

مقایسه اثر بخشی ریتالین و استیمیدیت در درمان اختلال بیش فعالی - کم توجهی

در کودکان ۱۲ - ۶ ساله

دکتر حسین فاکر^۱، دکتر زینتا داوری آشتیانی^۲، دکتر فریبا عربگل^۳، سپیده راجزی^۳، طاهره حیدریان^۳، دکتر فاطمه عساریان^۴

فصلنامه علوم مغز و اعصاب ایران، سال هفتم، شماره ۲۴، زمستان ۱۳۸۷، ۲۹۷-۳۰۳

چکیده

زمینه و هدف: تعیین اثر بخشی ریتالین و استیمیدیت در درمان اختلال بیش فعالی - کم توجهی در کودکان ۱۲ - ۶ ساله و همچنین مقایسه اثرات درمانی این دو با هم و بررسی اجمالی عوارض جانبی این دو دارو است. **روش بررسی:** بر اساس یک کارآزمایی بالینی دو سو کور ۴۲ کودک بیش فعال - کم توجه ۶ تا ۱۲ ساله بامیانگین سنی ۸ سال که با بررسی تشخیصی توسط دو فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان و پرسشنامه بیش فعالی - کم توجهی DSM-IV-TR تشخیص این اختلال را گرفته بودند به صورت تصادفی وارد تحقیق شدند. علائم بیماری در هفته ۰ و ۳ و ۵ توسط ADHD Rating Scale بررسی می شد و افرادی که قبل از درمان (هفته ۰) عددی بیش از نقطه برش ۲۰ داشتند و همچنین بیماری روانپزشکی عمده دیگری در خودشان و افراد درجه اول و دوم خانواده شان نبود در این مطالعه وارد می شدند. همچنین عوارض دارو توسط پرسشنامه عوارض جانبی کوچر در هر سه نوبت چک می شد. هر دو دارو به مقدار 1mg/kg تجویز و در طی سه هفته اول تثبیت شد. ۱۰ نفر از افراد تحت مطالعه بیرون رفتند که از نظر تعدادشان تفاوت معنی داری بین دو گروه نبود. داده ها با استفاده از آمار توصیفی شامل فراوانی و درصد، میانگین و انحراف معیار و آمار تحلیلی آزمون ANOVA با اندازه های تکراری، Covariance و آزمون دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: اثربخشی داروهای ریتالین و استیمیدیت در مورد اختلال بیش فعالی - کم توجهی در کودکان دیده شد، از نظر والدین و معلمان اثر بخشی دو دارو مشابه ($p < 0.05$) است. همچنین در یک نگاه اجمالی عوارض جانبی استیمیدیت بیشتر از ریتالین است هر چند تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

نتیجه گیری: با توجه به اینکه هر دو دارو اثرات درمانی قابل ملاحظه ای داشتند بنظر می آید می توان داروی استیمیدیت را نیز به عنوان یک داروی مناسب جهت درمان اختلال بیش فعالی - کم توجهی در نظر گرفت هر چند برای بررسی عوارض این دارو و مقایسه با ریتالین باید تحقیقات بعدی صورت گیرد.

واژگان کلیدی: ریتالین، استیمیدیت، اختلال کم توجهی - بیش فعالی، کودکان

^۱ استادیار، دانشگاه علوم پزشکی قم (روانپزشک کودک و نوجوان)
^۲ استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (روانپزشک کودک و نوجوان)
^۳ روانشناس بالینی
^۴ استادیار، دانشگاه علوم پزشکی کاشان (روانپزشک کودک و نوجوان)

سابقه و هدف

اختلال نقص توجه بیش فعالی (ADHD) شایعترین اختلال روانپزشکی در بین کودکان سن مدرسه است.^(۱) ADHD الگوی پایدار بی توجهی و رفتار تکانشی و بیش فعالی است که شدیدتر از مقدار مشاهده شده در کودکان همان سن و سطح رشدی می‌باشد.^(۲) مشکلات رفتاری شایع در سنین قبل از مدرسه و سن مدرسه نقص توجه بی‌قراری و تکانشگری هستند.^(۴) این کودکان در مدرسه و خانه قادر به انجام متناسب دستورالعمل‌ها نیستند و نیازمند توجه بیشتری از سوی معلمان و والدین هستند، از خواسته‌های والدین پیروی نمی‌کنند و تحریک پذیر و انفجاری هستند. خود انگاره ضعیف و احساس بی‌کفایتی در این کودکان شایع است، افسردگی ثانوی نیز دیده می‌شود. اغلب مستعد حادثه‌اند و عموماً افت تحصیلی بارز است. حواس پرتی و نوسان توجه سبب کندی فراگیری، ذخیره سازی و ابراز معلومات می‌شود. واکنش‌های نامطلوب کارکنان مدرسه نسبت به رفتارهای ویژه ADHD و کاهش مراقبت از خود بدلیل احساس بی‌کفایتی، منجر به احساس نامطلوب نسبت به مدرسه و احتمالاً برون‌ریزی رفتارهای ضد اجتماعی، خودشکنی و خودتنبیهی می‌شود.^(۱)

تبعات بیماری ADHD نشان دهنده اهمیت درمان سریع و به‌هنگام علائم بیماری می‌باشد. درمان این اختلال شامل مداخلات دارویی و غیر دارویی می‌باشد. که درمان دارویی بخش عمده درمان را بعهدہ دارد.^(۳) گزارش بروز ADHD در آمریکا از ۲۰-۲٪ متفاوت است.^(۱) شیوع ADHD در DSM-IV-TR در سن مدرسه ۳-۷٪ نیز گزارش شده است.^(۳) بستگان

مبتلایان به ADHD ریسک بالاتری برای ابتلا به ADHD دارند.^(۵) شیوع ADHD در پسرها بیش از دخترها است و در نسبت‌های ۲ به ۱ و ۹ به ۱ گزارش شده است.^(۲)

داروی خط اول در درمان ADHD، سمپاتومیمتیک‌ها هستند، که عبارتند از اشکال کوتاه اثر و پیوسته رهش متیل فنیدیت، دکستروآمفتامین و ترکیب نمک آمفتامین و دکستروآمفتامین و دکسمتیل فنیدیت و.^(۱) داروهای خط دوم درمان شامل بوپروپیون، ونلافاکسین و آگونیس‌های آلفا (کلونیدین) هستند. حدود ۷۵٪ از کودکان بیش فعال تحت درمان با متیل فنیدیت درزمینه توجه در کلاس و سنجش‌های کارایی تحصیلی بهبود قابل ملاحظه‌ای نشان داده‌اند. این دارو نمرات کودکان بیش فعال را در تکالیف گوش به‌زنگی، افزایش می‌دهد. شایع‌ترین عوارض جانبی متیل فنیدیت شامل سردرد، دل‌درد، تهوع و بی‌خوابی است و در کودکانی که سابقه تیک حرکتی دارند این دارو باید با احتیاط مصرف شود.^(۱)

اخیراً در بازار دارویی ایران گونه‌ای تجاری از متیل فنیدیت با نام استیمیدیت تولید شده که یک داروی ژنریک محسوب می‌شود. با توجه به اینکه تا به حال، علیرغم گزارشات متناقض والدین در مورد اثر بخشی و عوارض جانبی این دارو، در ایران مطالعه‌ای در مورد آن انجام نشده است نتایج این مطالعه می‌تواند در ارزیابی‌های و تصمیم‌گیری‌های بعدی مفید واقع شود.

روش بررسی

تحقیق از نوع کاربردی است و نوع مطالعه تحلیلی و به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور می‌باشد. جمعیت

نیز برای پر کردن پرسشنامه توسط والدین به آنها داده می‌شد و اطمینان خاطر حاصل می‌شد که توانایی آموزش به معلمان را نیز دارا شده‌اند. و پرسشنامه معلمان نیز در هر نوبت ویزیت از والدین تحویل گرفته می‌شد.

دارو از ۵ میلی گرم صبح و ظهر شروع می‌شد. در طی سه هفته اول دوز دارو افزایش می‌یافت و به ۱ میلی گرم برکیلوگرم می‌رسید و در طی دو هفته آخر نیز با یک دوز ثابت دارو تجویز می‌شد.

در هفته سوم و پنجم مجدداً در حضور کودک توسط والدین فهرست رفتاری ADHD Rating Scale پر می‌شد و پرسشنامه عوارض دارویی کوچر نیز توسط والدین پر می‌شد و درمورد عوارض دارویی از کودکان نیز سوال می‌شد. قبل از تکمیل پرسشنامه عوارض دارویی ابتدا یک سؤال باز پاسخ در مورد عوارض دارویی از والدین پرسیده می‌شد.

در طی دوره در صورت لزوم با معلمان مکاتبه می‌شد و یا از گزارشات کلی ایشان نیز برای فهم بیشتر وضعیت کودک استفاده می‌شد. از آمار توصیفی شامل فراوانی و درصد، میانگین و انحراف معیار و آمار تحلیلی شامل آزمون اندازه‌گیری مکررو اندازه اثر و آزمون دقیق فیشر استفاده شد.

یافته‌ها

از تعداد ۴۲ بیمار وارد شده در طرح ۱۰ بیمار به علل مختلف از ادامه طرح منصرف شدند و ۳۲ بیمار در دو گروه ۱۶ نفری تا پایان طرح به همکاری ادامه دادند. یافته‌های دموگرافیک بیماران وارد شده در تحقیق به

مورد مطالعه کودکان ۱۲ - ۶ ساله مراجعه کننده به درمانگاه روانپزشکی کودک و نوجوان بیمارستان امام حسین بودند که معیارهای DSM-IV-TR در اختلال بیش فعالی - کم توجهی را داشتند و طی یک مصاحبه بالینی و اخذ شرح حال از والدین و گزارش از مدرسه در صورت دارا بودن ملاکهای ورود (سن بین ۶-۱۲ سال، تشخیص ADHD براساس DSM IV-TR توسط دو روانپزشک اطفال، داشتن حداقل نمره ۲۰ در ADHD Rating Scale و اولین بار مصرف دارو برای این اختلال) و خروج (وجود بیماری روانپزشکی عمده همراه در محور I و II، $IQ < 70$ ، داشتن بیماری نورولوژی یا طبی برجسته، وجود اختلال عمده روانپزشکی در افراد درجه اول یا درجه دوم خانواده فرد) انتخاب شده و پس از کسب یک رضایتنامه آگاهانه کتبی از ولی بیمار وارد تحقیق شدند.

براساس مطالعات مشابه قبلی و محدودیتهای نمونه‌گیری در اطفال حجم نمونه چهل و دو (۴۲) نفر تعیین شد که به روش جایگزینی تصادفی شده در دو گروه ۱ و ۲ قرار گرفتند. نمونه‌گیری به صورت آسان (تصادفی) انجام شد. پرسشنامه مشخصات بیماران تکمیل گشته و عملکرد تحصیلی و کلی بیمار نیز از والدین سوال می‌شد. وزن بیمار، فشارخون و نبض اندازه‌گیری می‌شد. و معاینه جسمی به عمل می‌آمد. سوابق طبی بیمار نیز سؤال می‌شد. علائم و شکایات جسمانی از بیمار و والدین پرسیده می‌شد و همچنین پرسشنامه عوارض دارویی کوچر نیز پر می‌شد تا بعداً از عوارض دارویی افتراق داده شوند.

در هر جلسه یک پرسشنامه خالی برای پر کردن توسط معلمان در اختیار والدین قرار می‌گرفت و آموزش لازم

طور خلاصه در جدول زیر آمده است و قابل ذکر است که هیچ تفاوت معنا داری بین دو گروه دیده نشد.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران وارد شده در طرح

استیمدیت	ریتالین	
۸	۹	جنس مذکر
۸	۷	جنس مونث
۲۶/۸۸	۲۵/۴۴	وزن
۸/۱	۸	سن (سال)
۱۲	۷	سابقه خانوادگی مثبت ADHD
۳	۱	تاخیراندکسهای رشدی
۱۴	۱۵	نوع مرکب
۲	۱	نوع بیش فعال

اعداد مربوط به Rating Scale ADHD بوده است و عدد $F(\text{stimdat}) = ۴۴/۵۷۷$ و $F(\text{ritalin}) = ۳۷/۵۵۹$ بدست آمد ($a < ۰/۰۵$).

با استفاده از آزمون Post hoc این معنی داری در هر سه سطح مشاهده شد که نشاندهنده تغییرات معنی دار در هر نوبت پیش و حین و پس آزمون نسبت به سایر نوبت‌های Rating بود. ($a < ۰/۰۵$).

برای مقایسه اثرات دو دارو با هم در پس آزمون با کنترل اثرات پیش آزمون از COvariance استفاده شد و نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری بین اثرات پس آزمون دو گروه دریافت کننده استیمدیت و ریتالین از نظر معلمان و والدین وجود نداشت. ($a < ۰/۰۵$).

نتایج نمرات والدین و معلمان در هر سه نوبت پیش و حین و پس آزمون با آزمون اندازه گیری مکرر بررسی شد. بر اساس داده‌های آزمون مشاهده شد که نمرات والدین در گروه دریافت کننده ریتالین و استیمدیت نشاندهنده معنی داری تغییرات در اعداد مربوط به ADHD Rating Scale بوده است و عدد $F(\text{stimdat}) = ۱۲۲/۴۶۲$ و $F(\text{ritalin}) = ۱۶۵/۹۹۰$ بدست آمد ($a < ۰/۰۵$). با استفاده از آزمون Post hoc این معنی داری در هر سه سطح مشاهده شد که نشاندهنده تغییرات معنی دار در هر نوبت پیش و حین و پس آزمون نسبت به سایر نوبت‌های Rating بود. همچنین بر اساس داده‌های آزمون چند متغییری مشاهده شد که نمرات معلمان در گروه دریافت کننده ریتالین و استیمدیت نشاندهنده معنی داری تغییرات در

۳۰۱ / مقایسه اثر بخشی ریتالین و استیمیدیت در درمان اختلال بیش فعالی - کم توجهی در کودکان ۱۲-۶ ساله

پاسخ درمانی به دارو بر اساس ۴۰٪ کاهش در ADHD Rating Scale والدین در نظر گرفته شد. پاسخ درمانی و معنی دار بودن آن طبق آزمون دقیق فیشر مطابق جدول ۲ است. ($a < 0/05$).

جدول ۲: مقایسه میزان پاسخ‌های درمانی.

P	درصد پاسخ	عدم پاسخ (نفر)	پاسخدهی (نفر)	والدین	درمان
۱	٪ ۸۱.۲۵	۳	۱۳	والدین	استیمیدیت
	٪ ۸۷.۵	۲	۱۴	والدین	ریتالین

وزن، بی قراری، خواب آلودگی، راش، آکنه و دیسکینزی نیز که در جدول کوچر ذکر شده است هیچگونه تغییری در حین تحقیق در هر دو گروه مشاهده نشد.

طبق اطلاعات بدست آمده از فهرست عوارض جانبی کوچر که در جدول ۳ آمده است و با آزمونی که توسط آزمون دقیق فیشر انجام شده هیچ گونه تفاوت معنا داری بین دو گروه در زمینه عوارض جانبی دیده نشد. ($a < 0/05$). در عوارض تهوع، استفراغ، ترس، کاهش

جدول ۳: عوارض جانبی بدست آمده طبق فهرست عوارض جانبی محرکهای کوچر

P	ریتالین	استیمیدیت		
۰.۴۷	۶	۹	بی اشتها	۱
۰.۵۹۰	۳	۱	درد شکمی	۲
۱	۲	۳	خشکی دهان	۳
۰.۱	۰	۴	بی ثباتی هیجانی (Emotional lability)	۴
۱	۱	۲	تحریک پذیری	۵
۰.۰۸	۱	۶	غمگینی	۶
۰.۴۸	۲	۰	سردرد	۷
۱.۴	۲	۲	مشکلات خواب	۸
۰.۴۸	۰	۲	تیک	۹

بر اساس آزمون اندازه‌گیری مکرر یافته‌های تحقیق حاکی از آن است که تفاوت معنا داری بین میانگین علائم این اختلال بعد از مصرف داروی استیمدیت، در سه مرحله اجرا (قبل، حین و پس آزمون)، در سطح $a < 0.05$ وجود دارد. بدین ترتیب که بالاترین میزان علائم این اختلال، ابتدا در مرحله قبل از اعمال متغیر مستقل پس از آن بالاترین میزان در حین اعمال متغیر مستقل و سپس در مرحله بعد از اعمال متغیر مستقل مشاهده میشود. بنابراین نتیجه‌گیری میشود که میزان علائم اختلال هنگام مصرف داروی استیمدیت، بترتیب کاهش یافته و میتوان عنوان نمود که متغیر مستقل موثر بوده است. یافته فوق با سطح اطمینان بالای ۹۵٪ قابل تایید است. بنابراین می‌توان گفت داروی استیمدیت اثر درمانی معنا داری در درمان اختلال بیش فعالی - کم توجهی کودکان ۱۲ - ۶ ساله دارد.

بر اساس آزمون اندازه‌گیری مکرر یافته‌های تحقیق حاکی از آن است که تفاوت معنا داری بین میانگین علائم این اختلال بعد از مصرف داروی ریتالین، در سه مرحله اجرا (قبل، حین و پس آزمون)، در سطح $a < 0.05$ وجود دارد. بدین ترتیب که بالاترین میزان علائم این اختلال، ابتدا در مرحله قبل از اعمال متغیر مستقل پس از آن بالاترین میزان در حین اعمال متغیر مستقل و سپس در مرحله بعد از اعمال متغیر مستقل مشاهده میشود. بنابراین نتیجه‌گیری میشود که میزان علائم اختلال هنگام مصرف داروی ریتالین، بترتیب کاهش یافته و میتوان عنوان نمود که

متغیر مستقل موثر بوده است. و میزان علائم اختلال پس از مصرف ریتالین کاهش یافته است. یافته فوق با سطح اطمینان بالای ۹۵٪ قابل تایید است. بنابراین می‌توان گفت داروی ریتالین اثر درمانی معنا داری در درمان اختلال بیش فعالی - کم توجهی کودکان ۱۲ - ۶ ساله دارد.

با توجه به مقایسه اثرات دو دارو در پس آزمون با آزمون Covariance میتوان گفت که هر دو دارو در درمان اختلال بیش فعالی - کم توجهی کودکان ۱۲ - ۶ ساله اثر مشابهی دارند. چنین نتیجه ای برای متیل فنیدیت و آدرال^(۶) و اتوموکستین و متیل فنیدیت^(۷) نیز ذکر شده است.

دو دارو از نظر میزان پاسخ درمانی و عوارض دارویی تفاوت معنی داری ندارند. طبق جدول ۳ عوارض دارویی مشابه ریتالین است. شایع ترین عوارض جانبی متیل فنیدیت شامل سردرد، دل درد، تهوع و بی خوابی است^(۱) و در مورد استیمدیت نیز عوارضی مشابه دیده می‌شود. لازم به ذکر است که در مورد استیمدیت این مطالعه اولین مطالعه می‌باشد و اطلاعات مقایسه ای در دست نمی‌باشد.

این تحقیق به عنوان یک مطالعه پایه برای بررسی مقایسه ای اثرات دو داروی تجاری و اصلی بکار رفت و مطمئناً برای بررسی کاملتر این دو دارو مخصوصاً در سطح عوارض نیاز به مطالعه ای وسیعتر با نمونه‌های بیشتر و در سطح چند مرکز درمانی می‌باشد. محققین هیچگونه ارتباطی با کارخانه‌های داروسازی مربوطه نداشتند. مطالعه توسط کمیته اخلاقی گروه روانپزشکی کودک و نوجوان تایید شد.

تقدیر و تشکر

این پژوهش توسط مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تامین اعتبار گشته که بدین وسیله از مساعدتهای این مرکز قدردانی می‌گردد.

References

1. Hechtman L. Attention deficit/Hyperactivity Disorder. In: Kaplan H , Sadock Bj. Comprehensive Textbook of psychiatry. 8 th ed , Baltimore, Williams and Wilkins;2005.pp:3183-3198
2. Kaplan H , Sadock Bj. Synopsis of psychiatry. 9th ed, Baltimore, Williams and Wilkins:2003, chap43:870-95
3. Wiener Jerry M, Dulcan Mina K. Textbook of child and adolescent psychiatry. 3 th ed; 2004, chap5. 485-509
4. Rutter M, Taylor E. child and adolescent psychiatry. 4 th ed, Blackwell; 2002, chapt5. 403-33
5. Lewis Melvin, A Comprehensive Textbook of child and adolescent psychiatry. 3 th ed, Lippincott Williams and Wilkins, chap28, p371.
6. Manos Mj, Short Ej, Finding Rl. Differential effectiveness of MPH and Adderall in youths with ADHD: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999 Jul;38(7):813-9
7. Kratochvil, Christopher , Heiligenstein , John H, Dittmann, et al; Atomoxetine and MPH Treatment in children with ADHD: J Am Acad Child Adolesc Psy. 2002 Jul, 41 (7), 776-774.
8. Stephen grevich, William A , Rowane , Beth Marcellino Shannon Sullivan-hurst; Retrospective Comparison of Adderall and MPH in the Treatment of ADHD: J Ch and adoles Psychopharmacology