودکان و نوجوانان سنین مدرسه مشاهده می‌شود^۱ و ایجاد مشکلاتی در عملکرد تحصیل، هیجانی و تطابقی مبتلایان می‌نماید.^۲ در آسیب‌شناسی ADHD به‌هم‌خوردگی نظم آمین‌های بیورژنیک به‌خصوص نوراپی نفرین و دوپامین مطرح می‌باشد.^۳ کودکان مبتلا به ADHD ممکن است از داروهایی که فعالیت آگونیستی دوپامینریژیک و نورآدرنریژیک دارند، سود ببرند داروهایی مانند محرک‌ها و ضد افسردگی‌ها.^۴ محرک‌ها به‌طور گسترده‌ای در بیماران ADHD استفاده می‌شوند و منجر به کاهش علائم در تقریباً ۷۰٪ مبتلایان می‌گردند.^{۵،۶}

زمینه و هدف: اختلال بیش‌فعالی / کم‌توجهی Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) یکی از اختلالات شایع روانپزشکی در کودکان و نوجوانان است که مشکلات قابل توجهی را در عملکرد مبتلایان ایجاد می‌کند. داروهای محرک با نیمرخ ایمن عوارض جانبی و تاثیر بالا جایگاه ویژه‌ای در درمان این اختلال دارند. اما درصد قابل توجهی از مبتلایان یا به محرک‌ها پاسخ کافی نمی‌دهند یا عوارض جانبی آن را نمی‌توانند تحمل کنند. این مشکلات نیاز به درمان‌های جایگزین موثر و کم‌عارضه را مطرح می‌کند. در این مطالعه تاثیر رباکستین، یک مهارکننده اختصاصی باز جذب نوراپی نفرین، در کودکان و نوجوانان مبتلا به ADHD بررسی می‌شود. روش بررسی: ۱۵ کودک و نوجوانان مبتلا به ADHD غیر بستری با حدود سنی ۱۶-۷ سال ($9/72+2/71$ انحراف معیار + میانگین) به مدت شش هفته تحت درمان با رباکستین با دوز ۴-۶mg/d قرار گرفتند. مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم والد و معلم برای ارزیابی نتایج مورد استفاده قرار گرفت. بیماران قبل از شروع درمان و در هفته‌های ۲، ۴ و ۶ درمان توسط روانپزشک اطفال مورد ارزیابی قرار گرفتند. از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری جهت مقایسه نمرات در طی درمان استفاده شد. یافته‌ها: دوازده نفر درمان را تا پایان ادامه دادند. کاهش معنی‌داری در علائم ADHD در مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم والد ($p=0/003$) و معلم ($p=0/04$) رخ داد. عوارض جانبی از نظر شدت خفیف تا متوسط بودند و شایع‌ترین عوارض جانبی شامل خواب‌آلودگی / تسکین و کاهش اشتها بود. نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشانگر تاثیر رباکستین در درمان کودکان و نوجوانان مبتلا به ADHD است ولی مطالعات دوسو کور و پلاسبو کنترل با حجم نمونه بالاتر و مدت مداخله طولانی‌تر برای تأیید این تاثیر و تعیین عوارض جانبی لازم است.

کلمات کلیدی: رباکستین، اختلال بیش‌فعالی / کم‌توجهی، ۰/۰۰۳.

در کسانی که به محرک‌ها پاسخ ندهاند و یا به‌علت وقوع عوارض جانبی شدید درمان با محرک‌ها قطع شده باشد، می‌توان از داروهای ضدافسردگی استفاده به‌عمل آورد. داروهای ضدافسردگی مثل دزی پرامین که قدرت انتخاب نسبتاً بالایی بر علیه جذب نورونی نوراپی نفرین دارند ممکن است انتخاب مهم دیگری در درمان ADHD باشند^{۸،۹} به‌خصوص زمانی که علائم همراه افسردگی و اضطراب وجود دارد. گرچه تقریباً تمام ضد افسردگی‌ها می‌توانند انتقال عصبی نورآدرنالین را تنظیم کنند^۸ با وجود این استفاده از ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای در بیماران ADHD به‌علت خطر طولانی شدن فاصله QTc و عوارض قلبی عروقی و گزارش چندین مورد مرگ ناگهانی در کودکان درمان شده با دزی پرامین و ایمی پرامین محدود می‌باشد.^{۱۰}

به علت ملاحظاتی که راجع به عوارض قلبی دزی پرامین وجود دارد در اکثر موارد در درمان ADHD پیشنهاد آتوموکستین Atomoxetine به جای ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای در صورت عدم پاسخ به محرک‌ها می‌گردد.^۴ آتوموکستین یک مهارکننده قوی انتخابی پیش سیناپسی نوراپی نفرین با اثر اندک روی سایر گیرنده‌ها یا انتقال دهنده‌های عصبی می‌باشد. مطالعات پلاسبو- کنترل دوسو کور اخیر نشان از تاثیر آتوموکستین در درمان کودکان و نوجوانان مبتلا به ADHD دارد.^{۱۱-۱۳} رباکستین نیز اثری مشابه آتوموکستین از نظر تاثیر روی گیرنده‌ها و انتقال دهنده‌های عصبی دارد و مهارکننده انتخابی باز جذب نوراپی نفرین می‌باشد ولی نیمه‌عمری طولانی‌تر از آتوموکستین و حدود ۱۲ ساعت دارد.^{۱۴} Otka بهبودی بالینی در علائم ADHD را در یک مرد ۳۳ ساله در درمان با رباکستین گزارش کردند.^{۱۵} مطالعه Ratner^{۱۶} که روی ۳۱ بیمار مبتلا به ADHD در یک دوره شش هفته‌ای با رباکستین انجام شد نشانگر کاهش قابل توجه در علائم ADHD با عوارض جانبی خفیف و گذرا بوده است. مطالعه Mozes روی ۱۵ کودک ۵-۱۴ ساله با تشخیص Hyperkinetic Conduct Disorder (HCD) در طی ۱۲ هفته آزمون باز با رباکستین منجر به کاهش قابل توجه علائم بیماری در مجموع و علائم ADHD با توجه به پرسشنامه کانرز والدین شده است و رباکستین را به عنوان یک درمان مؤثر برای HCD مطرح کرده است.^{۱۷} با توجه به شیوع بالای ADHD، عدم پاسخ‌دهی گروهی از بیماران به محرک‌ها و یا عوارض جانبی منجر به قطع در گروهی از بیماران و خطر بالای عوارض قلبی، عروقی داروی‌های ضد افسردگی سه حلقه‌ای، نیاز به یافتن درمان‌های جدید کاملاً احساس می‌شود. هدف از مطالعه ما بررسی اثر بخشی رباکستین در درمان ADHD در کودکان و نوجوانان و به دست آوردن شیوع و نوع عوارض جانبی داروی فوق می‌باشد.

روش بررسی

مطالعه ما یک مطالعه نیمه تجربی با نمونه‌گیری در دسترس بود که در آن ۱۵ کودک و نوجوان مبتلا به ADHD با حدود سنی ۱۶-۷ سال ($M+SD=9/72+2/71$) که براساس معیار تشخیصی (American Psychiatric Association DSMIV-TR, 2000) توسط دو روانپزشک کودک و نوجوان تشخیص اختلال بیش فعالی-کم توجهی گرفته بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. تمام نمونه‌ها پس از مصاحبه

روانپزشک با خود کودک و خانواده او و اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. قبل از شروع مطالعه برای بیمار و خانواده او توضیحات کافی در مورد نحوه مطالعه و آزادی آنها برای ترک درمان در هر مقطع از مطالعه داده شد. شماره تماس جهت ارتباط بیماران نیز داده شد. این مطالعه هزینه‌ای برای بیماران نداشت و آنها هر زمان که می‌خواستند می‌توانستند به‌طور دلخواه از مطالعه خارج شوند. بیماران، مراجعه‌کننده به درمانگاه روانپزشکی کودک و نوجوان بیمارستان امام حسین(ع) بودند. شرایط خروج از مطالعه وجود بیماری جسمی، وجود اختلال روانپزشکی همراه، عقب‌ماندگی ذهنی (بهره هوشی مساوی یا زیر ۷۰)، مصرف دارو و یا مواد مخدر در یک‌ماه اخیر بود. برای شرکت‌کنندگان قبل از شروع درمان (T0) پرسشنامه تشخیصی ADHD براساس معیار DSMIV، مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم والد و معلم (parent and teacher ADHD rating scale)^{۱۸} و پرسشنامه عوارض دارویی تکمیل شد و سپس در هفته دوم (T1) و چهارم (T2) و هفته ششم (T3) مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم والد و معلم و پرسشنامه عوارض دارویی تکمیل گردید. حداقل نمره ۲۰ در آزمون درجه‌بندی ADHD در فرم والد و معلم برای ورود به مطالعه لازم بود و پاسخ به درمان این‌گونه مشخص شد که نمره مقیاس درجه‌بندی ADHD نسبت به حالت پایه بیشتر یا مساوی ۲۵٪ کاهش یابد. موارد فوق بر اساس مطالعات قبلی انتخاب شده است.^{۱۶،۱۹} Reboxetine (قرص Edronax چهار میلی‌گرمی، Pharmacia & Upjohn) در روز اول به صورت تک دوز ۱mg در صبح شروع شد و به تدریج با توجه به عوارض جانبی، تحمل بیمار و پاسخ بالینی دوز افزایش داده شد و نهایتاً به ۶mg در روز به صورت صبح و عصر رسید. دوز مورد نظر براساس مطالعات قبلی انتخاب شده و در مطالعه Ratner دوز ثابت ۴mg و در مطالعه Mozes دوز ۸mg-۴ در روز استفاده شده است.^{۱۶،۱۷} در صورت عدم تحمل عوارض جانبی ناخواسته دوز دارو کاهش داده شده و سرعت بالا بردن دارو نیز کاهش می‌یافت. مقیاس‌های ارزیابی، مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم والد و معلم، teacher and parent ADHD rating scale^{۱۸} بود که به‌طور گسترده‌ای در ایران در کودکان سنین مدرسه استفاده شده است و ارزیابی معتبری از اختلالات رفتاری و توجه می‌دهد.^{۱۹} این پرسشنامه دارای ۱۴ آیتم می‌باشد که نمره‌گذاری آن در چهار سطح می‌باشد (۰= هرگز، ۱= فقط کمی، ۲= کمی زیاد، ۳= خیلی زیاد). هشت آیتم آن علائم

معنی‌داری در افت نمره مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم والد در پایان نسبت به شروع درمان مشاهده شد ($p < 0/01$ ، $df = 1/56$ ، $F = 9/92$). همچنین تفاوت معنی‌داری در افت نمره مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم معلم در پایان درمان نسبت به شروع درمان مشاهده شد ($p < 0/05$ ، $df = 3$ ، $F = 3/8$). در جدول ۲ میانگین نمرات به‌دست آمده از زیر مقیاس‌های کم‌توجهی و بیش‌فعالی / تکانشگری فرم والد و معلم مقیاس درجه‌بندی ADHD نشان داده شده است. کاهش معنی‌داری در نمره زیر مقیاس کم‌توجهی فرم والد ($p < 0/05$ ، $F = 4/39$ ، $df = 1/33$) و نمره زیر مقیاس بیش‌فعالی / تکانشگری فرم والد ($p < 0/01$ ، $df = 3$ ، $F = 8/88$) و نمره زیر مقیاس کم‌توجهی فرم معلم ($p < 0/05$ ، $df = 3$ ، $F = 6/03$) مشاهده شد ولی در نمره زیر مقیاس بیش‌فعالی / تکانشگری فرم معلم، کاهش معنی‌داری رخ نداد. است ($p < 0/05$ ، $df = 3$ ، $F = 1/64$). میانگین نمره مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم والد در هفته دوم ۲۰٪، در هفته چهارم ۳۳٪ و در هفته ششم ۵۱٪ کاهش داشته است. یک بیمار زمانی به‌عنوان پاسخ‌دهنده محسوب می‌شد که نمره کلی مقیاس درجه‌بندی ADHD بیشتر یا مساوی ۲۵٪ نسبت به نمره پایه کاهش داشته باشد. پس از چهار هفته از درمان (T2) هفت نفر از ۱۲ نفر (۵۸/۳۳٪) بیش از ۲۵٪ کاهش نمره کلی در مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم والد داشتند و به‌عنوان پاسخ‌دهنده محسوب شدند و در هفته ششم نیز همین نسبت وجود داشته است. در هفته چهارم و ششم، شش نفر از ۱۲ نفر (۵۰٪) بیشتر یا مساوی ۴۰٪ کاهش در نمرات مقیاس ADHD فرم والد داشتند. عوارض جانبی با مصرف رباکستین در این مطالعه در جدول ۳ نشان داده شده و شایع‌ترین عوارض جانبی به‌ترتیب خواب‌آلودگی، کاهش اشتها و رنگ‌پریدگی می‌باشند.

پرتحرکی / تکانشگری را می‌سنجد و شش آیت‌م دیگر اختلال توجه را می‌سنجد. حداقل نمره صفر و حداکثر نمره به‌دست آمده ۴۲ می‌باشد. در مطالعه ما این پرسشنامه برای به‌دست آوردن معیار ورود به مطالعه (نمره حداقل ۲۰) و ارزیابی شدت علائم در هر ویزیت و پاسخ به درمان استفاده شده است. مقیاس دیگر پرسشنامه عوارض دارویی بوده که با توجه به عوارض ذکر شده برای رباکستین در مطالعات قبلی توسط محقق ساخته شد. تحلیل ANOVA, Repeated measures Analysis of variance برای مقایسه علائم در چهار مرحله انجام شد و نتایج قبل و پس از درمان T₀ و T₃ با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها

دوازده نفر از ۱۵ شرکت‌کننده (۸۰٪) مطالعه شش هفته‌ای را تکمیل کردند، دختری ۹ ساله به‌علت خواب‌آلودگی شدید و رنگ‌پریدگی و پسری هفت ساله به‌علت خواب‌آلودگی شدید با اولین دوز (۱mg) دارو را قطع کردند. پسری شش ساله نوع بیش‌فعال تکانشگر نیز دو هفته پس از شروع درمان با توجه به آنکه نمره مقیاس ADHD از ۲۶ به ۲۰ کاهش یافته بود بدون هیچ‌گونه عارضه خاصی درمان را ادامه نداد. در ۱۲ نفری که مطالعه را تا شش هفته تکمیل نمودند ده نفر (۸۳/۳٪) نوع مختلط ADHD، یک نفر (۸/۳٪) نوع بیش‌فعال / تکانشگر و یک نفر (۸/۳٪) نوع کم‌توجه بودند. هشت نفر از بیماران (۶۶/۶٪) پسر و چهار نفر (۳۳/۴٪) دختر بودند. میانگین سنی بیماران ۹/۷۲+۲/۷۱ بود. علائم ADHD که توسط نمره کل به‌دست آمده از مقیاس درجه‌بندی ADHD اندازه‌گیری شده بود به‌طور قابل توجهی کاهش یافت. در جدول ۱ میانگین نمرات به‌دست آمده از مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم والد و معلم نشان داده شده است. تفاوت

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار نمرات مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم والد و معلم

نمره مقیاس درجه‌بندی ADHD	T0	T1	T2	T3
فرم والد (M+SD)	۲۶/۲۵+۶/۵۵	۲۱/۰+۶/۵۵	۱۷/۴۱+۶/۳۳	۱۵/۳+۵/۵۵
فرم معلم (M+SD)	۲۲/۶۶+۱۰/۶۴	۱۹/۱۱+۱۲/۳۱	۱۸/۳۷+۱۳/۱۷	۱۶/۸۵+۹/۹۲

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار نمرات زیر مقیاس‌های کم‌توجهی و بیش‌فعالی / تکانشگری فرم والد و معلم مقیاس درجه‌بندی ADHD

زیر مقیاس‌های پرسشنامه درجه‌بندی ADHD	T0	T1	T2	T3
زیر مقیاس کم‌توجهی فرم والد	۱۱/۷۵+۳/۱۳	۹/۵۸+۲/۹۳	۸/۰+۳/۱۰	۸/۰+۳/۳۱
زیر مقیاس بیش‌فعالی / تکانشگری فرم والد	۱۴/۴۱+۴/۱۸	۱۱/۶۶+۴/۳۷	۹/۱۶+۴/۰۴	۸/۵۰+۴/۰
زیر مقیاس کم‌توجهی فرم معلم	۱۵/۰+۳/۲۸	۱۲/۶۶+۴/۵۴	۱۳/۱۶+۴/۳۵	۱۱/۸۰+۴/۶۵
زیر مقیاس بیش‌فعالی / تکانشگری فرم معلم	۱۱/۲۸+۸/۱۹	۹/۴۲+۸/۸۱	۹/۴۲+۸/۷۳	۹/۰+۷/۳۲

جدول-۳: عوارض دارویی مشاهده شده با رباکستین

عوارض جانبی	شدت عوارض جانبی			مجموع
	خفیف	متوسط	شدید	
خواب آلودگی	۱	۲	۲	۵
کاهش اشتها	۲	۲	۱	۵
رنگ پریدگی	۱	۱	۲	۴
خشکی دهان	۰	۲	۰	۲
حالت تهوع	۱	۱	۰	۲
دل درد	۱	۰	۰	۱
کاهش خواب	۱	۰	۰	۱

بحث

در مطالعه باز شش هفته‌ای ما مشخص شد که رباکستین با دوز متوسط ۵mg در روز باعث کاهش علائم ADHD می‌شود که این کاهش هم شامل علائم بیش‌فعالی تکانشگری است و هم شامل مشکلات کمبود توجه می‌شود کاهش علائم در هر دو مقیاس معلم و والد درجه‌بندی ADHD معنی‌دار بود هر چند که مطالعه ما یک مطالعه باز روی یک جمعیت نسبتاً کوچکی از کودکان و نوجوانان ADHD بود (۱۵ نفر) اما درمان‌گر نقشی در نمره‌دهی پرسشنامه نداشت و پرسشنامه‌ها توسط والد و معلم نمره داده می‌شد. در مطالعه ما در هفته چهارم ۳۳/۵۸٪ بیماران بیش از ۲۵٪ و ۵۰٪ بیش از ۴۰٪ کاهش در نمرات مقیاس درجه‌بندی ADHD فرم والد داشتند که تقریباً همسو با مطالعه Ratner می‌باشد که در آن ۷۰٪ بیماران بیشتر یا مساوی ۲۵٪ افت نمره و ۴۰٪ بیماران بیشتر یا مساوی ۴۰٪ کاهش نمره در پرسشنامه اندازه‌گیری علائم ADHD داشتند هرچند که در مطالعه Ratner پرسشنامه DAS (Dupaul et al, 1998 Spivak et al, 1999) استفاده شده است که پرسشنامه ۱۸ آیتمی است که درمان‌گر آنرا تکمیل می‌کند.^{۲۰} ولی پرسشنامه مورد استفاده در تحقیق ما از ADHD Rating scale بود که توسط والدین تکمیل می‌گشت که ممکن است به اعتماد پاسخ‌ها بیفزاید.^{۱۶، ۱۸} در مطالعه Mozes ۳۵٪ افت علائم ADHD پس از مداخله وجود داشت در مطالعه ما در هفته ششم ۵۱/۴٪ افت علائم ADHD وجود داشت.^{۱۷} میزان بالای پاسخ در مطالعه ما جالب توجه بود. گرچه کاهش علائم ADHD در هر دو پرسشنامه والد و معلم معنی‌دار بود ولی پس از ارزیابی زیر مقیاس‌ها، در زیر مقیاس بیش‌فعالی/ تکانشگری فرم معلم کاهش نمره در پایان درمان نسبت به شروع درمان معنی‌دار نبوده است، گرچه انتظار

می‌رود که بیش‌فعالی/ تکانشگری علامتی از ADHD باشد که سریع‌تر از کم‌توجهی و در دوز پایین‌تر محرک‌ها به درمان پاسخ دهد. در هر صورت مطالعات قبلی نیز درگیری سیستم نوروآنرژیک را در تنظیم عملکردهای عالی‌تر کورتکس مثل توجه و عملکردهای اجرایی را نشان می‌دهد^{۲۱} و رباکستین با درگیرکردن سیستم نوروآنرژیک بر مشکل توجه بیماران ADHD موثر بوده است ولی نداشتن تفاوت معنی‌دار در زیر مقیاس بیش‌فعالی/ تکانشگری فرم معلم ممکن است بازتابی از انگیزه پایین معلمان برای پرکردن پرسشنامه و تکمیل ناقص پرسشنامه‌ها بوده است. گرچه درمان با رباکستین در اکثریت بیماران ما خوب تحمل شد و ۱۲ نفر از ۱۵ بیمار درمان خود را تا انتها ادامه دادند ولی دو نفر به‌علت خواب‌آلودگی و رنگ‌پریدگی شدید ناشی از دارو با اولین دوز آنرا قطع نمودند. آیا با توجه به آنکه در مطالعات بزرگسالان بی‌خوابی به‌عنوان عارضه دارو مطرح می‌شود و خواب‌آلودگی آن‌هم به‌عنوان عارضه‌ای شایع و شدید مطرح نشده است ممکن است این موضوع به‌علت تفاوت نیمرخ عوارض دارویی کودکان با بزرگسالان به‌علت تفاوت متابولیسم آنها باشد. چنانچه در مطالعه Ratner ۲۹٪ عارضه خواب‌آلودگی گزارش شده و از خواب‌آلودگی و علائم گوارشی به‌عنوان عوارض شایع نام برده شده است و در یک مورد به‌علت خواب‌آلودگی مجبور به کاهش دوز دارو شده‌اند و بی‌خوابی جزو عوارض مشاهده نشده است تأییدی بر نکته فوق است.^{۱۶} در هر صورت مطالعه ما از نظر عوارض دارویی رباکستین در توفیق با مطالعات قبلی در کودکان و نوجوانان است.^{۱۶، ۱۷} از ۱۲ نفری که شش هفته درمان خود را به انتها رساندند در ۵۰٪ موارد هیچ عارضه دارویی مشاهده نشد. خواب‌آلودگی و کاهش اشتها شایع‌ترین عارضه جانبی دارو بود. رباکستین در مواردی نیز باعث بهبود خواب در بیماران می‌شود شاید در هنگام استفاده از رباکستین می‌توان با کاهش دوز شروع، افزایش تدریجی آن و مصرف دوز شبانه این عارضه را قابل تحمل‌تر کرد، با توجه به آنکه کم‌خوابی از مشکلات رایج در بیماران ADHD است به‌نظر می‌رسد توجیه مطالعه ما می‌تواند این‌گونه باشد که رباکستین درمانی موثر برای ADHD در کودکان و نوجوانان است ولی نیمرخ عوارض جانبی و تحمل آن در کودکان به‌خصوص خواب‌آلودگی توجه بیشتری را می‌طلبد و نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه وجود دارد. مهمترین محدودیت مطالعه ما حجم کم نمونه بود با توجه به نیمرخ عوارض جانبی و

آنکه رباکستین یک داروی ضد افسردگی نورآدرنرژیک است و با توجه به شیوع بالای اختلالات همراه چون افسردگی در بیماران ADHD بهتر بود افسردگی نیز در این افراد مورد مطالعه و بررسی قرار می‌گرفت و تاثیر درمانی رباکستین بر آن سنجیده می‌شد. تا به‌طور قوی‌تری بتوانیم در کودکان ADHD با افسردگی رباکستین را به‌عنوان جایگزین مناسبی پیشنهاد کنیم. مطالعات آینده باید تاثیر دارو را در مطالعات دوسو کور، پلاسبو کنترل در بیماران ADHD با اختلالات همراه و عوارض دارویی و مقایسه آن در کودکان و نوجوانان بررسی نماید. رباکستین می‌تواند به‌عنوان داروی مؤثر در درمان ADHD با عدم پاسخ به متیل فنیدیت، با توجه بیشتر به عوارض آن مطرح باشد.

اظهار نظر قطعی‌تر در این زمینه، در آینده نیاز به مطالعه با نمونه‌های بیشتری می‌باشد. محدودیت دیگر مطالعه ما ماهیت باز بودن آن بود گرچه در مطالعه ما درمان‌گر در نمره‌دهی و درجه‌بندی پرسشنامه هیچ دخالتی نداشته و پرسشنامه توسط معلم و والد تکمیل می‌گشت و این موضوع ممکن است قوت مطالعه ما را بیشتر کند. مشکل دیگر مطالعه ما عدم ارزیابی سیستم قلبی و عروقی از نظر ECG، فشار خون و ضربان نبض متعاقب مصرف دارو بود، به‌خصوص که استفاده از ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای در درمان ADHD کودکان به‌علت عوارض قلبی آن با محدودیت همراه است و در آینده باید مشخص شود که مصرف رباکستین از این نظر در کودکان بی‌خطر است. با توجه به

References

- Pliszka SR. Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder: implications for management. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 741-50.
- Hansen C, Weiss D, Last CG. ADHD boys in young adulthood: psychosocial adjustment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 165-71.
- Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 264-72.
- Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 77-97.
- Weiss M, Hechtman, LT, Weiss G. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Martin A, Fred R, Lewis VM, editors. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry*: Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 645-70.
- Greenhill LL. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 1-27.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 409-32.
- Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13: 102-16.
- Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Knee D, Hartz JS. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28: 777-84.
- Labellarte MJ, Crosson JE, Riddle MA. The relevance of prolonged QTc measurement to pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 642-50.
- Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001; 108: 83.
- Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1896-901.
- Spencer T, Biederman J, Coffey B, Geller D, Crawford M, Bearman SK, et al. A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 649-56.
- Edwards DM, Pellizzoni C, Breuel HP, Berardi A, Castelli MG, Frigerio E, et al. Pharmacokinetics of reboxetine in healthy volunteers. Single oral doses, linearity and plasma protein binding. *Biopharm Drug Dispos* 1995; 16: 443-60.
- Otká JE, Mercadante MT, Scahill L, Leckman JF. Reboxetine as a potentially effective treatment for attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11: 203-4.
- 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: 428-33.
- Mozes T, Meiri G, Ben-Amity G, Sabbagh M, Weizman A. Reboxetine as an optional treatment for hyperkinetic conduct disorder: a prospective open-label trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15: 259-69.
- Dupaul GJ. Parent and teacher rating of ADHD symptoms: psychometric properties in a community based sample. *J Clinical Child Psychology* 1991; 20: 245-53.
- Akhondzadeh S, Tavakolian R, Davari-Ashtiani R, Arabgol F, Amini H. Selegiline in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Bio Psychiatry* 2003; 27: 841-5.
- DuPaul, GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. ADHD rating scale IV: Checklist, Norms, and Clinical Interpretation. New York: Guilford; 1998.
- Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1234-42.

Six week open-label reboxetine treatment in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder

Arabgol F.^{1*}
Panaghi L.²
Hakim-Shoostari M.³
Hebrani P.⁴

1- Department of Child & Adolescent Psychiatry, Shaheed Beheshti Medical University
2- Department of Family Health, Family Research Institute

Shaheed Beheshti University

3- Child & Adolescent psychiatry, Psychiatric Center of Iran, Iran University of Medical Sciences
4- Department of Child & Adolescent Psychiatry, Mashhad University of Medical Sciences

Abstract

Background: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common psychiatric disorder among children and adolescents. This disorder causes difficulties in academic, behavioral, emotional, social and family performance. Stimulants show robust efficacy and a good safety profile in children with this disorder, but a significant percent of ADHD children do not respond adequately or cannot tolerate the associated adverse effects with stimulants. Such difficulties highlight the need for alternative safe and effective medications in the treatment of this disorder. This open-label study assessed the effectiveness of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Methods: Fifteen child and adolescent outpatients, aged 7 to 16 (Mean± SD=9.72±2.71) years, diagnosed with ADHD were enrolled in a six open-label study with reboxetine 4-6 mg/d. The principal measure of the outcome was the teacher and parent Attention Deficit Hyperactive Disorder Rating Scale (ADHD Rating Scale). Patients were assessed by a child psychiatrist at baseline, 2, 4 and 6 weeks of the medication started. Side effects questionnaire was used to detect side effects of reboxetine. Repeated measures Analysis of variance (ANOVA) was done for comparison of Teacher and Parent ADHD Rating Scale scores during the intervention.

Results: Twelve of 15 (80%) participants completed the treatment protocol. A significant decrease in ADHD symptoms on teacher (p=0.04) and parent (p=0.003) ADHD rating scale was noted. Adverse effects were mild to moderate in severity. The most common adverse effects were drowsiness/sedation and appetite decrease.

Conclusion: The results of the current study suggest the effectiveness of reboxetine in the treatment of ADHD in children and adolescents. Double-blind, placebo-controlled studies and larger sample size with long duration of intervention are indicated to rigorously test the efficacy of reboxetine in ADHD. It is important that future studies complete our knowledge about safety and side effects of reboxetine.

Keywords: reboxetine, attention deficit hyperactivity disorder.

* Corresponding author: Dept. of child & adolescent psychiatry, Imam Hosein Hospital, Madani Ave, Tehran
Tel: +98-21-77551023
email: farabgol@sbmu.ac.ir