

مقایسه اثر ونلافاکسین و متیل فنیدیت در درمان اختلال کمبود توجه - بیش فعالی در کودکان

دکتر محبوبه فیروزکوهی مقدم،* دکتر فریبا عربگل،** سپیده راجزی،*** دکتر جمال شمس ****

تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۳/۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۷/۴/۴

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه روانپزشکی
** مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، گروه روانپزشکی
**** مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

چکیده

زمینه و هدف: به دلیل نقش نوروترانسمیتر نوراپی نفرین و سروتونین در فرایند کنترل توجه و فعالیت و بر اساس شواهد بالینی جایگاه سیستم نورآدرنرژیک در علت شناسی و درمان اختلال کمبود توجه - بیش فعالی (ADHD) به شدت مطرح می‌باشد. بنا بر این با توجه به عوارض جانبی ناچیز ونلافاکسین به نظر می‌رسد که این دارو در درمان اختلال ADHD کودکان مؤثر باشد.

مواد و روش کار: در این کار آزمائی بالینی در سال ۸۶-۸۵ در بیمارستان امام حسین (ع) تهران ۴۰ کودک مبتلا به ADHD ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به اختلال کمبود توجه - بیش فعالی به طور تصادفی در دو گروه تحت درمان با ونلافاکسین و متیل فنیدیت قرار گرفتند. بیماران از نظر سن، وزن، نوع و شدت اختلال همتا شدند. بیماران بر اساس معیارهای DSM IV و ADHD-Rating Scale مبتلا به نوع ترکیبی و کم توجه اختلال بودند. ارزیابی تغییرات حاصل از درمان با استفاده از مقیاس درجه بندی ADHD فرم والدین و معلمین در پایان هفته‌های دوم، چهارم، ششم انجام شد. برای آنالیز داده‌ها از آزمون‌های T-test، Chi-square، Anova Repeated measurement و نرم افزار SPSS 15 استفاده شد و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد

یافته‌ها: در هر دو گروه مورد مطالعه کاهش معناداری در علائم اختلال کمبود توجه-بیش فعالی رخ داد متیل فنیدیت میزان علائم ADHD را در فرم والد از ۲۹/۸۹ به ۱۳/۱۱ ($P=0/001$) و در فرم معلم از ۲۹/۰۵ به ۱۵/۳۲ ($P=0/001$) در هفته ششم کاهش داد ونلافاکسین نیز میزان علائم ADHD را در فرم والد از ۲۶/۶۷ به ۲۱/۹۴ ($P=0/001$) و در فرم معلم از ۲۷/۲۲ به ۲۱/۵۶ ($P=0/001$) کاهش داد. میزان تاثیر دارو در گروه متیل فنیدیت به طور معنی داری بیشتر از گروه ونلافاکسین بود ($P=0/001$). شایع ترین عوارض در گروه ونلافاکسین به ترتیب تهوع، خواب آلودگی، خشکی دهان و سرگیجه بود.

نتیجه گیری: ونلافاکسین می تواند به عنوان یک داروی کم خطر در درمان اختلال کمبود توجه - بیش فعالی کودکان مطرح باشد و می توان در بعضی از موارد از آن استفاده کرد. (طیب شرق، دوره ۱۰، شماره ۲، تابستان ۸۷، ص ۶۹ تا ۷۷)

کلیدواژه‌ها: اختلال کمبود توجه- بیش فعالی، کودکان، ونلافاکسین، متیل فنیدیت

مقدمه

تداوم داشته باشد و علائم و نقصهای متعددی در حوزه های توجه، فعالیت و تکانشگری از خود به جا می گذارد. با توجه به شیوع، عوارض و آثار گسترده، درمان و کاهش علائم این بیماری ضروری و حیاتی می‌باشد. (۱) اگرچه پاتوفیزیولوژی

اختلال کمبود توجه - بیش فعالی (ADHD) به عنوان شایع ترین اختلال روانپزشکی در کودکان و نوجوانان شناخته شده است. شیوع اختلال ۱۲-۵ درصد در کودکان سن مدرسه تخمین زده شده است. (۱) این اختلال می‌تواند از کودکی تا بزرگسالی

دقیق و مکانیسم دقیق اختلال مشخص نمی باشد، اما شواهد زیادی وجود دارد مبنی بر این که بی نظمی آمینهای بیورژنیک خصوصاً نوراپی نفرین و دوپامین در پاتوفیزیولوژی ADHD نقش دارد. به همین دلیل داروهای این نوروترانسمیترها در درمان کودکان ADHD پیشنهاد شده است.

استیمولانت‌هایی مثل متیل فنیدیت و آمفتامین درمانهای خط اول در ADHD محسوب می شوند. علیرغم اینکه کارآئی و کم خطر بودن استیمولانت‌ها به خوبی اثبات شده است اما به دلایل متعدد، جستجو برای درمانهای جایگزین ضروری می باشد^(۲). از جمله این دلایل می توان به مواردی مانند عدم پاسخدهی حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد کودکان به متیل فنیدیت، احتمال بالقوه برای سوء مصرف آن و لزوم مصرف حداقل یک دوز از آن در مدرسه اشاره نمود. از طرف دیگر، متیل فنیدیت به عنوان یک داروی کنترل شده در میان مردم با استیگما همراه می باشد. این دارو به دلیل وجود عوارض جانبی همانند کاهش اشتها و وزن در بعضی کودکان تحمل نمی شود.^(۲،۳)

نشان داده شده است که داروهای که در انتقال عصبی نورآدرنرژیک مغز دخالت دارند می توانند در درمان ADHD مفید واقع شوند. بسیاری از داروهای ضد افسردگی، که با مکانیسم مهار سیستم نوراپی نفرین و سروتونین عمل می کنند از این جمله اند.^(۴،۵) داروهای ضد افسردگی را می توان در عدم پاسخ و یا عوارض جانبی شدید و قطع درمان با محرک ها مورد استفاده قرار داد. داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای مانند دزپیرامین که قدرت انتخاب نسبتاً بالایی علیه جذب نورونی نوراپی نفرین دارند در کنترل مشکلات رفتاری و بهبود اختلال شناختی مرتبط با ADHD موثرند اما به دلیل عوارض جانبی بالقوه مهلك کمتر مورد استفاده قرار می گیرند.^(۴،۶)

ونلافاکسین یک داروی مهار کننده نوراپی نفرین و سروتونین می باشد که در درمان اختلالات اضطرابی و افسردگی کاربرد دارد. مطالعات نشان داده اند که این دارو در ADHD بالغین موثر بوده است.^(۷-۹) هر چند مطالعات انجام شده با

ونلافاکسین در کودکان و نوجوانان بسیار محدود می باشد اما با توجه به نقش نوروترانسمیتر نوراپی نفرین و سروتونین در فرایند کنترل توجه و فعالیت، اثرات مشابه این دارو با ضد افسردگی های سه حلقه ای و عوارض جانبی ناچیز در مقایسه با آنها به نظر می رسد که ونلافاکسین بتواند انتخابی مفید در درمان ADHD کودکان و نوجوانان باشد^(۱۰-۱۲) با توجه به محدودیت مطالعات در این زمینه و اینکه تاکنون تنها دو مطالعه بالینی در مورد تأثیر این دارو در درمان ADHD کودکان و نوجوانان انجام شده است.^(۱۰،۱۱) این پژوهش به منظور مقایسه اثر ونلافاکسین با داروی استاندارد متیل فنیدیت انجام شد.

روش کار

این کارآزمایی بالینی دو سو کور در سال ۱۳۸۶ در کودکان ۶ تا ۱۲ سال مبتلا به اختلال ADHD انجام شد. نمونه‌ها از بیماران مراجعه کننده به کلینیک سرپایی در بیمارستان امام حسین (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، به روش نمونه گیری آسان (Conventional) انتخاب شدند.

نمونه‌هایی وارد مطالعه می شدند که علاوه بر شرط سنی، براساس ADHD Rating Scale حداقل نمره ۲۰ که نشانه ابتلا به ADHD بود را کسب می کردند. کودکانی که مبتلا به عقب ماندگی ذهنی، بیماری قلبی، تیروئید، فشار خون بالا، مشکلات کبدی و کلیوی، بیماریهای روانپزشکی شدید مثل اسکیزوفرنی و اختلال خلقی بودند یا مصرف داروهای سایکوتروپ در طی دو هفته قبل داشتند از مطالعه خارج شدند.

مقیاس درجه بندی ADHD، فرم والد و معلم (Teacher and parent ADHD rating scale) بود که به طور گسترده ای در کودکان سن مدرسه استفاده شده است. این پرسشنامه دارای ۱۴ ایتم می باشد که نمره گذاری آن در ۴ سطح می باشد (۰= هرگز، ۱= فقط کمی، ۲= کمی زیاد، ۳= خیلی زیاد). ۸ ایتم آن علائم پر تحرکی - تکانشگری را می سنجد و ۶ ایتم دیگر نیز اختلال توجه را می سنجد. حداقل نمره صفر و حداکثر نمره بدست آمده ۴۲ می باشد. در مطالعه حاضر این

مسؤل تنظیم دوز و یک نفر مسؤل نظارت بر پرکردن پرسشنامه ها بودند و به نوع دارو نیز آگاهی نداشتند. همه بیماران در هفته دوم، چهارم و ششم درمان با مقیاس درجه بندی ADHD فرم والدین و معلمین پیگیری شدند. پاسخ به درمان کاهش بیش از ۲۵ درصد در میانگین شاخص نمره مقیاس درجه بندی ADHD تعریف شد. عوارض دارویی بر اساس چک لیست مربوطه ارزیابی می شد. طول مدت تجویز دارو شش هفته بود. برای آنالیز داده ها از آزمون های Chi-Square، T-test، ANOVA Repeated Measurement (hoc post) و نرم افزار SPSS 15 در سطح معناداری ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته ها

از کل ۴۰ نفری که وارد مطالعه شدند ۳۷ نفر تا انتهای مطالعه درمان را ادامه دادند. ۱۸ نفر ونلافاکسین و ۱۹ نفر متیل فنیدیت دریافت نمودند. در گروه متیل فنیدیت ۱ نفر (به دلیل بدتر شدن علائم در هفته اول) و در گروه ونلافاکسین ۲ نفر (انقر به دلیل تهوع شدید در روز دوم درمان و ۱ نفر به دلیل عدم پذیرش دارو از طرف پدر) درمان را قطع کردند. در گروه کودکان دریافت کننده ونلافاکسین ۱۴ نفر پسر و ۴ نفر دختر بودند. در گروه کودکانی که متیل فنیدیت دریافت نموده بودند ۱۲ نفر پسر و ۷ نفر دختر بودند. توزیع جنسی نمونه ها در دو گروه با یک دیگر تفاوت معناداری نداشت ($P=0/331$). میانگین سنی دو گروه نیز با یک دیگر تفاوت معناداری نداشت ($P=0/51$). دو گروه در ابتدای مطالعه از نظر وزنی نیز با یکدیگر تفاوت معناداری نداشتند ($P=0/794$). (جدول ۱)

جدول (۱): ویژگی های اولیه

P	متیل فنیدیت	ونلافاکسین	گروه درمانی	
			متغیر	جنس
.۳۳۱	(/۳۶/۸)۷	(/۲۲،۲)۴	دختر	جنس
	(/۶۳/۲)۱۲	(/۷۷،۸)۱۴	پسر	
۰/۵۱	۸/۵±۱/۴	۸/۳±۱/۵	سن (میانگین ± انحراف معیار)	
۰/۷۹۱	۱۹/۷	۱۹/۶	میانگین وزن ابتدائی (کیلوگرم)	
-	(/۸۹/۵)۱۷	(/۸۳/۵)۱۵	ترکیبی	نوع ADHD
	(/۱۰/۵)۲	(/۱۶/۵)۳	کم توجه	

پرسشنامه برای بدست آوردن معیار ورود به مطالعه (نمره حداقل ۲۰)، ارزیابی شدت علائم در هر ویزیت و پاسخ به درمان در دو گروه مورد استفاده قرار گرفته است با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه برای آزمون تفاوت دو گروه و با در نظر گرفتن احتمال خطای نوع اول ۰/۰۵ و احتمال خطای نوع دوم ۲۰٪، حجم نمونه در هر گروه ۱۸ نفر محاسبه شد. لذا یک گروه تحت درمان با ونلافاکسین و یک گروه تحت درمان با متیل فنیدیت قرار گرفتند. افراد بر اساس شماره های زوج و فرد به دو گروه درمانی به طور تصادفی تقسیم می شدند.

ADHD براساس معیارهای DSM IV و ADHD- Rating Scale

توسط دو روانپزشک تشخیص داده می شد و پس از اخذ رضایت نامه کتبی از والدین، بیمار وارد مطالعه می گردید. قبل از شروع دارو معاینه فیزیکی و اندازه گیری وزن و فشار خون انجام می شد. ونلافاکسین با دوز ۱۸/۷۵ mg/d شروع و سپس دوز دارو در طی ۲ هفته اول درمان به میزان ۳۷/۵ mg/d (در طی ۲ نوبت روزانه) رسانیده می شد. در صورت عدم تغییر علائم و یا عدم وجود عوارض دارویی شدید دوز دارو در شروع هفته سوم و در ابتدای هفته پنجم نیز به همین ترتیب افزایش می یافت و نهایتاً تا پایان هفته ششم دوز نهایی ونلافاکسین (۷۵ mg/d) ثابت باقی می ماند.^(۷۸) متیل فنیدیت با دوز ۵ mg/d شروع و در عرض یک هفته به ۱۰ mg/d رسانده می شد و سپس دوز دارو مانند ونلافاکسین در هر ویزیت تا دوز نهایی ۲۰ mg/d افزایش می یافت در صورت ایجاد عارضه شدید دارویی قبل از دو هفته اول بیمار از مطالعه خارج و بیمار دیگری جایگزین می شد. مقیاس های ارزیابی عبارت بودند از: مقیاس درجه بندی ADHD فرم والد و معلم و پرسشنامه عوارض دارویی (که با توجه به عوارض ذکر شده برای ونلافاکسین و متیل فنیدیت در مطالعات قبلی توسط محقق ساخته شد).^(۱۳) برای دو سو کور نمودن مطالعه، والدین از داروی کودک آگاهی نداشتند و ازدو نفر روانپزشک یک نفر

میانگین و انحراف معیار نمرات مقیاس درجه بندی ADHD والدین و معلمان در زمانهای مختلف مطالعه در دو گروه درمانی در جدول ۲ نشان داده شده است. آزمون T مستقل برای مقایسه نمرات پایه مقیاس درجه بندی ADHD والد و معلم در دو گروه درمانی انجام شد و نمرات بر اساس نظر والدین و معلمان ($P=0/059$) و معلمان ($P=0/1$) تفاوت معناداری در دو گروه با هم نداشت. تحلیل واریانس دو طرفه با اندازه گیری های تکراری (ANOVA Repeated Measurement) برای مقایسه نمرات مقیاس درجه بندی ADHD فرم والد و معلم در دو گروه درمانی مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج آزمون برای مقایسه تغییرات چهار سطح (قبل، هفته دوم، چهارم و ششم درمان) در گروه متیل فنیدیت بر اساس مقیاس اندازه گیری ADHD فرم والد و معلم پس از ۶ هفته درمان معنادار بود ($P=0/001$). بررسی مقایسه ای تغییرات چهار سطح (قبل، هفته دوم، چهارم و ششم درمان) در گروه ونلافاکسین نیز بر اساس مقیاس اندازه گیری ADHD فرم والد و معلم پس از ۶ هفته درمان معنادار بود ($P=0/001$). با استفاده از آزمونهای تعقیبی (post hoc)، بررسی دو به دوی میانگین ها در هفته های مختلف درمان به تفکیک گروه درمانی بر اساس مقیاس اندازه گیری ADHD فرم والد و معلم انجام شد و نتایج نشان داد که در گروه متیل فنیدیت بر اساس مقیاس اندازه گیری ADHD فرم والد تغییرات میانگین نمره در هفته صفر با هفته های ۲، ۴ و ۶، هفته ۲ با هفته های ۴ و ۶، و هفته ۴ با هفته ۶ معنادار بود. ($P=0/001$) در گروه متیل فنیدیت بر اساس مقیاس اندازه گیری ADHD فرم معلم نیز تغییرات میانگین نمره در هفته صفر با هفته های ۲، ۴ و ۶، هفته ۲ با هفته های ۴ و ۶، و هفته ۴ با هفته ۶ معنادار بود ($P<0/001$). در گروه ونلافاکسین بر اساس مقیاس اندازه گیری ADHD فرم والد تغییرات میانگین نمره در هفته صفر با هفته های ۲، ۴ و ۶ و هفته ۲ با هفته های ۴ و ۶ معنادار بود ($P<0/05$). اما میانگین نمره در هفته ۴ با هفته ۶ معنادار نبود ($P<0/05$) در گروه ونلافاکسین بر اساس

مقیاس اندازه گیری ADHD فرم معلم تغییرات میانگین نمره در هفته صفر با هفته های ۲، ۴ و ۶ هفته ۲ با هفته های ۴ و ۶ و هفته ۴ با هفته ۶ معنادار بود ($P>0/05$). نتایج این بررسی حاکی از آن است که بر اساس مقیاس اندازه گیری ADHD فرم والد، تفاوت معناداری بین تاثیر گذاری متغیرهای مستقل "فاکتور دارو" (داروی متیل فنیدیت یا ونلافاکسین) بر نشانه های ADHD وجود دارد ($P<0/05$). همچنین نتایج بررسی در فرم معلمین بیانگر آن است که تفاوت معناداری بین تاثیر گذاری متغیرهای مستقل "فاکتور دارو" (داروی متیل فنیدیت یا ونلافاکسین) بر نشانه های ADHD وجود دارد ($P<0/05$).

در جدول شماره ۳ تعداد افرادی که پاسخ درمانی داشتند مشخص شده است. در پایان مطالعه، در گروه ونلافاکسین ۱۰ نفر بر اساس نظر معلمان و ۱۲ نفر بر اساس نظر والدین بدون پاسخ بودند و در گروه متیل فنیدیت نیز یک نفر بدون پاسخ بود. عوارض جانبی دارویی در دو گروه به کمک فهرست عوارض جانبی بررسی گردید. شایع ترین عوارض در گروه ونلافاکسین به ترتیب تهوع (۷ نفر)، خواب آلودگی (۵ نفر)، خشکی دهان (۵ نفر)، سرگیجه (۳ نفر)، استفراغ، اضطراب، تحریک پذیری، اشکال در خواب، خستگی، یبوست، نفخ و خمیازه کشیدن بود. جدول ۲- میانگین و انحراف معیار نمرات مقیاس درجه بندی ADHD والد و معلم در (زمانهای مختلف ارزیابی در دو گروه درمانی)

مقیاس درجه بندی ADHD		مقیاس درجه بندی ADHD	ونلافاکسین
فرم والد	هفته ۰	۲۸/۸۹ ± ۴/۷۹۵	۳۷/۳ ± ۴/۳۲۹
	هفته ۲	۱۹/۹۵ ± ۲/۳۶۸	۳۴/۹۴ ± ۴/۳۰۴
	هفته ۴	۱۷/۰۰ ± ۲/۴۲۷	۳۳/۱۷ ± ۳/۸۳۹
	هفته ۶	۱۳/۱۱ ± ۲/۴۲۷	۲۱/۹۴ ± ۴/۱۹۳
فرم معلم	هفته ۰	۲۹/۰۵ ± ۳/۵۰۴	۲۷/۲۲ ± ۳/۴۵۷
	هفته ۲	۲۱/۳۲ ± ۲/۴۰۵	۲۵/۵۰ ± ۳/۷۱۴
	هفته ۴	۱۷/۲۱ ± ۲/۸۸	۳۳/۱۷ ± ۲/۹۵۶
	هفته ۶	۱۵/۳۲ ± ۳/۶۶	۲۱/۵۶ ± ۲/۵۴۹

جدول (۳): میزان پاسخ به درمان در دو گروه درمانی بر اساس مقیاس درجه بندی ADHD فرم والد و معلم

میزان پاسخ	گروه دارویی		
	پایان هفته ۲ درصد (تعداد)	پایان هفته ۴ درصد (تعداد)	پایان هفته ۶ درصد (تعداد)
مقیاس درجه بندی ADHD فرم معلم	(۱۲)/۶۳/۱۵	(۱۸)/۹۴/۶	(۱۸)/۹۴/۶
مقیاس درجه بندی ADHD فرم والد	(۱۵)/۷۸/۹	(۱۸)/۹۴/۶	(۱۸)/۹۴/۶
مقیاس درجه بندی ADHD فرم معلم	(۰)/۰	(۲)/۱۱/۱	(۸)/۳۸/۸
مقیاس درجه بندی ADHD فرم والد	(۰)/۰	(۱)/۵/۵	(۶)/۳۳/۳

در گروه متیل فنیدیت بیشترین فراوانی عوارض به ترتیب مربوط به اضطراب (۵ نفر)، کاهش اشتها (۴ نفر)، تحریک پذیری (۴ نفر)، دل درد (۳ نفر) اشکال در خواب، غمگینی و سردرد بود.

بحث

نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان داد که اگر چه متیل فنیدیت بطور معناداری علائم ADHD را بیشتر از ونلافاکسین کاهش داد داروی ونلافاکسین نیز به شکل معناداری باعث کاهش علائم اختلال بیش فعالی - کم توجهی گردید. در مطالعه حاضر، تاثیر ونلافاکسین در کاهش علائم ADHD با مطالعات Mukaddes و همکاران که اثربخشی ونلافاکسین را در مبتلایان به ADHD و اختلالات همبودی مورد بررسی قرار دادند همخوانی دارد. آنها از ونلافاکسین در درمان ۱۳ کودک و نوجوان مبتلا به ADHD بدون افسردگی و اضطراب استفاده کردند و پس از ۶ هفته بهبودی معنی داری را در شرکت کنندگان نشان دادند^(۱۰).

Ninan به کارایی ونلافاکسین در کودکان مبتلا به ADHD و افسردگی اشاره نمود^(۱۲) و Spencer و همکاران نیز کارایی این دارو را در کودکان مبتلا به ADHD و اضطراب نشان دادند^(۱۴). همچنین Hornig-Rohan و همکاران نشان دادند که ونلافاکسین در ۸۰ درصد کودکان دچار ADHD و افسردگی سبب بهبودی هر دو اختلال می شود در حالی که محرکها در موارد هم زمانی این دو تشخیص تنها در ۳۰ درصد موارد موثر بودند. ونلافاکسین در این حالت تأثیری مشابه با درمان ترکیبی ضد افسردگی و محرکها دارد^(۱۵). Hollander و همکارانش نیز بر اساس مطالعات قبلی از ونلافاکسین در کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم استفاده کردند و بهبود علائمی از قبیل کم توجهی، بیش فعالی، رفتارهای تکراری و نقایص عملکرد زبان و ارتباط را پس از درمان با دوز کم ونلافاکسین در نمونه ها ذکر کردند^(۱۶). نشان داده شده است که ونلافاکسین با دوز کم در رفع رفتارهای آسیب به خود و علائم بیش فعالی و کم توجهی کودکان و نوجوانان دچار اختلالات نافذ رشد که به درمان با آنتی سایکوتیک ها پاسخ مناسبی نداده اند موثر است و در ضمن سبب بهبودی مشکلات زبان و ارتباط با اطرافیان و خشونت علیه دیگران و رفتارهای تکراری می شود.^(۱۸) اما در مطالعه حاضر موارد همبود با سایر اختلالات روانپزشکی از جمله اضطراب و افسردگی از مطالعه خارج شدند و شاید علت اثر بخشی بیشتر ونلافاکسین در مطالعات فوق نسبت به مطالعه اخیر همین مساله باشد.

مقایسه تغییرات میانگین بین دو گروه متیل فنیدیت (ریتالین) و ونلافاکسین بر اساس مقیاس استفاده شده در فرم والدین و معلمان نشان داد که تغییرات میانگین در گروه متیل فنیدیت به شکل معناداری بیشتر است. این مساله ممکن است به میزان داروی ونلافاکسین استفاده شده در این مطالعه مربوط باشد. نشان داده شده است که اثرات ونلافاکسین در دوز کم بر سیستم سروتونرژیک و در دوز بالا بر نورآدرنرژیک برجسته تر است.^(۱۷) می توان این گونه مطرح کرد که یکی از دلایل کمتر

بودن پاسخ به ونلافاکسین در مقایسه با ریتالین استفاده از دوز پایین دارو در مطالعه حاضر بوده است.

از طرف دیگر، پاسخ درمانی به ونلافاکسین در مطالعه حاضر (حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد) و با نتایج مطالعه Adler و همکاران با ۴۴ درصد بهبودی در علائم رفتاری همخوانی دارد.^(۱۸) به عبارت دیگر اگرچه اثر دارو نسبت به متیل فنیدیت کمتر بود، اما توانست پس از ۶ هفته باعث تغییرات معنا دار در کاهش علائم در گروه خود شود و این تغییرات از هفته ۴ تا ۶ بیشتر بود. می توان این نکته را نیز در نظر داشت که شاید ادامه درمان در طول زمان اثر بخشی دارو را بیشتر کند و این فرض می تواند زیربنای مطالعات آینده باشد.

با توجه به عدم وجود خطر سوء مصرف عوارض مربوط به رشد ونلافاکسین در کودکان و نوجوانان که با محرکها دیده می شود در بیماران مبتلا به ADHD که به درمان با محرکها پاسخ نداده اند یا به علت عوارضی مثل تیک، کاهش شدید اشتها یا بی خوابی شدید، امکان ادامه درمان وجود ندارد ونلافاکسین می تواند گزینه انتخابی مناسب باشد.^(۱۹،۲۰)

Banaschewski و همکاران و Biedermen و همکاران در دو مطالعه مجزا ونلافاکسین را به عنوان جایگزین درمانی محرکها که عوارض جانبی آنها را ندارد برای درمان ADHD توصیه نمودند.^(۲،۴) نتایج مطالعه حاضر نیز از اثرات درمانی این دارو بدون ایجاد عوارض قابل توجه حمایت می کند.

در مطالعه حاضر، عوارض جانبی در حدی که منجر به قطع دارو شود تنها در ۵ درصد موارد مشاهده شد. بنابراین شاید در مواردی که عدم تحمل به ریتالین وجود دارد یا به ریتالین پاسخ مناسب دیده نمی شود ونلافاکسین می تواند به عنوان گزینه درمانی مطرح باشد

در این مطالعه شایع ترین عوارض جانبی در گروهی که ونلافاکسین دریافت کرده بودند به ترتیب فراوانی تهوع، خواب آلودگی، خشکی دهان و سرگیجه بود. همچنین شایعترین عوارض در گروهی که ریتالین مصرف کرده بودند نیز به ترتیب بی‌اشتهایی، اضطراب، مشکل در به خواب رفتن و تحریک پذیری بود که مشابه با عوارض مشاهده شده در مطالعه Barkley است.^(۲۱) در مطالعه حاضر درصد پاسخ به درمان نسبت به مطالعات مشابه در بالغین کمتر بوده است^(۷) اما شایان ذکر است که این مطالعه در گروه کودکان انجام شده است و پاسخ به ونلافاکسین در بزرگسالان به مراتب بهتر از کودکان است. همچنین در مطالعات قبلی افراد با شرایط همبود از مطالعه خارج نشده اند^(۹-۱۱)، در حالیکه در مطالعه حاضر چنین افرادی وارد مطالعه نشدند و توجیه آن این است که وجود اختلالات همراه باعث بهتر شدن پاسخ به درمان به علت اثرات ونلافاکسین روی مشکلات همراه می شود. در گروه متیل فنیدیت در پایان هفته ششم ۹۴/۴ درصد افراد پاسخ به درمان (براساس تعریف پاسخ به درمان در این مطالعه) داشتند. در بررسی متون مربوط به متیل فنیدیت پاسخ دهی به متیل فنیدیت ۷۵-۷۰ درصد گزارش شده است.^(۴) بالا بودن درصد پاسخ به درمان در گروه متیل فنیدیت نیز شاید به خاطر حذف همبودی ها در مطالعه حاضر باشد. ونلافاکسین در کودکان مبتلا به ADHD که به درمانهای استاندارد پاسخ نداده اند یا به دلایلی قادر به مصرف این دارو ها نیستند می تواند به عنوان یکی از داروهای جایگزین مطرح باشد با این حال مطالعات بیشتری، با حجم نمونه بالاتر مورد نیاز است.

سیاسگزاری

از کلیه کودکان، نوجوانان و والدین عزیزی که در این تحقیق با ما همکاری داشتند سپاسگزاریم.

References

1. Lewis Melvin. A comprehensive textbook of child and adolescent psychiatry. 4rd ed, Lippincott Williams and Wilkins 2007:432.

2. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, et al. Non – Stimulant medication in the treatment of ADHD. *Eur child Adolesc psychiatry* 2004; 13 (supp 1) : 102-116.
3. Manos MJ, Short EJ, Findling RL. Differential effectiveness of methylphenidate and Adderal in school-age youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(7):813-819.
4. Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidenc–based pharmacotherapy for attention–deficit/hyperactivity disorder. In *J Neuropsychopharmacol*. 2004; 7: 77-97. Popper CW.
5. Pharmacologic alternatives to psychostimulants in the Treatment of attention – deficit / hyperctivity disorder. *Child Adolesc Clin N Am* 2000; 9(3): 605-46
6. Maidment ID. The use of antidepressants to treat attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J psychopharmacol*. 2003;17(3);332-6
7. Hedges D, Reimberr FW, Rogers A. , et al. An open trial of venlafaxine in adult patient with attention deficit hyperactivity disorder. *psychopharmacol bull* 1995;31(4):779-83
8. Carminati GG, Deriaz N, Bertschy G. Low dose venlafaxine in three adolescents and young adult with autistic disorder improves self injurious behavior and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) – like symptoms. *prog neuropsychopharmacol biol psychiatry* 2006;30(2):312-315
9. Findling RL, Schwartz MA, Flannery DJ, et al. venlafaxine in adult patient with attention deficit hyperactivity disorder: an open clinical trial. *J clinical psychiatry* 1996;57(5):184-9
10. Motavalli Mukaddes N, Aballi O. venlafaxine in children and adolescent with attention deficit hyperactivity disorder: an open clinical trial. *Psychiatry & clinical neurosciences* 2004 ; 58:92
11. Olvera RL, Pliszka SR, Luh J, et al. An open trial of venlafaxine in in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescent. *J child adolescent psychopharmacol* 1996;6(4):241-250
12. Ninan PT. Use of venlafaxine in other psychiatric disorder. *depress anxiety* 2000;12(s1):90-94
13. Dupaul GJ. parent and teacher rating of ADHD symptoms : psychometric properties in a community based sample. *J Clinical child psychology* 1991;20:245-253
14. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, et al. Novel treatment for ADHD in children. *J clin psychiatry* 2002;63(12):16-32.
15. Hornig-Rohan M, Amsterdam JD. Venlafaxine vs stimulant therapy in patients with dual diagnosis ADHD and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(3):585-589.

16. Hollander E, Kaplan A, Cartwright C, et al. Venlafaxine in children, adolescents and young adult with autism spectrum disorders:an open retrospective clinical report. *J Child Neurol* 2000; 15(2):132-135.
17. Saletu B, Grünberger J, Anderer P, et al. Pharmacodynamics of venlafaxine evaluated EEG brain mapping, psychometry and psychophysiology. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:589-601.
18. Adler LA, Resnick S, Kunz M, et al. open label trial of venlafaxine in adults with ADHD. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31:785-788.
19. Himpel S, Banaschewski T, Heise CA, et al. The safety of non-stimulant agents for the treatment of ADHD. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(2):311-321.
20. Pliszka SR. Non-stimulant treatment of ADHD. *CNS Spectr* 2003; 8(4):253-258.
21. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, et al. Side effect of Methylphenidate in children with ADHD. A Systemic- Placebo- Controlled Evaluation. *Pediatric* 1990; 86(2): 184-192

Efficacy of Venlafaxine and Methylphenidate in the Treatment of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Firoozkoochi M, MD*; Arabgol F, MD**;Rajezi S, MD***; Shams J, MD****

Received: 23/May/2008

Accepted: 24/Jun/2008

Background: *The role of noradrenergic system is strongly considered in etiology and treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Regarding the role of norepinephrin and serotonin neurotransmitters in activity and attention control processes, this study was performed to compare effectiveness of venlafaxine and methylphenidate in the treatment of ADHD.*

Materials and Methods: *Forty children with ADHD (aged 6-12) were randomly allocated to receive venlafaxine or methylphenidate in a 6-week clinical trial in Emam-Hosseini Hospital. There were no significant differences between groups for age, weight, type and severity of the disorder. Based on DSM-IV criteria and ADHD Rating Scale, patients were diagnosed as having combined and inattentive types of ADHD. Treatment outcome was assessed using parent and teacher versions of ADHD Rating Scale in weeks 2, 4 and 6.*

Results: *There was a statistically significant decrease in ADHD Rating Scale scores and clinical improvement in each group and there was significant difference between two groups. The most common adverse effects in venlafaxine group were nausea, sedation, dry mouth and dizziness.*

Conclusion: *Venlafaxine is effective in treatment of children with ADHD and could be used as a safe drug in these children; though further studies with greater sample sizes are needed to confirm these results.*

KEYWORDS: *Attention deficit hyperactivity disorder, children, venlafaxine, methylphenidate.*

*Dept of Psychology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.

**Behavior Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Teharn, Iran.

***Dept of Psychology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Teharn, Iran.

****Neurology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Teharn, Iran.