

مقایسه اثربخشی بوسپیرون و متیل فنیدیت در کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال نقص توجه / بیش‌فعالی به صورت متقاطع و دوسوکور

دکتر مهین اسلامی شهربابکی⁽¹⁾، دکتر لیا سبزواری⁽²⁾، دکتر علی اکبر حقدوست⁽³⁾، دکتر رزیتا داوری آشتیانی⁽⁴⁾

چکیده

هدف: پژوهش حاضر با هدف مقایسه اثربخشی بوسپیرون و متیل فنیدیت در درمان اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی (ADHD) انجام شد. **روش:** در یک کارآزمایی بالینی، با کاربرد طرح متقاطع و دوسوکور، 40 کودک و نوجوان 6-16 ساله مبتلا به ADHD به روش آسان انتخاب و با روش تصادفی‌سازی بلوکی در دو گروه قرار گرفتند. پژوهش دارای دو مرحله هشت‌هفته‌ای، همراه با یک هفته بدون درمان بود. به گروه یک در مرحله اول متیل فنیدیت و در مرحله دوم بوسپیرون داده شد و برای گروه دوم به صورت وارون عمل شد. دوز هر دو دارو 0/5 میلی‌گرم به‌ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در نظر گرفته شد. برای گردآوری داده‌ها پرسشنامه تشخیص اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی (ADHD-DQ)، نسخه پدر/مادر و آموزگار مقیاس درجه‌بندی ADHD (ADHD-RS) و پرسش‌نامه عوارض داروهای بوسپیرون و متیل فنیدیت به کار رفت. پس از هفته‌های دوم، چهارم، ششم و هشتم در هر مرحله، نسخه پدر/مادر و آموزگار ADHD-RS و پرسشنامه عوارض جانبی دارو تکمیل شد. داده‌ها با روش تحلیل واریانس با اندازه‌های مکرر تحلیل شد. **یافته‌ها:** در پایان هر مرحله پژوهش، نسبت به شروع درمان و طی هفته‌های مختلف آن، نمره خرده‌مقیاس‌های نقص توجه، بیش‌فعالی و تکانشگری ADHD-R تحت تأثیر هر دو دارو کاهش داشتند و بین دو دارو تفاوتی دیده نشد. تأثیر متیل فنیدیت بر کاهش نشانه‌ها زودتر از بوسپیرون ظاهر شد و با گذشت زمان، کاهش نمره‌ها بیشتر بود. عوارض جانبی متیل فنیدیت نیز بیشتر بود ($p < 0/0001$). **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد بوسپیرون در درمان ADHD با عوارض جانبی کمتر، به‌اندازه متیل فنیدیت مؤثر باشد.

کلیدواژه: اختلال نقص توجه / بیش‌فعالی؛ بوسپیرون؛ متیل فنیدیت

[دریافت مقاله: 1390/10/19؛ پذیرش مقاله: 1391/1/15]

284
284

مقدمه

و نوجوانان اسپانیایی به این اختلال مبتلا هستند (2) و البته این رقم در کشورها و فرهنگ‌های گوناگون متفاوت است. درمان با محرک‌ها³ نخستین درمان دارویی در ADHD است. 70 درصد کودکان درمان‌شده با محرک‌ها بهبود بالینی واضحی داشته‌اند؛ اگرچه مشکلاتی، مانند پرخاشگری، پردازش اطلاعات اجتماعی و خلق گرفته، به محرک‌ها کمتر پاسخ می‌دهند (3-5). بی‌خوابی، تیک، تحریک‌پذیری و

اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی¹ (ADHD) یکی از شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی کودکان و نوجوانان است که با نشانه‌های بی‌توجهی، حواس‌پرتی، بیش‌فعالی و تکانشگری مشخص می‌شود. بر پایه گزارش‌های مبتنی بر چهارمین ویراست تجدیدنظرشده راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی² (DSM-IV-TR) (1)، 6/8 درصد کودکان

(1) فوق تخصص روانپزشکی کودکان، استادیار روانپزشکی مرکز تحقیقات علوم اعصاب، گروه روانپزشکی دانشکده پزشکی مهندس افضلی‌پور، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان؛ (2) دستیار روانپزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، خیابان شهید بهشتی، چهارراه طهماسب‌آباد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورنگار: 0341-2264198 (نویسنده مسئول) E-mail: dr_sabzevari@yahoo.com؛ (3) دانشیار گروه آمار حیاتی و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان؛ (4) فوق تخصص روانپزشکی کودکان و نوجوان، دانشیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان امام حسین (ع).

1- Attention Deficit /Hyperactivity Disorder

2- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition- Text Revision

3- stimulants

پسریچه هشت ساله که به سبب رفتارهای پرخاشگرانه شدید نسبت به دیگران، اختلال سلوک⁷ (CD) و ADHD بستری شده بود و روش زمان خلوت و جداسازی از دیگر بیماران⁸ در مورد او اعمال شده بود، پس از ده روز درمان با بوسپرون، دیگر نیازی به جداسازی نداشت. هرچند اثر بوسپرون روی ADHD کم بود. یافته‌های پژوهش‌های آزمایشگاهی انجام شده در مورد دخالت سامانه سروتونینی در بروز بیش‌فعالی و بی‌توجهی و نیز تأثیر محرک‌ها بر سامانه سروتونینی مغز، بیانگر آن است که داروهای سروتونریک ممکن است باعث کاهش نشانه‌های ADHD شوند (20-24). با توجه به مطالب بیان شده پژوهش حاضر با هدف مقایسه اثربخشی بوسپرون با متیل‌فنیدیت در درمان ADHD در یک طرح تصادفی، دوسوکور و متقاطع⁹ انجام شد.

روش

در پژوهش حاضر که با کد IRCT201104116168N1 در سامانه کارآزمایی بالینی ایران ثبت شده است، 44 کودک و نوجوان 6-16 ساله مبتلا به ADHD مراجعه کننده به درمانگاه روانپزشکی بیمارستان شهید بهشتی و کلینیک تخصصی بعثت شهر کرمان بررسی شدند. تمام آزمودنی‌ها بر اساس مصاحبه بالینی دقیق با کودک/نوجوان و هم‌چنین با پدر/مادر او، توسط روانپزشک کودک و نوجوان، مطابق معیارهای DSM-IV-TR به ADHD مبتلا بودند. پیش از شروع پژوهش برای پدر/مادر و آموزگار کودک توضیح لازم بیان و از پدر/مادر رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. اطلاعات جمعیت‌شناختی کودک/نوجوان نیز ثبت شد.

معیارهای ورود به پژوهش، افزون بر سن (6-16 سال) و تشخیص ADHD توسط روانپزشک، عبارت بود از: نمره دست‌کم 20 در نسخه پدر/مادر و آموزگار مقیاس درجه‌بندی ADHD (ADHD-RS)¹⁰ (25)، مصرف نکردن داروهای مؤثر بر روان به مدت دست‌کم دو هفته پیش از پژوهش، نداشتن اختلالات روانپزشکی عمده هم‌زمان به جز اختلال نافرمانی مقابله‌ای¹¹ (ODD) و اختلال سلوک (CD)،

بی‌اشتهایی از عوارض جانبی محرک‌هاست که باعث محدودیت مصرف آن‌ها می‌شود. هم‌چنین خطر جدی سوء‌مصرف و وابستگی دارویی به محرک‌ها وجود دارد. بنابراین، پیدا کردن داروهای جانشین محرک‌ها و یا داروهای مؤثر همراه در درمان کامل‌تر این اختلال ضرورت دارد (6).

بوسپرون¹ یک داروی ضد اضطرابی است که آگونیست نسبی گیرنده‌های سروتونینی نوع 5-HT_{1A} گیرنده‌های پیش‌سیناپسی² دوپامینی D₂، D₃ و D₄ و آلفا یک آدرنریک است (3، 7، 8). بنابراین، بوسپرون، همانند برخی آثار محرک‌ها و ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، روی سیستم‌های مونوآمینریک گوناگون، آثار متفاوتی دارد. این تأثیرات به احتمال زیاد اثربخشی بوسپرون بر بی‌توجهی، بیش‌فعالی، تکانشگری و مشکلات رفتاری همراه با ADHD را -که محرک‌ها تأثیر زیادی روی آن‌ها ندارند- توجیه می‌کند (3، 4). با توجه به عوارض قابل چشم‌پوشی بوسپرون، افزون بر درمان اختلال‌های اضطرابی کودکان و نوجوانان، در درمان ADHD، اوتیسم و رفتارهای پرخاشگرانه و تکانشگری به دلایلی غیر از ADHD نیز به کار می‌رود (4).

اداره غذا و دارو³ (FDA) در سال 1986 مصرف بوسپرون برای اختلال اضطراب منتشر⁴ (GAD) را تأیید کرد (10). در مورد اثربخشی بوسپرون بر درمان دیگر اختلالات پژوهش‌های کمی انجام شده است. بنابراین، انجام پژوهش‌های جدید بر روی دیگر مصارف بوسپرون، از جمله تأثیر آن در درمان ADHD، ضرورت دارد (10-13).

در یک پژوهش تصادفی شده دوسوکور (14)، اثربخشی بوسپرون بر ADHD با متیل‌فنیدیت⁵ مقایسه شد؛ اثر متیل‌فنیدیت بر بی‌توجهی برتری داشت، ولی عوارض جانبی بوسپرون خفیف‌تر بود. در پژوهش دیگری (15)، اثربخشی بوسپرون در درمان ADHD با دارونما⁶ مقایسه شد. یافته‌ها نشان داد 9 نفر از 10 آزمودنی بهبود یافتند. دوره پی‌گیری چهار هفته‌ای از محدودیت‌های این پژوهش بود. یافته‌های یک پژوهش تک‌آزمودنی با برنامه سه هفته درمان با بوسپرون/یک هفته فاصله/سه هفته درمان با دارونما نشان داد بوسپرون در کاهش بیش‌فعالی و افزایش تکمیل وظایف عملکردی در مدرسه مفید است و عارضه جانبی ندارد (16). دسته‌ای دیگر از پژوهش‌ها (17، 18) اثربخشی بوسپرون را بر کاهش پرخاشگری در حیوانات و انسان، به‌ویژه کودکان مبتلا به اوتیسم، نشان داده‌اند. در یک گزارش موردی (19)، یک

1- buspirone 2- Presynaptic receptors
3- Food and Drug Administration
4- Generalized Anxiety Disorder
5- methylphenidate 6- placebo
7- conduct disorder 8- time out and isolation
9- cross over
10- Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale
11- Oppositional Defiant Disorder

نداشتن عقب‌ماندگی ذهنی¹ ($IQ \leq 70$) و نداشتن بیماری جسمی عمده، به‌ویژه تشنج. همکاری نکردن آموزگار کودک / نوجوان نیز معیار خروج از پژوهش بود.

در طول انجام پژوهش، آزمودنی‌ها می‌توانستند به هر دلیلی پژوهش را ترک کنند. هم‌چنین در صورت بروز هر گونه عارضه که بیمار نمی‌توانست تحمل کند، می‌توانست با دستیار روانپزشکی در هر زمانی از شبانه‌روز به‌صورت تلفنی تماس بگیرد. در این حالت، در صورت لزوم داروی بیمار قطع یا تعویض و فرد از پژوهش خارج می‌شد. بدین ترتیب، چهار آزمودنی به‌دلیل تحمل نکردن عوارض دارویی (سه مورد) مربوط به مصرف متیل فنیدیت و یک مورد مربوط به مصرف بوسپرون) از ادامه پژوهش انصراف دادند.

آزمودنی‌ها با روش آسان² انتخاب و با استفاده از روش تصادفی‌سازی بلوکی³ در دو گروه جایگزین شدند. پژوهش حاضر دارای دو مرحله همراه با دوره پاک‌سازی⁴ (بدون درمان) بود که هر مرحله هشت هفته طول کشید. در حد اطلاعات به‌دست آمده، در مورد مدت درمان ADHD با بوسپرون یافته پژوهشی وجود نداشت. اما از آنجا که استفاده طولانی‌مدت از بوسپرون برای اختلالات روانپزشکی کودک و نوجوان، از جمله اختلالات اضطرابی، در پژوهش‌های پیشین ایمن گزارش شده و از سوی دیگر توصیه شده است در صورت نگرفتن پاسخ، مصرف دارو پس از هشت هفته قطع شود (20)، هر مرحله درمانی، هشت هفته در نظر گرفته شد.

در مرحله نخست، به گروه یک بوسپرون و به گروه دو متیل فنیدیت داده شد. جهت دوسوکوربودن پژوهش، افراد به‌طور تصادفی توسط پژوهشگر به دو گروه A و B تقسیم شدند و با دریافت چنین کدی برای دریافت دارو ارجاع شدند. داروهای متیل فنیدیت ساخت سوئیس و بوسپرون هگزال که از نظر ظاهر مشابه بودند، در قوطی‌های از پیش آماده‌شده بر اساس کد A و B به بیماران داده شد. فرد توزیع‌کننده دارو، تحلیل‌گر آماری و بیمار، هیچ‌یک از نوع دارو آگاه نبودند. داروها در هر دو مرحله با میزان یک‌چهارم قرص، صبح و عصر، با دوز ثابت⁵ شروع و هر چهار روز، یک‌چهارم به مقدار داروی صبح و عصر اضافه شد تا میزانی که تأثیر بالینی آن بر پایه ADHD-RS دیده شود. بیشینه دوز مصرفی 0/5 میلی‌گرم به‌ازاء هر کیلوگرم وزن بدن بود. گفتنی است دوز مصرفی متیل فنیدیت و بوسپرون به ترتیب 1-0/3 و

0/5 میلی‌گرم به‌ازاء هر کیلوگرم وزن بدن است که برای حفظ کورسازی و جورسازی دو گروه، در هر دو گروه دوز 0/5 میلی‌گرم به‌ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در نظر گرفته شد و افزایش دوز بیش از آن صورت نگرفت. پس از هفته‌های دوم، چهارم، ششم و هشتم پس از تجویز دارو، نسخه پدر/مادر و آموزگار ADHD-RS و اطلاعات مربوط به عوارض جانبی دارو تکمیل شد.

پس از یک دوره بدون درمان جای گروه‌ها تغییر کرد. در این دوره، هیچ‌یک از بیماران دارو دریافت نمی‌کردند، اما پی‌گیری می‌شدند و در صورت نیاز به اقدام اورژانس به مشکل آنان رسیدگی می‌شد. پس از جابه‌جایی گروه‌ها، گروه دریافت‌کننده داروی A، به‌مدت هشت هفته داروی B و گروه دریافت‌کننده داروی B به‌مدت هشت هفته داروی A را دریافت کردند. در این مرحله نیز پس از هفته‌های دوم، چهارم، ششم و هشتم پس از تجویز دارو، نسخه پدر/مادر و آموزگار ADHD-RS و پرسشنامه عوارض جانبی دارو تکمیل شد.

برای گردآوری داده‌ها، افزون بر داده‌های جمعیت‌شناختی، ابزارهای زیر به کار رفت:

نسخه پدر/مادر و آموزگار مقیاس درجه‌بندی ADHD (ADHD-RS) (25) 14 گویه دارد و روی مقیاس لیکرت چهاردرجه‌ای، از هرگز (صفر) تا خیلی زیاد (سه) پاسخ داده می‌شود. ADHD-RS دو خرده‌مقیاس دارد: نشانه‌های بیش‌فعالی/تکانشگری (هشت گویه) و اختلال توجه (شش گویه). در پژوهش حاضر از این ابزار برای به‌دست آوردن معیار ورود به پژوهش (نمره دست کم 20) و ارزیابی شدت نشانه‌ها و پاسخ به درمان در هر ویزیت استفاده شد. پایایی و روایی ADHD-RS در مقایسه با DSM-IV-TR و سایر مقیاس‌های ارزیابی ADHD تأیید شده است (25، 26، 27). آلفای کرونباخ⁶ نسخه پدر و مادر و آموزگار به ترتیب 0/98 و 0/99 و پایایی بین‌ارزیابان⁷ کل و دو خرده‌مقیاس بیش‌فعالی/تکانشگری و اختلال توجه به ترتیب 0/97، 0/96 و 0/95 گزارش شده است (27). شروع اثر دارو در هر یک از حیطه‌های بیش‌فعالی/تکانشگری و اختلال توجه به‌صورت 25 درصد کاهش نمره در آن حیطه تعریف شد.

1- intellectual disability 2- conventional
3- blocked randomization 4- washout period
5- fixed dose 6- Cronbach α
7- interrator reliability

12 (60 درصد) مورد بود. میان دو گروه از نظر سن، جنسیت و تحصیلات تفاوتی دیده نشد.

بر پایه معیارهای DSM-IV-TR (نمره ADHD-RS)، میانگین (\pm انحراف معیار) نمره اختلال توجه و بیش‌فعالی/ تکانشگری به ترتیب $6/6 \pm 2/2$ و $6/4 \pm 2/2$ بود. به ترتیب، 15، 20 و 65 درصد تشخیص‌های ADHD از نوع بیش‌فعال، نقص توجه و مختلط بود.

یافته‌های به‌دست‌آمده از دو نسخه پدر/ مادر و آموزگار ADHD-RS نشان داد در دو زمینه بیش‌فعالی و نقص توجه تفاوتی میان دو نمره وجود نداشت (شکل‌های 1 و 2)، ولی در حیطه تکانشگری در مرحله نخست، پدر/ مادر نسبت به آموزگار نمره بیشتری به کودک داده بودند ($p=0/03$) (شکل 3).

یافته‌ها نشان داد بوسپیرون بیش از متیل‌فنیدیت بیش‌فعالی را کاهش داد، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. هم‌چنین در مورد اثر هر دو دارو در هر سه حیطه بیش‌فعالی، نقص توجه و تکانشگری در مرحله نخست و دوم تفاوتی دیده نشد. به بیان دیگر تداخل میان مرحله و نوع دارو معنی‌دار نبود. در هیچ‌یک از سه حیطه بررسی‌شده، در گروه بوسپیرون و متیل‌فنیدیت در هفته‌های مشابه پس از درمان، تفاوتی دیده نشد. در انتهای مرحله دوم، بیش‌فعالی ($p<0/0001$) و نقص توجه ($p=0/04$) کمتر از مرحله نخست بود و با گذشت زمان میزان هر دو نشانه، در هر دو گروه، کاهش می‌یافت ($p<0/0001$). در پایان هر دو مرحله پژوهش، تکانشگری در گروه مصرف‌کننده بوسپیرون کمتر از گروه مصرف‌کننده متیل‌فنیدیت بود، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. نمره تکانشگری برخلاف بیش‌فعالی و نقص توجه در دو مرحله پژوهش تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد ($p=0/89$)، اما با گذشت زمان، در هفته‌های مختلف شدت تکانشگری در هر دو گروه کاهش می‌یافت ($p<0/0001$)؛ (شکل‌های 3 و 4).

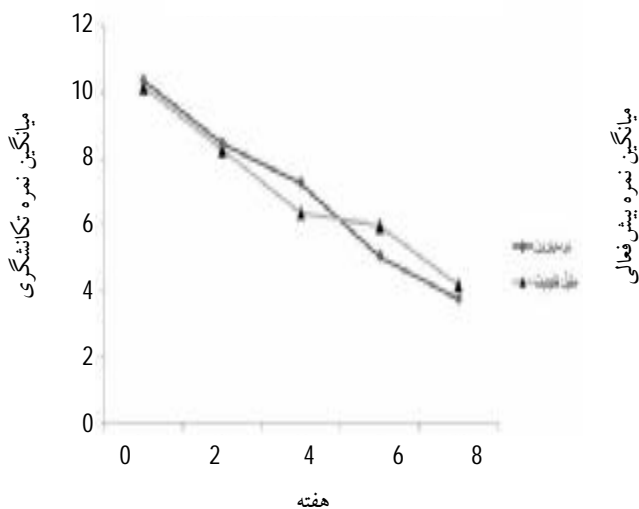
پرسش‌نامه تشخیص اختلال نقص توجه/ بیش‌فعالی¹ (ADHD-DQ) (28) برای تشخیص‌گذاری و پُر کردن معیار تشخیصی و تعیین نوع ADHD بر اساس معیارهای DSM-IV طراحی شده است. وجود شش گویه از نُه گویه برای تشخیص هر خرده‌مقیاس (نقص توجه و بیش‌فعالی/ تکانشگری) لازم است. نوع ترکیبی نیز بر پایه این پرسش‌نامه قابل تشخیص است. هم‌چنین لازم است شروع بعضی نشانه‌ها پیش از هفت سالگی بوده و فرد دست‌کم در دو حوزه زندگی (مانند مدرسه، خانه و دیگر موقعیت‌های اجتماعی) دچار اختلال چشم‌گیر باشد. روایی هم‌زمان² ADHD-DQ با نسخه چهارم برنامه مصاحبه تشخیصی کامپیوتری برای بچه‌ها³ (C-DISC-IV) 0/79 و ثبات درونی⁴ آن 0/93 گزارش شده است (28).

پرسش‌نامه عوارض داروهای بوسپیرون و متیل‌فنیدیت (14): این عوارض در جدول 1 فهرست شده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها با کمک نرم‌افزار SPSS-17⁵ و با روش تحلیل واریانس با اندازه‌های مکرر⁶ انجام شد. در تجزیه و تحلیل آماری، مقایسه‌ها به صورت درون‌گروهی انجام و هر فرد کنترل خود در نظر گرفته شد.

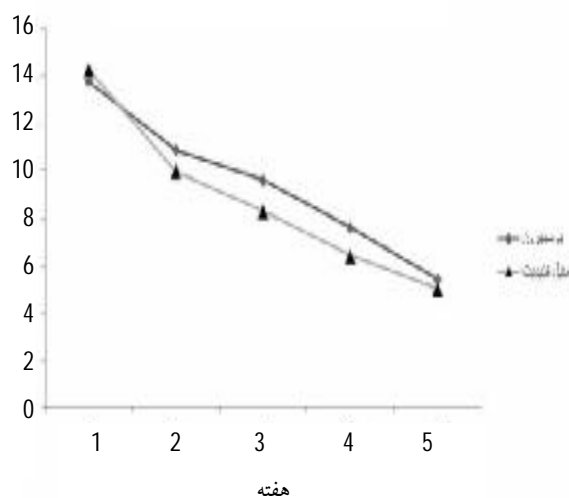
یافته‌ها

از 40 آزمودنی که پژوهش را به پایان رساندند، هفت نفر (17/5 درصد) دختر و بقیه پسر بودند. میانگین (\pm انحراف معیار) سن آزمودنی‌ها $8/86 \pm 2/01$ بود. میانگین (\pm انحراف معیار) سنی در دو گروه یک (مرحله نخست: بوسپیرون/ مرحله دوم: متیل‌فنیدیت) و دو (مرحله نخست: متیل‌فنیدیت/ مرحله دوم: بوسپیرون) به ترتیب $8/57 \pm 1/07$ و $9/15 \pm 0/90$ بود. تحصیلات آزمودنی‌ها از کلاس اول دبستان تا دوم راهنمایی متغیر بود. تعداد (و درصد) دختران در گروه یک و دو به ترتیب شش (30 درصد) و یک (5 درصد) نفر و تعداد و درصد پسران در گروه یک و دو به ترتیب 14 (70 درصد) و 19 (95 درصد) نفر بود. تعداد (و درصد) سه نوع اختلال بیش‌فعالی، نقص توجه و مختلط در گروه یک به ترتیب چهار (20 درصد)، دو (10 درصد) و 14 (70 درصد) و در گروه دو به ترتیب دو (10 درصد)، شش (30 درصد) و

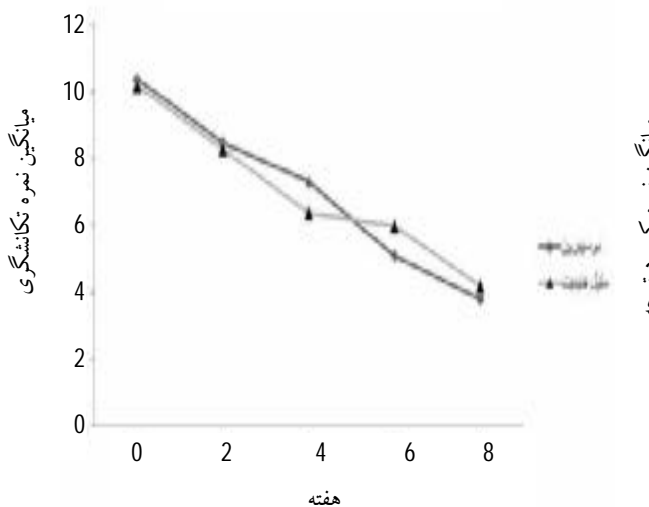
- 1- Attention Deficit Hyperactivity Disorder Diagnosis Questionnaire
- 2- Concurrent validity
- 3- Computerized Diagnostic Interview Schedule for Children IV
- 4- internal consistency
- 5- Statistical Package for the Social Science-version 17
- 6- repeated measurement analysis of variance



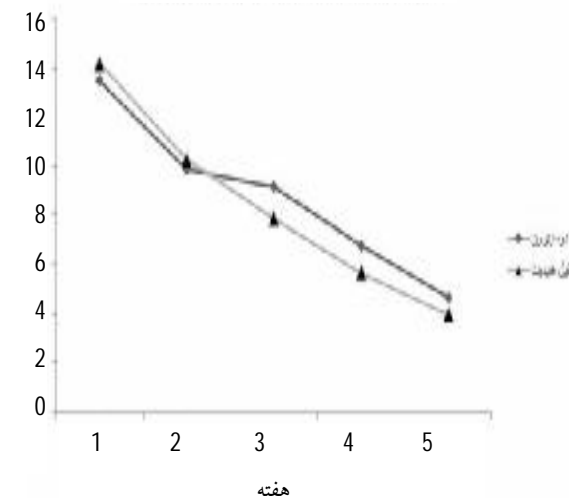
شکل 3- مقایسه نمره تکانشگری تحت تأثیر بوسپیرون و متیل فنیدیت در نسخه پدر/ مادر (مرحله یک)



شکل 1- مقایسه نمره بیش‌فعالی تحت تأثیر بوسپیرون و متیل فنیدیت در نسخه پدر/ مادر (مرحله یک)



شکل 4- مقایسه نمره تکانشگری تحت تأثیر بوسپیرون و متیل فنیدیت در نسخه پدر/ مادر (مرحله دو)



شکل 2- مقایسه نمره نقص توجه تحت تأثیر بوسپیرون و متیل فنیدیت در نسخه پدر/ مادر (مرحله یک)

در مورد عوارض دارویی (جدول 1) در بررسی از تمامی آزمودنی‌ها در دو مرحله پژوهش، بیشترین عوارض مربوط به بوسپیرون عبارت بود از افزایش وزن (31 مورد) و تهوع و رنگ پریدگی (19 مورد)، بیشترین عوارض مربوط به متیل فنیدیت نیز عبارت بود از بی‌اشتهایی (105 مورد)،

با در نظر گرفتن کاهش 25 درصدی نمره در هر حیطه به‌عنوان شروع اثر دارو، اثر هر دو دارو در مورد نقص توجه از هفته دوم و در حیطه‌های بیش‌فعالی و تکانشگری اثر متیل فنیدیت از هفته دوم و اثر بوسپیرون از هفته چهارم ظاهر شد.

جدول 1- فراوانی عوارض دارویی در دو مرحله پژوهش

عارضه	متیل فنیدیت		بوسپیرون		عارضه	متیل فنیدیت		بوسپیرون	
	مرحله 1	مرحله 2	مرحله 1	مرحله 2		مرحله 1	مرحله 2	مرحله 1	مرحله 2
بی‌اشتهایی	18	16	6	2	اشکال در خواب	14	7	6	1
افزایش وزن	10	4	11	11	تحریک پذیری	9	6	4	2
خشکی دهان	12	5	5	1	بی‌قراری	5	2	1	1
استفراغ	2	1	2	0	بثورات پوستی	1	1	0	0
ناپایداری هیجانی	11	5	1	0	تیک	2	3	1	0
غمگینی و ملال	11	9	4	1	سرگیجه	1	4	1	0
سردرد	13	8	9	4	مهاریکسیختگی	7	2	1	2
آبریزش از دهان	2	0	0	1	خستگی روزانه	10	8	6	0
آکنه	0	0	0	0	چسبندگی	5	1	4	0
تهوع	13	6	9	7	پارستزی	1	0	1	0
احساس سبکی سر	2	1	1	1	زودرنجی	16	10	6	1
عصبانیت	8	2	3	2	تپش قلب	18	18	8	2
پرخاشگری	9	2	4	1	افزایش فشار خون	17	15	3	3
اسهال	1	0	1	0	دندان قروچه	10	8	1	2
تعریق	5	3	2	2	رنگ پریدگی	16	12	8	0
کاهش وزن	16	15	6	2	اثر برگشتی ¹	15	13	2	1
دل درد	12	12	6	1	احساس ترس و اضطراب	7	0	4	0
محدود شدن هیجان‌ها	13	8	4	1	سایر مشکلات رفتاری	7	2	3	1

1- rebound effect

دیگر پژوهش‌ها (4، 7) که بوسپیرون را بر هر سه حیطه ADHD مؤثر گزارش کردند، هم‌سو است. هم‌چنین پژوهش‌های پیشین اثربخشی بوسپیرون را بر بیش‌فعالی و پرخاشگری نیز نشان داده‌اند (14). اما ممکن است یافته‌های پژوهش تحت تأثیر شرایط بیماران باشد. برای مثال، برخی پژوهش‌ها (22-24) نشان داده‌اند تجویز بوسپیرون بر روی علائم ADHD مؤثر نیست، که دلیل آن ممکن است انتخاب بیماران مبتلا به ADHD شدید باشد که پیش از این به متیل فنیدیت جواب نداده بودند. هم‌چنین در پژوهش دیگری (14)، برخلاف یافته پژوهش حاضر، متیل فنیدیت در درمان نقص توجه بر پایه نسخه آموزگار ADHD-RS بر بوسپیرون ارجح بود. این تفاوت در یافته‌ها ممکن است به دلیل مدت کوتاه‌تر پژوهش، حجم نمونه کمتر و متقاطع نبودن طرح پژوهش باشد.

یافته مهم دیگری که باید به آن توجه شود، این بود که با وجود گذشت زمان و در ویزیت‌های بعدی هر دو دارو باعث بهبود بیشتری شدند، اما تفاوت معنی‌داری در هیچ‌یک از

تساکی‌کاردی (82 مورد) و رنگ‌پریدگی (80 مورد). متیل فنیدیت به‌طور معنی‌داری عوارض بیشتری نسبت به بوسپیرون داشت ($p < 0/0001$). از نظر عوارض دارویی میان دو مرحله پژوهش تفاوتی دیده نشد، اما میان هفته‌های مختلف یک مرحله از نظر بروز عوارض دارویی تفاوت وجود داشت ($p < 0/0001$)، بدین صورت که هرچه بیشتر از شروع یک مرحله می‌گذشت، عوارض کمتری دیده می‌شد.

بحث

بر پایه یافته‌های پژوهش حاضر که با بهره‌گیری از کارآزمایی بالینی دوسوکور متقاطع انجام شد، بوسپیرون مانند متیل فنیدیت باعث بهبود محسوس علائم ADHD شد و در هیچ‌یک از سه حیطه بیش‌فعالی، نقص توجه و تکانشگری تفاوتی میان اثربخشی دو دارو دیده نشد. این موضوع در مقایسه نسخه‌های آموزگار و پدر/مادر در هر سه حیطه به‌وضوح دیده شد و یافته‌های هر دو مرحله پژوهش این موضوع را تأیید کرد. یافته‌های پژوهش حاضر با یافته‌های

با توجه به اثربخشی بوسپیرون بر ADHD و نیمرخ مطلوب عوارض جانبی آن، به نظر می‌رسد می‌توان از بوسپیرون در درمان برخی موارد ADHD، به‌ویژه ADHD از نوع تحریک‌پذیر و تکانشگر، به‌عنوان جایگزین مناسبی برای محرک‌ها، استفاده کرد.

سپاسگزاری

از تمام کودکان و نوجوانان، و پدران، مادران و آموزگاران آن‌ها که ما را در اجراء پژوهش حاضر صادقانه همراهی کردند، صمیمانه قدردانی می‌شود. همچنین از خانم افسانه جمشیدی، برای هماهنگی با پدر و مادرها و آماده کردن پرسشنامه‌ها، و از مسئولان مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان، برای پشتیبانی مالی، صمیمانه تشکر می‌کنیم.

[این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دستیاری روانپزشکی نویسنده دوم در سال 1389 است].
[بنا به اظهار نویسنده مسئول مقاله، تعارض منافع وجود نداشته است].

منابع

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4thed, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. López FC, Peiró S, Ridao M, Gimeno GS, Málaras RG, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*. 2012; 12: 168.
3. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky, M. Efficacy of Methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*. 2000; 30(3):245-55.
4. Niederhofer H. An open trial of Buspirone in the treatment of ADD. *Hum Psychopharmacol*. 2003; 18(6): 489-92.
5. Zuideveld KP, Rusiç-Pavletić J, Maas HJ, Peletier LA, Van der Graaf PH, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of Buspirone and its metabolite 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 303(3):1130-7.
6. Pierce K. Treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Pediatr Ann*. 2011; 40(11):556-62.

هفته‌های مشابه بین اثر دو دارو در حیطه‌های مختلف وجود نداشت و اثر متیل فنیدیت بر بیش‌فعالی و تکانشگری زودتر از بوسپیرون ظاهر شد. این در حالی است که پژوهش اسلامی شهربابکی و همکاران (14) در حیطه بی‌توجهی متیل فنیدیت را بر بوسپیرون ارجح گزارش کرد. احتمال دارد این یافته با متقاطع بودن طرح پژوهش حاضر و حجم نمونه بیشتر مرتبط باشد.

از نقاط قوت پژوهش حاضر نسبت به پژوهش اسلامی شهربابکی و همکاران (14) می‌توان به دوره طولانی‌تر، متقاطع بودن طرح پژوهش و حجم نمونه بیشتر اشاره کرد. هم‌چنین با در نظر گرفتن دوره بدون درمان، در عمل هر فرد شاهد خود در نظر گرفته شد. در پژوهش حاضر، میان دو مرحله در هیچ‌یک از زمینه‌ها تفاوت وجود نداشت.

تأخیر در بروز اثر بوسپیرون نسبت به متیل فنیدیت، با توجه به سازوکار عمل بوسپیرون و تأخیر دو تا سه هفته‌ای در بروز اثر آن توجیه‌پذیر است.

هر دو دارو عوارضی داشتند، اما بوسپیرون به‌طور مشخص کم‌عارضه‌تر از متیل فنیدیت بود. نکته قابل توجه در مورد عوارض دارویی، کاهش عوارض هر دو دارو، با گذشت زمان در هر دو مرحله بود. این یافته ممکن است نشان‌دهنده ایجاد مقاومت به عوارض این دو دارو و بهبود نسبی آن‌ها با گذشت زمان باشد. هم‌چنین برخلاف پژوهش‌های پیشین (20-3، 31-29) و هم‌سو با پژوهش اسلامی شهربابکی و همکاران (14) رنگ‌پریدگی از عوارض متیل فنیدیت بود.

با توجه به این موارد، پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آتی با مدت زمان طولانی‌تر و به‌صورت چندمرکزی انجام گیرد و اثر اختلالات همراه، به‌ویژه اختلالات اضطرابی، نیز بررسی شود، زیرا تأثیر بوسپیرون بر درمان اختلالات اضطرابی کودکان و بزرگسالان تأیید شده است (15). هم‌چنین توصیه می‌شود از پرسشنامه‌های سنجش عملکرد نیز بهره برده شود.

محدودیت‌های پژوهش حاضر شامل عدم تحمل دارویی برخی از آزمودنی‌ها و در نتیجه، ریزش حجم نمونه بود که البته با انتخاب حجم نمونه بزرگ‌تر از ابتدا، مشکلی از این نظر به‌وجود نیامد. زمان اجراء پژوهش حاضر دو هفته پس از بازگشایی مدارس بود که از نظر شناخت آموزگار از دانش‌آموز مهم است. هم‌چنین استفاده نکردن از مصاحبه‌های ساختاریافته برای تشخیص ADHD و اختلالات همراه با آن و تنها اعتماد به قضاوت بالینی روانپزشک برای تشخیص از دیگر محدودیت‌های پژوهش حاضر بود. با توجه به این محدودیت‌ها، یافته‌های پژوهش حاضر قابل تعمیم به جامعه نیست.

7. Gross MD. Buspirone in ADHD with ODD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995; 34(10):1260.
8. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D. et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006; 354(12):1243-52.
9. Malhorta S, Santosh PJ. An open clinical trial of Buspirone in children with ADHD. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998; 37(4):364-71.
10. Apter JT, Allen LA. Buspirone: Future directions. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19(1):86-93.
11. Edwards DJ, Chugani DC, Chugani HT, Chehab J, Malian M, Aranda JV. Pharmacokinetics of Buspirone in autistic children. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46(5):508-14.
12. Phillips KA, Albertini RS, Siniscalchi JM, Khan A, Robinson M. Effectiveness of pharmacotherapy for body dysmorphic disorder: A chart-review study. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(9):721-7.
13. Dunne JE. Buspirone in ODD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999; 38(8): 942.
14. Eslamishahr Babaki M, Davari Ashtiani R, Razjooyan K, Amini H. Comparing the Effects of Buspirone and Methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Iran J Psychiatry Clin Psychol*. 2009; 15(3):223-30. [In Persian]
15. Simeon JG, Knott VJ, Dubois C. Buspirone. In Martin A, Volkmar FR, editors. *Lewis's child and adolescent psychiatry: A comprehensive textbook*. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 782-9.
16. MC Cormick LH. Treatment with Buspirone in a patient with autism. *Arch Fam Med*. 1997; 6(4):368-70.
17. Oliver B, Mos J, van der Heyden J, Hartog J. Serotonergic modulation of social interactions in isolated male mice. *J Clin Psychopharmacol*. 1989; 9(2):154-6.
18. Realmuto GM, August GJ, Garfinkel BD. Clinical effect of Buspirone in autistic children. *J Clin Psychopharmacol*. 1989; 9(2):122-5.
19. Connor DF, Steingard RJ. A clinical approach to the pharmacotherapy of aggression in children and adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 1996; 20(794):290-307.
20. Coelho L, Chaves E, Vasconcelos S, Fonteles M, De Sousa F, Viana G. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: Neurobiological aspects, diagnosis and therapeutic approach. *Acta Med Port*. 2010; 23(4):689-96. [In Portuguese]
21. Laurence L, Greenhill MD, Lily I, Hechtman MD. Attention-deficit/ hyperactivity disorder. In: Sadock K, Sadock VA, Ruiz P, editors. *Comprehensive text book of psychiatry*. 9th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 3563-72.
22. Quiason N, Ward D, Kitchen D. Buspirone for aggression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991; 30(6):1026.
23. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*. 1999; 283(5400):397-401.
24. Kuczenski R, Segal DS. Effects of Methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: Comparison with Amphetamine. *J Neurochem*. 1997; 68(5):2032-7.
25. Dupaul, GP. Parent and teacher ratings of ADHD symptoms: Psychometric properties in a community based sample. *J Clin Child Psychol*. 1991; 20:245-53.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
27. Zhang S, Faries DE, Vowles M, Michelson D. ADHD Rating Scale IV: Psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2005; 14(4):186-201.
28. Wolraich ML, Lambert W, Doffing MA, Bickman L, Simmons T, Worley K. Psychometric properties of the ADHD diagnostic parent rating scale in a referred population. *J Pediatr Psychol*. 2003; 28(8):559-68.
29. Neppe VM, Young Z. Buspirone as a new treatment for attention deficit disorder and aggression in children and adolescents. *Aust J Psychopharmacol*. 2003; 10:47-56.
30. Gatley SJ, Pan D, Chen R, Chaturvedi G, Ding YS. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin. *Life Sci*. 1996; 58(12):231-9.
31. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention deficit/ hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 1999; 340(10):780-8.

Original Article

A Randomized Double Blind Crossover Study on the Effectiveness of Buspirone and Methylphenidate in Treatment of Attention Deficit /Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents

Abstract

Objectives: In this study the efficacy of buspirone was compared with methylphenidate in children and adolescent with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). **Methods:** In this randomized double blind clinical trial with crossover design, 40 children and adolescents (6-16 years old) with the diagnosis of ADHD were studied. The samples were selected by conventional method and categorized by blocked randomization into buspirone and methylphenidate groups. This study has two 8-week phases with one week wash-out period. Both medications were prescribed with the dose of 0.5 mg/kg/day. Effectiveness was evaluated using teacher and parents forms of ADHD Rating Scale (ADHD-RS) for both groups. Questionnaires were completed in baseline and every two weeks during the eight-week phase. Medication side effect profile was evaluated. Data were analyzed by repeated measurement ANOVA. **Results:** At the end of each phase, the scores of attention deficit, hyperactivity and impulsivity had significant decrease in comparison with baseline and previous weeks of study for both drugs and no significant difference was detected between groups. The positive effect of methylphenidate in decreasing the symptoms was detected earlier than buspirone. **Conclusion:** Buspirone seems to be as effective as methylphenidate in treating ADHD with less side effects.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder; buspirone; methylphenidate; hyperkinetic syndrome

[Received: 9 January 2012; Accepted: 3 April 2012]

Mahin Eslami Shahrabaki^a, Laya Sabzevari^{*}, Aliakbar Haghdost^a, Rozita Davari Ashtiani^b

*** Corresponding author: Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran , IR.**

Fax: +98341-2264198

E-mail: dr_sabzevari@yahoo.com

^a Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran; ^b Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

292
292