

## مقایسه تاثیر ریباکسین و دارونما در درمان بالغین مبتلا به اختلال بیش فعالی کم توجهی در یک مطالعه بالینی دو سوکور

فروغ ریاحی<sup>\*</sup>، زهرا شهریور<sup>\*\*</sup>، مهدی تهرانی دوست<sup>\*\*\*</sup>

### چکیده

زمینه و هدف: اختلال بیش فعالی - کم توجهی در بالغین با عوارضی همچون اختلال در عملکرد شغلی و تحصیلی همراه است. در حال حاضر داروهای محرک به عنوان خط اول درمان در این اختلال به کار می روند. با توجه به نگرانی های موجود در مورد این داروها، از جمله احتمال وابستگی به دارو در بالغین تاثیر داروی ریباکستین در درمان اختلال بیش فعالی - کمبود توجه، در بالغین بررسی گردید.

روش بررسی: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با مقایسه دارونما، ۴۰ فرد بالغ مبتلا به اختلال بیش فعالی کم توجهی غیر بستری و فاقد هر گونه اختلال روانپزشکی عمده همراه به مدت ۶ هفته تحت درمان روزانه با ۸ میلی گرم ریباکستین یا دارو نما قرار گرفتند. آزمون کانرز بالغین برای ارزیابی نتایج مورد استفاده قرار گرفت. یافته ها: پاسخ به درمان یعنی میزان کاهش نمرات کانرز در گروه ریباکستین به طور معناداری بیشتر از گروه دارونما بود ( $P < 0/001$ ).

نتیجه گیری: ریباکستین می تواند داروی موثر در جهت درمان اختلال بیش فعالی - کمبود توجهی بالغین باشد.  
م ع پ ۹:۱۳۸۹ (۵): ۴۹۳-۴۸۳

کلید واژگان: اختلال بیش فعالی - کم توجهی، ریباکستین، آزمون کانرز بالغین.

### مقدمه

در ۵۰ درصد دیگر، علائم در زمان بلوغ یا اوایل بزرگسالی فروکش می کند. پی گیری های طولانی نشان داده است که ۴۰ تا ۶۰ درصد کودکان دچار اختلال بیش فعالی کم توجهی در بزرگسالی هم دچار تخریب مستمر ناشی از علائم خواهند بود (۱، ۲، ۳).

اختلال بیش فعالی و کم توجهی (Attention Deficit-Hyperactivity Disorder) یکی از شایع ترین اختلال های روانپزشکی در کودکان می باشد که مطالعات اپیدمیولوژیک میزان شیوع آن را در سنین مدرسه بین ۴ تا ۵ درصد برآورد کرده اند. این اختلال در ۵۰ درصد موارد تا نوجوانی یا بزرگسالی ادامه می یابد و

\*استادیار، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

\*\*استادیار، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\*دانشیار، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۱-نویسنده مسوول: Email: riahi13@gmail.com

اند. این مشکلات موجب شده اند که تحقیق به دنبال یافتن داروهای جایگزین برای محرک ها از اهداف پژوهش های متعددی باشد. از میان داروهای متعددی که جهت درمان بیش فعالی کم توجهی بالغین به کار گرفته شده اند، می توان به داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای، بوپروپیون، ونلافاکسین، آتوماکستین و ریباکستین اشاره نمود (۱۴ تا ۲۶).

آتوماکستین به عنوان دارویی با مکانیزم اثر مشابه ریباکستین، به عنوان داروی مورد تایید FDA در مطالعات متعددی در درمان بیش فعالی کم توجهی بررسی گردیده است (۱۵ تا ۲۴). این دارو که بیشتر بر سیستم نوراپی نفرینی مغز تاثیر می گذارد دارویی غیر محرک است که اثرات قوی و اثبات شده در درمان بیش فعالی کم توجهی در کودکان و بالغین دارد. مشکل بزرگ این دارو در کشور ما در حال حاضر قیمت بالای آن است.

ریباکستین که در ابتدا به عنوان داروی ضد افسردگی و مؤثر بر سیستم زاینده نوراپی نفرین مغز معرفی شد در تحقیقات مختلفی اثر بخشی قابل قبول در درمان بیش فعالی کم توجهی از خود نشان داده است. این دارو به دلیل تمایل کم به گیرنده های سروتونین، هیستامین، دوپامین و کولینژیک عوارض جانبی چندانی ندارد و بهتر تحمل می شود (۲۷ تا ۲۹). در مطالعاتی که درباره اثر بخشی این دارو در درمان افسردگی به انجام رسیده است، عوارض جانبی آن نسبت به داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای کمتر و در حد داروهای مهار کننده اختصاصی بازجذب سروتونین بوده است. همچنین در این مطالعات ذکر شده است که این عوارض جانبی با مصرف دارو به تدریج کمتر می شوند (۲۷ تا ۲۹).

در سال های اخیر چندین مطالعه اثربخشی و قابل تحمل بودن عوارض ریباکستین را در درمان بیش فعالی کم توجهی (۳۰ تا ۳۶) نشان داده اند، اما هنوز مطالعات در زمینه تاثیر آن در درمان بیش فعالی کم توجهی بالغین محدود است. با توجه به معرفی ریباکستین به عنوان مهارکننده اختصاصی بازجذب نوراپی نفرین (همانند

تخمین زده می شود که ۲ تا ۴ درصد بالغین، مبتلا به بیش فعالی کم توجهی باشند (۲، ۱). به نظر می رسد بیش فعالی کم توجهی بالغین نگرانی عمده ای در سلامت عمومی جامعه باشد. بالغین مبتلا به بیش فعالی کم توجهی دارای عزت نفس پایین، عملکرد تحصیلی ضعیف در طول زندگی، تاریخچه شغلی ناموفق و در تعاملات فردی طولانی شکست خورده هستند. بالغین مبتلا به بیش فعالی کم توجهی، اغلب در فعالیت های پر خطر شرکت می کنند و نحوه رانندگی آنها غیرایمن است (۱، ۲).

شواهد دلالت دارد که سیستم های زاینده نوراپی نفرین و دوپامین در پاتوفیزیولوژی بیش فعالی کم توجهی نقش دارند. به نظر می رسد که سیستم تنظیم شناختی مغز در نتیجه عملکرد نامناسب دوپامین یا نوراپی نفرین یا اختلال آزاد شدن این دو در سیناپس ها غیرمتعادل می گردد (۴ تا ۱۳). بر اساس این تغییرات نوروترانسمیتری، داروهای محرک سیستم عصبی مرکزی مثل متیل فنیدیت به عنوان داروی انتخابی در کودکان مبتلا به بیش فعالی کم توجهی شناخته شده اند (۲، ۱). با توجه به شیوع نسبتاً بالای بیش فعالی کم توجهی در بالغین و عواقب ابتلا به این اختلال که می تواند عوارض و مشکلات متعددی از جمله اختلالات خلقی، اختلالات افسردگی، اختلال شخصیت ضد اجتماعی و اختلال سوءمصرف مواد در فرد ایجاد کند که به نوبه خود می توانند موجب کاهش اعتماد به نفس، کاهش موفقیت های شغلی و موارد دیگر شوند (۲، ۱). لذا درمان این اختلال ضروری است.

در حال حاضر داروهای محرک با پاسخ خوب درمانی تا ۷۰ درصد به عنوان داروهای خط اول جهت درمان بیش فعالی کم توجهی در کودکان و بالغین به شمار می روند. داروهای محرک علیرغم اثربخشی خوب در درمان بسیاری از علائم بیش فعالی کم توجهی خود مشکلات چندی را به همراه می آورند که پتانسیل سوءمصرف و نگرانی های مربوطه، عوارضی مانند کاهش اشتها، مشکلات خواب و یا بی ثباتی خلقی و عدم پاسخ دهی برخی از بیماران به این گروه از داروها از آن جمله

تشخیص کنونی و رد وجود سایر اختلالات روانپزشکی بر اساس مصاحبه بالینی بر طبق معیارهای متن بازنگری شده ویرایش چهارم کتابچه تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM-IV-TR) توسط دستیار فوق تخصص کودک و نوجوان انجام پذیرفت. شرایط ورود به مطالعه سن بیشتر از ۱۸ سال و رضایت بیمار بود.

شرایط عدم ورود به مطالعه شامل، عدم مصرف داروهایی که بر وضعیت روانی موثر باشند در دو هفته اخیر، بیماری که دارای سابقه اختلالات سایکوتیک، سابقه اختلال دو قطبی، سابقه سیکلوتایمی، سابقه اختلال افسردگی اساسی، افکار خودکشی قبلی، سابقه تشنج، سابقه اختلالات نورولوژیک، سابقه بیماری جدی جسمی مثل بیماری های تیروئید، قلبی، تنفسی، یا کلیوی که نیاز به درمان دارویی مستمر یا ارزیابی مکرر دارند، زنان حامله و شیرده یا افرادی که دچار عقب ماندگی ذهنی بودند. شرایط خروج از مطالعه شامل عدم رضایت از ادامه درمان، در صورتی که بیمار بیش از ۴ وعده دارو یا ۳ وعده متوالی را فراموش کند و ایجاد عوارض غیر قابل تحمل بود.

در ارزیابی اولیه پرسشنامه های زیر برای هر فرد تکمیل شد.

۱- مشخصات دموگرافیک که شامل سن و جنس بود. و ثبت معاینات جسمی شامل وزن، فشار خون، نبض محیطی.

۲- آزمون کانرز بزرگسال فرم خود گزارشگر. روایی و پایایی این آزمون با تشخیص کتابچه تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM) هماهنگ است (۳۷). روایی و پایایی این پرسش نامه که توسط موسسه مطالعات علوم شناختی در ایران و در سال ۱۳۸۰ انجام گرفت به ترتیب ۰/۷۵ و ۰/۹ گزارش شده است (۳۸). از امتیاز های این آزمون داشتن زیر مقیاس های متعدد است. شامل زیر مقیاس های کم توجهی، بیش فعالی، شاخص بیش فعالی - کم توجهی و کل می باشد. داشتن حداقل

آتوماکستین) و با توجه به وجود مشکلات و نارسایی های فوق در درمان های موجود کنونی برای بیش فعالی کم توجهی، پژوهشگران بر آن شدند تا با انجام مطالعه ای اثر ریباکستین را در درمان بیش فعالی کم توجهی بالغین بررسی نمایند. این مطالعه اولین بار است که در ایران انجام شده است و مطالعه مشابهی در جمعیت بالغ مبتلا به بیش فعالی کم توجهی در مرور متون مشاهده نشد.

### روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه از نوع مداخله ای به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با نمونه گیری در دسترس بود که در آن ۴۰ نفر افراد بالغ مبتلا به بیش فعالی کم توجهی با میانگین سنی  $(31.75 \pm 0.7)$  انحراف معیار + میانگین) که بر اساس معیارهای تشخیصی کتابچه تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM-V-TR) توسط فوق تخصص روانپزشک کودک و نوجوان تشخیص اختلال بیش فعالی کم توجهی گرفته بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. تمام نمونه ها از میان والدین و خواهران کودکان مبتلا به بیش فعالی کم توجهی انتخاب شده بودند. بعد از مصاحبه روانپزشک کودک و نوجوان و اخذ رضایت کتبی وارد مطالعه می شدند. قبل از شروع مطالعه برای بیمار توضیحات کافی در مورد نحوه مطالعه و آزادی آنها برای ترک کردن در هر مقطع از مطالعه داده شد. شماره تماس جهت ارتباط بیماران نیز داده شد. این مطالعه هزینه ای برای بیماران نداشت و آنها هر زمان که می خواستند می توانستند به طور دلخواه از مطالعه خارج شوند. بیماران، مراجعه کنندگان به درمانگاه روانپزشکی کودک و نوجوان بیمارستان روزبه در شهر تهران بودند.

علائم بیش فعالی کم توجهی در زمان کودکی از طریق فرد دیگری از خانواده (مانند خواهر یا برادر یا والدین) که از دوران کودکی وی آگاهی داشتند، با پرسش نامه تشخیصی کم توجهی بیش فعالی بر اساس معیار DSM-IV پرسیده می شد. شرکت کنندگان باید تشخیص این اختلال را در کودکی می داشتند.

جهت یاد آوری مصرف آن با یکی از اعضای خانواده هماهنگی لازم صورت گرفت.

شرکت کنندگان قبل از شروع درمان و پس از دو، چهار و شش هفته از شروع درمان مورد معاینه و ارزیابی قرار گرفتند و مقیاس های ارزیابی که شامل پرسشنامه کانرز بالغین (فرم غربالگری خود گزارشگر)، مقیاس ارزیابی بالینی کلی شدت و مقیاس کلی عملکرد بودند برای آنها تکمیل گردید. همچنین بیماران در هفته های مذکور مورد معاینه جسمانی قرار گرفتند و فشار خون، ضربان قلب و وزن آنها ثبت گردید. عوارض دارویی احتمالی ایشان نیز بر اساس فرم های خاصی که پیش از این آماده گردیده بود ثبت گردید. در صورت پیدایش عوارض دیگری که در فرم ها ذکر نشده بود، آن عوارض به طور جداگانه ثبت می شد. روش ثبت عوارض جانبی به صورت پرسش درباره تک تک عوارض احتمالی و سپس پرسش درباره تک تک سیستم های مختلف بدن بود.

از میان افرادی که جهت شرکت در مطالعه رضایت داده بودند، شش بیمار علیرغم تحویل گرفتن دارو یا دارونما از همکاری منصرف شدند. به همین دلیل حجم نمونه مورد بررسی به ۳۴ مورد رسید. با توجه به این نکته و با توجه به این که هدف طرح بررسی ۴۰ بیمار بود، یک بلوک دیگر (شامل ۶ گزینه دارو یا دارونما به صورت کورسازی شده) به مطالعه اضافه گردید. پس از ارائه تصادفی دارو یا دارونما به ۶ شرکت کننده آخر مطالعه، حجم نمونه نهایی به ۴۰ نفر رسید که از این میان ۱۷ نفر دارونما و ۲۳ نفر دارو دریافت کرده بودند. از این میان ۵ نفر از افرادی که در گروه دارو و یک نفر از افرادی که در گروه دارونما قرار داشتند از مطالعه خارج شدند. در گروهی که ریباکستین دریافت کرده بودند، علت خروج دو نفر از مردان شرکت کننده در مطالعه انزال دردناک بود که با قطع دارو برطرف شد. یک نفر از زنان شرکت کننده در مطالعه به دلیل ایجاد حملات تبدیلی (conversion) (که طبق تماس تلفنی با پزشک عمومی ویزیت کننده وی

نمره ۱۸ در مقیاس شاخص کم توجهی بیش فعالی جهت ورود به مطالعه لازم بود.

### ۳- مقیاس شدت کلی اختلال Clinical

Global Impression-Severity (CGI-S) که مقیاسی برای ارزیابی بالینی از نظر شدت اختلال بر اساس ارزیابی بالینیگر (روان پزشک اطفال) است. که شدت را از صفر تا هفت نمره گذاری می کند. نمره صفر عدم ارزیابی، نمره یک حالت طبیعی، و نمره هفت حداکثر میزان شدت بیماری را نشان می دهد. مطالعات مختلف نمره دو و کمتر را به عنوان شاخص بهبودی یا پسرفت در نظر گرفته اند (۳۹، ۴۰).

### ۴- مقیاس ارزیابی کلی عملکرد Global

Assessment Function (GAF) که بر اساس دیدگاه طیفی در مورد سلامتی و بیماری بنا شده است. این مقیاس صد نمره ای می باشد که نمره صد نشان دهنده بالا ترین عملکرد در همه حوزه ها، شامل حوزه های اجتماعی، شغلی و روانشناختی است. نمره کمتر نشان دهنده اختلال بیشتر است. نمره گذاری بر اساس ارزیابی بالینی گر (روان پزشک اطفال) انجام گرفت (۴۱).

ترتیب انتخاب بیماران بر اساس ترتیب بیماریابی بود و انتخاب خاصی از نظر جنسی یا سنی انجام نمی شد. بیماران بر اساس جدول تصادفی بلوک سازی شده به دو گروه ۱ و ۲ تقسیم شدند. به گروه ۱ ریباکستین با دوز ۴ میلی گرم هر روز صبح تجویز شد که پس از ۷ روز بر اساس تحمل بیمار افزایش می یافت و به ۸ میلی گرم در دو دوز منقسم می رسید. دوز مصرف دارو با توجه به مطالعات قبلی و در نظر گرفتن کاهش عوارض دارویی در حداقل میزان تعیین شد. به گروه ۲ دارونما تجویز شد. پژوهش به صورت دوسوکور انجام پذیرفت و مجری طرح و بیمار از تجویز دارو یا دارونما اطلاع نداشتند. داروخانه بیمارستان دارو را در اختیار بیماران قرار می داد. پرستار درمانگاه مسؤل اندازه گیری فشار خون، نبض و وزن بیماران بود. به دلیل مشکل بی توجهی در بیماران

مقایسه با دارونما کاهش یافت. این میزان کاهش از نظر آماری معنادار بود ( $P < 0/001$ ). در جدول ۲ میانگین نمرات آزمون کانرز و شدت بالینی و عملکرد کلی بیماران شرکت کننده در مطالعه در زمان های مختلف پژوهش نشان داده شده است.

در صورتی که کاهش معادل ۲۵ درصد در نمره اولیه زیر مقیاس کم توجهی آزمون کانرز بالغین بهبودی در نظر گرفته شود، پس از ۶ هفته ۶۵/۲ درصد از افرادی که دارو دریافت نموده بودند بهبودی پیدا کرده بودند در حالی که این میزان در افرادی که دارونما دریافت کرده بودند تنها ۳۱/۳ درصد بود. تغییرات وزن، فشارخون سیستولی و دیاستولی و ضربان قلب بیماران در دو گروه در زمان های مختلف با یکدیگر مقایسه شد. تغییرات موارد فوق در هیچ یک از دو گروه و میان آن دو با یکدیگر تفاوت معناداری نداشت ( $P > 0/05$ ).

در اورژانس مورد تایید قرار گرفت) بنا بر درخواست بیمار از مطالعه خارج شد و دو نفر به دلیل عدم ادامه همکاری از مطالعه خارج شدند. علت خروج از مطالعه در بیماری که دارونما گرفته بود احساس ناراحتی معده بود.

داده های به دست آمده بر اساس اهداف جزئی طرح و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 14 و با استفاده از آزمون های آماری T student، مربع کای و آنالیز واریانس با مقیاس های تکرار شده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

### یافته ها

از نظر توزیع جنسی، میانگین سنی، وضعیت تحصیلی، وزن، فشار خون سیستولی و دیاستولی، ضربان قلب در شروع درمان با یکدیگر تفاوت معناداری نداشتند ( در تمام موارد ( $P > 0/05$ ) جدول ۱).

علائم بیش فعالی کم توجهی که توسط نمره آزمون کانرز به دست آمد به طور قابل توجهی در گروه ریباکستین در

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک و آزمون های بیماران شرکت کننده در مطالعه در زمان شروع پژوهش

دارونما	ریبکستین	
۳۲/۱±۷	۳۱/۳±۷/۲	سن (سال)
۱۰	۸	تعداد مرد
۷	۱۵	تعداد زن
۷۵/۶±۱۲/۸	۷۱/۴±۱۱/۵	وزن (کیلوگرم)
۱۱۱±۱۲	۱۱۲±۱۱	فشارخون سیستولی (میلی متر جیوه)
۶۹±۸	۷۱±۸	فشارخون دیاستولی (میلی متر جیوه)
۷۷±۱۱	۷۵±۱۲	ضربان قلب (بار در دقیقه)

جدول ۲: نمرات آزمون های بیماران شرکت کننده در مطالعه در زمان های مختلف پژوهش

P	دارونما	ریباکستین	نمره مقیاس کانرز بالغین
			<b>کم توجهی</b>
۰/۴۲۶	۱۸/۷ (۴/۳)	۱۷/۴ (۶/۱)	هفته صفر
۰/۰۱۰	۱۸/۳ (۴/۷)	۱۴/۱ (۵/۱)	هفته دوم
۰/۰۱۱	۱۷ (۵/۲)	۱۲/۷ (۴/۹)	هفته چهارم
۰/۰۰۹	۱۶/۱ (۴/۷)	۱۱/۷ (۵/۳)	هفته ششم
			<b>بیش فعالی</b>
۰/۱۱۴	۱۳/۴ (۵/۶)	۱۶/۶ (۶/۶)	هفته صفر
NS*	۱۳/۴ (۵/۵)	۱۳/۵ (۵/۸)	هفته دوم
NS	۱۲/۳ (۵/۱)	۱۱/۷ (۴/۶)	هفته چهارم
۰/۰۰۹	۱۱/۵ (۵/۱)	۱۰/۷ (۴/۸)	هفته ششم
			<b>کل</b>
۰/۵۴۳	۳۲/۲ (۷/۲)	۳۴ (۱۱/۵)	هفته صفر
NS	۳۱/۸ (۷/۵)	۲۷/۶ (۱۰/۳)	هفته دوم
NS	۲۹/۳ (۸/۵)	۲۴/۴ (۹/۲)	هفته چهارم
۰/۰۰۵	۲۷/۵ (۸/۲)	۲۲/۴ (۹/۸)	هفته ششم
			<b>شاخص کم توجهی بیش فعالی</b>
۰/۲۷۹	۲۴/۴ (۵/۵)	۲۶/۳ (۵/۵)	هفته صفر
NS	۲۳/۴ (۴/۷)	۲۰/۳ (۶/۱)	هفته دوم
NS	۲۰/۹ (۶/۱)	۱۷/۵ (۶/۶)	هفته چهارم
۰/۰۳۱	۲۱/۱ (۵/۶)	۱۶/۵ (۷/۲)	هفته ششم
			<b>تغییر شدت بالینی کلی</b>
۰/۸۷۶	۵/۷ (۰/۷)	۵/۷ (۰/۶)	هفته صفر
۰/۰۲۰	۵/۴ (۰/۶)	۴/۹ (۰/۷)	هفته دوم
۰/۰۰۰	۵/۲ (۰/۶)	۴/۲ (۱)	هفته چهارم
۰/۰۰۰	۵/۲ (۰/۶)	۳/۷ (۱/۲)	هفته ششم
			<b>ارزیابی کلی عملکرد</b>
۰/۱۹۶	۴۵ (۵)	۴۶ (۶)	هفته صفر
۰/۰۰۳	۵۰ (۵)	۵۵ (۵)	هفته دوم
۰/۰۰۰	۵۴ (۶)	۶۲ (۶)	هفته چهارم
۰/۰۰۰	۵۶ (۴)	۶۶ (۸)	هفته ششم

**\*nonspecific**

ادامه مصرف دارو عوارض مشاهده شده به تدریج کمتر شدند. در بیمارانی که از دارونما استفاده کرده بودند نیز فراوانترین عوارض جانبی مشاهده شده تحریک پذیری بود و شایع ترین زمان بروز این عوارض در هفته چهارم بود. تنها عارضه ای که منجر به خروج دو بیمار از مطالعه شد انزال دردناک بود که با قطع دارو عارضه برطرف شد.

دو گروه از نظر عوارض جانبی با یکدیگر مقایسه شدند. با توجه به تعداد اندک بیماران مورد مطالعه و عوارض جانبی مشاهده شده در آنها مقایسه آماری خاصی بین دو گروه از نظر فراوانی عوارض و زمان بروز آنها انجام نشد. فراوانترین عوارض مشاهده شده در بیمارانی که از ریباکستین استفاده کرده بودند اضطراب، اختلال خواب، خشکی دهان و تحریک پذیری بود. شایع ترین زمان بروز عوارض در هفته چهارم بود. با گذشت زمان و

## بحث

(۳۴)، موزس و همکاران (۳۵) و اوتکا و همکاران (۳۶) هم خوانی دارند.

اثر بخشی کمتر ریباکستین در زیرمقیاس بیش فعالی آزمون کانرز (نسبت به مقیاس کم توجهی) در مطالعه حاضر نسبت به مطالعات تهرانی دوست، عرب گل، تورن، ساک، راتر، موزس و اوکتا می تواند به دلیل تفاوت ماهیت بیماری در این دو گروه سنی، یا ابتلای بالغین به نوع شدیدتری از اختلال بیش فعالی کم توجهی باشد که پاسخ بخش بیش فعالی آن به ریباکستین کمتر از پاسخ بخش کمبود توجه آن باشد. همچنین از آنجایی که این گروه از علائم اختلال، بیشتر بیرونی می باشند استفاده از مقیاس خود گزارشگر شاید نتواند به خوبی منعکس کننده وضعیت بهبودی یا عدم بهبودی فرد باشد.

در مطالعه انجام شده توسط تهرانی دوست و همکاران نیز نشان داده شد که ریباکستین بر کم توجهی نسبت به تکانشگری و رفتارهای مقابله جویانه تاثیر بیشتری دارد. البته در مطالعه ی مذکور همچنین نشان داده شد که تاثیر ریباکستین بر مقیاس بیش فعالی همانند تاثیر آن بر مقیاس کمبود توجه از هفته دوم شروع درمان آغاز می شود (۳۰). علت تفاوت های مشاهده شده در آن مطالعه با مطالعه ما می تواند تفاوت در جمعیت هدف، روش مطالعه یا تفاوت های متابولیک این دو گروه و نیز تفاوت شدت یا ماهیت اختلال در آنان باشد.

از طرف دیگر مشاهده شد که ۶۹/۶ درصد از بیمارانی که ریباکستین دریافت نموده بودند بهبودی قابل ملاحظه ای (بیش از ۷۵ درصد) در زیر مقیاس کلی مقیاس کانرز بالغین داشتند که قابل مقایسه با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه بود (۳۰ تا ۳۶). این میزان در افرادی که دارونما دریافت کرده بودند ۲۹/۴ درصد بود. بنابراین ریباکستین را می توان به عنوان دارویی شناخت که تاثیرات کلی بر علائم بیش فعالی کم توجهی دارد و می تواند شاخص بیش فعالی کم توجهی را به میزان معناداری بیش از دارونما کاهش دهد.

اختلال بیش فعالی کم توجهی می تواند عوارض و مشکلات متعددی را برای فرد ایجاد نماید. در صورت عدم درمان این اختلال عوارضی همچون اختلالات خلقی، اختلالات افسردگی، اختلال شخصیت ضد اجتماعی و اختلال سوء مصرف مواد در انتظار فرد است که به نوبه خود می توانند موجب کاهش اعتماد به نفس، کاهش موفقیت های شغلی و ... شوند (۲،۱).

در مطالعه ۶ هفته ای تصادفی دو سو کور شاهد دار ما مشخص شد که ریباکستین با میزان ۸ میلی گرم در روز باعث کاهش علائم این اختلال می شود. و این کاهش علائم در زیر مقیاس های کم توجهی، بیش فعالی، شاخص بیش فعالی کم توجهی با گروه شاهد تفاوت معناداری داشت. نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه انجام شده توسط تهرانی دوست و همکاران همخوان بود. در آن مطالعه تاثیر این دارو در کودکان و نوجوانان و اثر بخشی آن در درمان بیش فعالی کم توجهی در حد متیل فنیدیت بود. در آن مطالعه نشان داده شد که ریباکستین در درمان این گروه از بیماران موجب بهبودی قابل توجه در تمامی زیر مقیاس های آزمون کانرز گردید (۳۰). نتایج مطالعه ی ما با نتایج مطالعه انجام شده توسط عرب گل و همکاران نیز همخوان بود. در مطالعه آنان که در مورد اثر بخشی داروی ریباکستین در درمان اختلال کم توجهی بیش فعالی کودکان و نوجوانان انجام داده است، نشان داده که ریباکستین در این گروه از بیماران موجب بهبودی قابل توجه در تمامی زیر مقیاس های آزمون های کانرز گردیده است و ۵۸/۲۳ درصد بیماران بیش از ۲۵ درصد کاهش علائم داشتند (۳۱). همان گونه که مشاهده شد، در صورتی که کاهش نمره ی هر یک از زیر مقیاس ها به میزان ۲۵ درصد را، معادل با بهبودی بدانیم، در گروهی که ریباکستین دریافت کرده بودند. میزان بهبودی در مقیاس کم توجهی معادل ۶۵/۲ درصد و در مقیاس بیش فعالی معادل ۵۶/۲ درصد بود. این ارقام با گزارش های تورن و همکاران (۳۲)، کاک و همکاران (۳۳) راتر و همکاران

دو بار در روز تجویز شود. با توجه به موجود نبودن اشکال متنوع دارو در کشورمان، علیرغم این موضوع تصمیم گرفته شد که دارو به صورتی که ذکر شد تجویز شود. این مساله ممکن است موجب بروز تاخیر در پاسخ درمانی شده باشد.

بهرتر بود که همراه با مقیاس خود گزارشگر آزمون کانرز بالغین از فرم نمره دهی توسط مشاهده کننده دیگر نیز استفاده می شد که به دلیل بزرگسال بودن افراد بررسی شده و موجود نبودن افراد معتبری که به صورت مداوم امکان تماس با آنها موجود باشد تصمیم به استفاده از فرم خودگزارشگر گرفته شد. به دلیل کمبود امکانات موجود از وسایل پاراکلینیک مانند نوار قلب یا آزمون های آزمایشگاهی جهت ارزیابی عوارض احتمالی استفاده نشد.

### نتیجه گیری

با توجه به یافته های این مطالعه به نظر می رسد که ریباکستین دارویی مفید در درمان بیش فعالی کم توجهی بالغین باشد و پروفایل عوارض جانبی قابل قبول و نسبتاً قابل تحملی دارد.

با توجه به نتایج امیدوار کننده این مطالعه، تکرار آن با تعداد نمونه بیشتر و نیز مقایسه آن با سایر درمان های رایج جهت بیش فعالی کم توجهی بالغین مانند داروهای محرک یا آتوماکستین (ترجیحا به صورت دوسوکور) توصیه می گردد.

با توجه به این که در مطالعه حاضر بیمارانی که دچار هرگونه اختلال همبودی عمده بودند از مطالعه حذف گردیدند و از آنجایی که در صد قابل توجهی از مبتلایان به بیش فعالی کم توجهی به سایر اختلالات نیز مبتلا می باشند، انجام مطالعه در مبتلایان به بیش فعالی کم توجهی بالغین به همراه سایر اختلالات روانپزشکی، به ویژه افسردگی یا اضطراب توصیه می گردد.

بررسی تاثیر ریباکستین بر سایر حیطة هایی که در مبتلایان به بیش فعالی کم توجهی دچار مشکل هستند

تهرانی دوست و همکاران (۳۰)، عرب گل و همکاران (۳۱)، تورن و همکاران (۳۲)، کاک و همکاران (۳۳)، راتر و همکاران (۳۴)، موزس و همکاران (۳۵) و اوتکا (۳۶) در مطالعات مختلف، ریباکستین را دارویی مفید در درمان بیش فعالی کم توجهی کودکان و نوجوانان دانسته اند. نکات قابل توجه در این مطالعه تفاوت گروه هدف نسبت به مطالعات پیشین است. همچنین اولین مداخله درمانی در این بیماران در ایران است. اگر چه در سطح جهانی مطالعات بسیاری در زمینه های دارویی و غیر دارویی در این بیماران انجام گرفته ولی تا کنون مداخله دارویی با داروی ریباکستین در جمعیت بزرگسال مبتلا به بیش فعالی کم توجهی در سطح جهانی گزارش نشده است.

نکته قابل ذکر دیگر در مطالعه حاضر این است که بیمارانی که دچار اختلالات عمده اضطرابی و افسردگی بودند از نمونه ها حذف شدند. پس تاثیر ریباکستین بر بهبود بالینی و کلی مبتلایان به بیش فعالی کم توجهی و نیز نتایج مقیاس کانرز آنان مستقل از تاثیر آن بر کاهش علائم اضطرابی و خلقی ایشان است.

خشکی دهان به عنوان یکی از عوارض جانبی شایع در بیمارانی که از ریباکستین استفاده کرده بودند در سایر مطالعات نیز مورد اشاره قرار گرفته است (۲۷). در مورد سایر عوارض جانبی، ریباکستین در بیماران مبتلا به بیش فعالی کم توجهی مطلب خاصی مشاهده نشد. بررسی عوارض جانبی مشاهده شده و تعیین ارتباط احتمالی آنها با مصرف ریباکستین مستلزم تکرار مطالعه با حجم نمونه بیشتر است تا بتوان در مورد چنین عارضه و یا سایر عوارض جانبی احتمالی نتیجه قطعی تری ارائه نمود.

به منظور راحت تر بودن استفاده از دارو در هفته اول دارو به میزان ۴ میلی گرم و به صورت دوز واحد تجویز می شد که پس از یک هفته به ۴ میلی گرم دو بار در روز افزایش می یافت. با توجه به توصیه های انجام شده در مورد دارو بهتر است که دارو از ابتدا به صورت

قدردانی

نویسندگان این مقاله از کارکنان داروخانه بیمارستان روزبه در تهران تشکر و قدردانی می نمایند.

(مانند حوزه های شناختی، رفتاری و ...) می تواند به نوبه خود جالب توجه باشد.

بررسی پارامترهای پاراکلینیکی در بیماران بالغ مبتلا به بیش فعالی کم توجهی که از ریباکستین استفاده می نمایند ضروری است.

منابع

- 1-Waslick B, Greenhill LI. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Wiener JM, Dulcan MK (eds) Textbook of child & adolescent psychiatry. 3<sup>rd</sup> ed. Arlington Virginia:American psychiatry publishing Inc. 2004:485-500.
- 2-McGough JJ, Barkley RA. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2004;161 (11):1948-56.
- 3-Alder LA. Clinical Presentation of Adult Patients with ADHD. J Clin Psychiatry. 2004; 65 (suppl 3 ):8.
- 4-Biederman J, Spencer T: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. Biol Psychiatry 1999;46(9):1234-42.
- 5-Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Cohen RM.: High midbrain (18F) DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. Am J psychiatry 1999;156(8):1209-15.
- 6-Halperin JM, Newcorn JH, Koda VH, Pick L, McKay KE, Knott P. Noradrenergic mechanism in ADHD children with and without reading disabilities: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36(12):1688-97.
- 7-Oades RD. Attention deficit disorder with hyperactivity(ADDH):The contribution of catecholaminergic activity. Prog Neurobiol 1987;29(4):365-91.
- 8-Oades RD, Daniels R, Rascher W:Plasma neuropeptide-Y levels, monoamine metabolism, electrolyte excretion and drinking behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res 1998;80(2):177-86.
- 9-Plizska SR, McCracken JT, Maas JW: Catecholamines in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Current Perspectives. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35(3):264-72.
- 10-Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic dose of oral methylphenidate. Am J Psychiatry 1998;155(10):1325-31.
- 11-Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Ding YS, Logan J, Gatley SJ, et al. Comparison of two PET radioligands for imaging extra striatal dopamine transporter in human brain. Life Sci. 1995;57(14):PL187-91.
- 12-Zametkin AJ, Rapoport JL. The pathophysiology of attention deficit disorder with hyperactivity: A review. Adv Clin Child Psychol 1986;9:177-216.
- 13-Zametkin AJ, Rapoport JL. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: Where have we come in 50 years? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1987;26(5):676-86.
- 14-Asherson P, Clen W, Craddock B, Taylor E. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: recognition and treatment in general adult psychiatry, Br J Psychiatry. 2007;190:4-5.
- 15-Simpson D, Plosker GL. Spotlight on atomoxetine in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. CNS Drugs.2004;18(6):397-401.
- 16-Simpson D, Perry CM. Atomoxetine. Pediatr Drugs 2003;5(6):407-15.
- 17-Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, et al. Effectiveness and Tolerability of Tomoxetine in adult with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry. 1998;155(5):693-5.
- 18- Banaschewski T, Roessner V, Dittmann R, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medication in the treatment of ADHD. Eur Child Adolesc psychiatry 2004;13(suppl 1): I 102-16.
- 19-Biederman J, Faraonice SV. Attention deficit hyperactivity disorder: A worldwide concern. J Nerv Ment Dis. 2004;192(7):453-4.
- 20-Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, Dunn D, Velez-Borras J, Thomason C. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005;44(7):647-55.

- 21-Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, Duesenberg D, Emslie GJ, Quintana H, et al. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(9): 915-24.
- 22-Brown TE. Atomoxetine and Stimulants in Combination for Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Four Case Reports. *J Child Adolesc Psychopharmacology*. 2004;14(1):129-36.
- 23-Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, et al. Relapse Prevention in Pediatric with ADHD with Atomoxetine . a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(7):896-904.
- 24-Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescent with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001;108(5):E83.
- 25-Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: A prospective randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(7):776-84.
- 26 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.
- 27-Baldessarini RJ. Drug and the Treatment of Psychiatric Disorders:Depression and Anxiety Disorders. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10<sup>th</sup> ed. New York:McGraw Hill 2001:447-83.
- 28-Schüler P, Seibel K, Chevts V, Schaffler K. [Analgesic effect of the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine] [Article in German] .*Nervenarzt*. 2002; 73(2):149-54.
- 29-Versiani M, Cassano G, Perugi G, Benedetti A, Mastalli L, Nardi A, et al. Reboxetine, a selective nor epinephrine reuptake inhibitor ,is an effective and well-tolerated Treatment for panic disorder. *J Clin psychiatry*. 2002;63(1):31-7.
- 30-Tehrani Doost M, Moallemi S, Shahrivar Z. An open-label clinical trial of reboxetine in children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(2):179-84.
- 31-Arabgol F, Panaghi L, Hebrani P. Reboxetine versus methylphenidate in treatment of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(1):53-9.
- 32-Toren P, Ratner S, Weizman A, Lask M, Ben-Amitay G, Laor N. Reboxetine maintenance treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a long-term follow-up study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(6):803-12.
- 33-Cak HT, Cetin FC. Reboxetine use in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(6):803-4.
- 34-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.
- 35-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 (2) : 259-69.
- 36-Otka JE, Mercadante MT, Scahill L, Leckman JF. Reboxetine as a potentially effective treatment for attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(2):203-4.
- 37-Conners, CK. Rating scales for use in drug studies with children. *Psychopharmacology Bulletin*. 1973; 9:24-9.
- 38-Tadaeeian R. effect of social skill training on improvement of social skills & peer relationship in child with ADHD in elementary school,(In Persian). BS Dissertation in psychology. Isfahan University of medical sciences. 2008[Unpublished].
- 39-Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33 (6): 766-71.
- 40-DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(3):305-13.
- 41-Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA, (eds). *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003:290, 1092-3.

## Comparing Therapeutic Effects of Reboxetine with Placebo in Adult Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial

Riahi F\*<sup>1</sup>, Shahrivar Z<sup>2</sup>, Tehranidost M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran; <sup>2</sup>Department Child and Adolescent Psychiatry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### Abstract

**Background and Objective:** Attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in adults is accompanied with different complications such as decreased occupational and educational performance. At present, stimulant drugs are used as the first line treatment in this disorder. However, possible development of side effects and dependence on these drugs are of concern. Therefore, it was decided to evaluate the efficacy of reboxetine in the treatment of adults with attention-deficit-hyperactivity disorder.

**Subjects and Methods:** Forty adult diagnosed with ADHD without any significant psychiatric disorder were participated in a 6-weeks a double blind clinical trial with reboxetine (8 mg/d) in two divided doses. The principle measured outcome was the Conner's ADHD Rating Scale (adult version).

**Results:** Rate of response (decrease of Conner's rating scale scores) in reboxetine group were significantly greater than control group ( $p < 0/001$ ).

**Conclusion:** Reboxetine may be an effective treatment for the adult with attention-deficit/hyperactivity disorder.

*Sci Med J 2010; 9(5):483-493*

**Keywords:** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Reboxetine, Conner's ADHD Rating Scale.

Received: Feb 17, 2010

Revised: Aug 3, 2010

Accepted: Sep 28, 2010

---

\*Corresponding author email: riahi13@gmail.com