

مقاله پژوهشی

مقایسه تأثیر متیل فنیدیت و بوپروپیون در درمان کودکان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی، کم‌توجهی

فاطمه محرری^۱، عاطفه سلطانی فر^۱، نغمه مخبر^۲، محسن پسندیده^۳، رویا صمدی^۴، آزاده سلطانی فر^۵

^۱ استادیار گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲ دانشیار گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

^۴ دستیار روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۵ پزشک عمومی، MPH، مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

نشانی نویسنده مسؤول: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی، بیمارستان ابن سینا، مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، دکتر عاطفه سلطانی فر

E-mail: soltanifara@mums.ac.ir

وصول: ۹۰/۱۲/۲۰، اصلاح: ۹۱/۱/۲۷، پذیرش: ۹۱/۳/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: اختلال بیش‌فعالی، کم‌توجهی (ADHD) جزو شایع‌ترین اختلالات روان‌پزشکی کودکان و نوجوانان می‌باشد. متیل فنیدیت شایع‌ترین داروی مورد استفاده در این اختلال است. با توجه به عوارض داروهای محرک و احتمال سوء مصرف آنها، اثر بوپروپیون در درمان این اختلال در بزرگسالان تأیید شده است؛ ولی تأثیر آن در کودکان چندان مورد بررسی قرار نگرفته است. هدف مطالعه حاضر بررسی میزان تأثیر بوپروپیون در مقایسه با متیل فنیدیت در اختلال بیش‌فعالی، کم‌توجهی کودکان و بررسی عوارض جانبی این داروست.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسر کور و تصادفی انجام شد. از مراجعین به کلینیک روان‌پزشکی کودک و نوجوان بیمارستان ابن سینا ۴۰ کودک مبتلا به ADHD به صورت پذیرش متوالی انتخاب شده و به‌صورت تصادفی در دو گروه درمان با بوپروپیون و متیل فنیدیت قرار گرفتند. ارزیابی با پرسشنامه (ADHD-RS) معلم و والد، قبل از شروع درمان در هفته ۴ و هفته ۸ پس از شروع درمان انجام شد. عوارض جانبی در هفته ۴ و ۸ بررسی شد.

یافته‌ها: از نظر والد، معلم و بالینگر دوره درمان در مورد هر دو دارو متیل فنیدیت و بوپروپیون به نحو معناداری در کاهش نشانه‌های کودکان مؤثر بوده است ($P < 0/001$). پاسخ درمانی از نظر والد در گروه متیل فنیدیت در پایان هفته هشتم به‌صورت معناداری بهتر از بوپروپیون بوده است ($P = 0/014$). از نظر معلم درمان با متیل فنیدیت بهتر بوده ولی تفاوت معناداری با بوپروپیون نداشت ($P = 0/092$). مقیاس ارزیابی کلی کودکان نیز تفاوت معنی‌داری را در دو گروه از نظر پاسخ به درمان نشان نداده است. ($P = 0/283$).

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این پژوهش بوپروپیون در کاهش نشانه‌های اختلال مؤثر بوده است؛ ولی اثر آن بنابر گزارش والد کم‌تر از متیل فنیدیت بوده است. (مجله دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۱۹/شماره ۳/صص ۲۳۷-۲۲۸).

واژه‌های کلیدی: اختلال بیش‌فعالی، کم‌توجهی، کودکان، متیل فنیدیت، بوپروپیون.

مقدمه

(۱۳،۱۴).

بررسی تأثیر بالقوه ضد افسردگی‌ها در درمان کودکان مبتلا به ADHD با داروی دوزی پرامین شروع گردید (۱۵). ولی با توجه به ۴ مورد مرگ‌ومیری که در کودکان بیش فعال روی داد در حال حاضر این دارو در درمان اختلال بیش فعالی، کم‌توجهی به کار نمی‌رود (۱۶،۱۷). داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای در کودکان و نوجوانان ADHD که علائم اضطراب و افسردگی دارند باعث کاهش علائم آنها می‌گردد؛ ولی به دلیل عوارض بالا و اثر کم‌تر نسبت به داروهای محرک خط اول درمان اختلال محسوب نمی‌شوند (۲۱-۱۸).

بوپروپیون جزو داروهای ضدافسردگی جدید و دارای اثر غیر مستقیم دوپامین آگونیست و آدرنرژیک می‌باشد. مطالعات انجام شده درباره اثر بوپروپیون در اختلال ADHD بیشتر در بزرگسالان مبتلا انجام شده است (۲۲). در یک متآنالیز اخیر، اثر بوپروپیون روی ۳۴۹ بزرگسال در پنج مطالعه کنترل شده در مقایسه با دارونما مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که بوپروپیون تأثیر بیشتری از دارونما در درمان اختلال ADHD در بزرگسالان دارد (۲۳). در یک متآنالیز دیگر تأثیر بوپروپیون در اختلال ADHD در بزرگسالان کم‌تر از متیل فنیدیت و بیشتر از دارونما گزارش شده است (۲۴).

تأثیر بوپروپیون بر کودکان بیش فعال، کم‌توجه در تحقیقات محدودی مورد بررسی قرار گرفته است. در بیشتر این مطالعات اثر بوپروپیون با دارونما و نه با داروهای خط اول درمان مانند متیل فنیدیت مقایسه شده است (۲۵-۲۶).

در ایران تنها یک پژوهش بر روی کودکان و نوجوانان ایرانی مبتلا به اختلال بیش فعالی، کم‌توجهی در اصفهان اثر بوپروپیون با دارونما را به مدت ۴ هفته مقایسه کرده و بر اساس نتایج آن بوپروپیون تأثیر بیشتری از دارونما داشته است (۲۶). با توجه به این موارد، هدف مطالعه حاضر بررسی

اختلال بیش فعالی، کم‌توجهی (ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder) جزو شایع‌ترین اختلالات روان‌پزشکی کودک و نوجوان می‌باشد. میزان شیوع آن بر اساس مطالعات مختلف ۱۶-۲ درصد برآورد شده و در دقیق‌ترین تخمین‌ها ۱۲-۵ درصد برآورد گردیده است (۱،۲). سبب شناسی این اختلال ناشناخته است؛ ولی براساس مطالعات ژنتیک خانوادگی، منشأ ژنتیک برای بعضی از انواع این اختلال به اثبات رسیده است (۷-۳). ADHD دارای سه زیر گروه با غلبه بیش فعالی - تکانشگری، با غلبه کم‌توجهی و نوع مختلط (هم دارای علائم بیش فعالی، تکانشگری و هم کم‌توجهی) می‌باشد. این اختلال عوارض زیادی بر روی عملکرد شغلی - تحصیلی و اعتماد به نفس کودکان و نوجوان مبتلا دارد. کودکان و نوجوان مبتلا به اختلال در معرض خطر ابتلا به سایر اختلالات روان‌پزشکی مانند اضطراب، افسردگی، سوء مصرف مواد و رفتارهای ضد اجتماعی می‌باشند. تأثیر درمان‌های دارویی و غیر دارویی در این اختلال به اثبات رسیده است. متیل فنیدیت شایع‌ترین دارویی است که تأثیر آن بر هر سه حوزه علائم اختلال بیش فعالی، کم-توجهی مشخص شده است (۸-۱۰). میزان پاسخ به این دارو در کودکان و نوجوانان از ۲۵ درصد تا ۷۸ درصد (متوسط=۵۲ درصد) متفاوت است (۱۱).

در آسیب‌شناسی ADHD به هم‌خوردگی نظم آمین‌های بیورژنیک به خصوص نوراپی نفرین و دوپامین مطرح می‌باشد (۱۲). کودکان مبتلا به ADHD ممکن است از داروهایی که فعالیت آگونیستی دوپاسینرژیک و نورآدرنرژیک دارند، مانند داروهای محرک‌ها و ضد افسردگی‌ها سود ببرند (۱۳،۱۴).

با توجه به شیوع بالای اختلال و عوارض داروهای محرک و همچنین احتمال سوء مصرف در مورد این داروها؛ آلترناتیوهای دیگری مانند بوپروپیون و ضد افسردگی‌ها نیز در درمان این اختلال مطرح شده است

میزان کفایت و تأثیر بوپروپیون بر روی علائم اختلال ADHD در کودکان در مقایسه با متیل فنیدیت به مدت ۸ هفته می‌باشد؛ و همچنین عوارض جانبی این دارو مورد بررسی قرار گرفته و با متیل فنیدیت مقایسه می‌گردد.

مواد و روش‌ها

این بررسی به صورت کارآزمایی بالینی دو سویه کور تصادفی انجام شد. در این مطالعه ۴۰ کودک با حدود سنی ۶-۱۲ سال مبتلا به ADHD مراجعه‌کننده به درمانگاه روان‌پزشکی کودک و نوجوان بیمارستان ابن‌سینا در مشهد بررسی شدند. تشخیص اختلال به کمک مصاحبه بالینی انجام شده توسط روان‌پزشک کودک و نوجوان با کودک و والدین و بر پایه ملاک‌های DSM-IV-TR (انجمن روانپزشکی آمریکا ۲۰۰۰) انجام شد. هدف و روش پژوهش برای پدر و مادران توضیح داده شده و از آنها رضایت‌نامه کتبی آگاهانه گرفته شد. پدر و مادر می‌توانستند در هر زمان در طول پژوهش فرزند خود را از بررسی خارج نمایند. این مطالعه با در نظر گرفتن تمام ملاحظات اخلاقی و با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

معیارهای ورود به بررسی شامل تشخیص ADHD بر پایه ملاک‌های DSM-IV-TR و گرفتن دست-کم نمره ۲۰ در مقیاس ارزیابی ADHD (ADHD-RS) (دوپال، ۱۹۹۱)، عدم وجود عقب افتادگی ذهنی ($IQ > 70$)، عدم وجود مشکلات طبی و نورولوژیک از جمله سابقه صرع، رضایت والدین برای مشارکت در پژوهش و عدم مصرف داروهای متیل فنیدیت و بوپروپیون پیش از آغاز مطالعه بود. معیارهای خروج نیز به صورت عدم تمایل والدین کودک به اتمام پژوهش حین انجام طرح و وجود عوارض جدی و نورولوژیک از قبیل صرع در گروه‌های درمانی تعریف شد. برای شرکت‌کنندگان قبل از شروع درمان پرسشنامه مقیاس درجه‌بندی ADHD (ADHD-RS) فرم والد و معلم و پرسشنامه مقیاس

ارزیابی کلی کودکان (C-GAS) تکمیل شد. این پرسشنامه‌ها در هفته ۴ و ۸ پس از شروع مداخله نیز برای هر بیمار تکمیل شد. پرسشنامه عوارض دارویی برای بررسی عوارض داروها نیز در هفته ۴ و ۸ پس از شروع درمان برای هر بیمار تکمیل شد. حداقل نمره ۲۰ در آزمون درجه‌بندی ADHD در فرم والد و معلم برای ورود به مطالعه لازم بود.

بیماران به صورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد اتفاقی در دو گروه ۲۰ نفره متیل فنیدیت و بوپروپیون قرار گرفتند. دوز مصرفی در مورد متیل فنیدیت (شرکت سازنده: پارس دارو) ۰/۵ mg/kg/day و در مورد بوپروپیون (شرکت سازنده: دکتر عبیدی) ۵ mg/kg/day بود. تجویز دارو و پیگیری بیماران توسط روان‌پزشک کودک و نوجوان انجام شد.

نخست معاینه فیزیکی به ویژه از نظر وزن و فشار خون انجام شد؛ و به والدین شیوه تکمیل پرسشنامه ADHD-RS توضیح داده شد. پرسشنامه ADHD-RS پرسشنامه‌ای است دارای ۱۸ پرسش که زیر مقیاس‌های بی‌توجهی یا بیش‌فعالی و تکانشگری اختلال را از صفر (نبود نشانه) تا سه (شدید) سنجش و نمره‌گذاری می‌کند. کم‌ترین نمره در این پرسشنامه صفر و بالاترین آن ۵۴ است (۲۸). ضریب اعتبار آن در اکثر پژوهش‌ها بیشتر از ۹۰ درصد گزارش شده است (۲۹-۳۰).

یک نسخه از این پرسشنامه نیز در هر نوبت مراجعه (قبل از مداخله) هفته ۴ و ۸ پس از شروع مداخله توسط والدین برای معلم کودک ارسال شد. در پرسشنامه معلم فهرستی از نشانه‌های اختلال بیش‌فعالی - کم‌توجهی ارائه می‌شود؛ و معلم به علائم کودک در کلاس بر اساس شدت آن قبل از مصرف دارو و در هفته ۴ و ۸ نمره می‌دهد. نمره دادن به آن نیاز به آموزش خاصی ندارد و توضیحات لازم در پرسشنامه آورده شده است.

به همین ترتیب مقیاس ارزیابی کلی کودک و نوجوان توسط روان‌پزشک کودک و نوجوان در قبل از

۲۰ کودک وارد مطالعه شدند. طی درمان ۲ نفر از گروه بوپروپیون به علت عدم همکاری والدین از بررسی حذف شدند؛ و تعداد اعضای این گروه به ۱۸ نفر کاهش یافت. ابتدا داده‌های دموگرافیک کودکان مورد مطالعه بررسی شد.

توزیع جنسی آزمودنی‌ها در گروه به این ترتیب بود: در گروه متیل فنیدیت از ۲۰ نفر، ۱۶ نفر (۸۰ درصد) مذکر و ۴ نفر (۲۰ درصد) مؤنث بودند. در گروه بوپروپیون نیز از ۱۸ کودک، ۱۰ نفر (۵۵/۶ درصد) مذکر و ۸ نفر (۴۴/۴ درصد) مؤنث بودند. مادران ۵ درصد بیماران در گروه متیل فنیدیت و ۰ درصد در گروه بوپروپیون بی سواد بوده‌اند. پدران ۱۰ درصد کودکان در گروه متیل فنیدیت و ۵/۶ درصد در گروه بوپروپیون بی سواد بودند.

جدول ۱: سن کودک، مادر و پدر مبتلایان به ADHD آزمودنی‌ها در دو گروه مورد مطالعه

گروه‌های مورد مطالعه		متیل فنیدیت		بوپروپیون	
متغیر	میانگین	انحراف معیار	متیل فنیدیت	میانگین	انحراف معیار
سن کودک	۸٫۴۵	۱٫۷	۹٫۵	۲	
سن مادر	۳۶٫۶	۶٫۳	۳۳٫۳	۴٫۷	
سن پدر	۴۱٫۵	۷٫۷	۳۸٫۴	۵٫۳	
نتیجه	F=۱۸۴		F=۱۵۸		
آزمون	P<۰/۰۰۱		P<۰/۰۰۱		

جدول ۲: مقایسه نتایج درمانی در دو گروه مبتلایان به ADHD بر اساس نظر والد (ADHD_RS)

مرحله انجام آزمون		متیل فنیدیت		بوپروپیون	
میانگین	انحراف معیار	متیل فنیدیت	میانگین	انحراف معیار	بوپروپیون
قبل از داخله	۳۱/۰۵	۳/۸	۳۱/۳	۳/۰۷	
هفته ۴ بعد از داخله	۱۶/۷۵	۳/۷۳	۱۹/۷۷	۴/۵۷	
هفته ۸ بعد از داخله	۹/۶	۴/۱۸	۱۴/۳	۴/۴	
اثر دوره درمان		F=۳۳۵		P<۰/۰۰۱	
نتیجه آزمون	اثر مداخله		F=۷/۹۹		P<۰/۰۰۸
	اثر متقابل		F=۴/۳۷		P<۰/۰۱۶

مداخله، هفته ۴ و ۸ پس از شروع مداخله تکمیل و برای هر بیمار نمره‌دهی شد. این مقیاس عددی بوده که از ۱-۱۰۰ درجه‌بندی شده و برای بررسی سطح عملکرد کلی کودکان و نوجوانان زیر ۱۸ سال استفاده می‌شود. درجه‌بندی این مقیاس مستقل از تشخیص یک بیماری خاص روانی است. این مقیاس توسط شاخر، گولد و برازیک و همکاران در سال ۱۹۸۳ توصیف و ارائه شد (۲۸). سطح عملکرد عمومی بیمار در یک زمان مشخص با انتخاب پایین‌ترین سطح عملکردی تعیین می‌گردد (از سلامت تا بیماری روانی) و به ۱۰ سطح (هر سطح ۱۰ نمره) تقسیم می‌شود؛ و در موارد حد واسط از کدهای بین این سطوح استفاده می‌شود. نمره بالاتر نشانگر عملکرد بهتر فرد است. در مطالعات مختلف پایایی و روایی آن برای ارزیابی شدت بیماری و پیگیری بیمار مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است (۳۰، ۳۱).

فرد ارزیابی کننده، بیمار و خانواده او از نوع داروی تجویز شده اطلاعی نداشتند. زیرا داروها در بسته‌های تحت عنوان یک و دو جای گرفته و به بیمار تحویل داده می‌شد. طی مراجعات کودک در صورت نیاز دوز دارو تنظیم شده و عوارض جانبی آنها بر اساس فهرست عوارض جانبی دارو ثبت می‌شد (در هفته ۴ و ۸).

اطلاعات به دست آمدن توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۱/۵ مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج قبل و پس از درمان (هفته ۴ و ۸) با هم مقایسه شدند. از طریق آنالیز استقلال جدول توافقی و آزمون من ویتنی و آزمون کای دو و آزمون تی مستقل فراوانی و توزیع یکسان آزمودنی‌ها از جهت متغیرهای کیفی و کمی دموگرافیک مورد ارزیابی قرار گرفت؛ و از طریق آزمون تی مستقل و آزمون طرح اندازه‌های تکراری داده‌های مربوط به مداخلات درمانی مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در هر کدام از دو گروه متیل فنیدیت و بوپروپیون

جدول ۳: مقایسه تغییرات ADHD-RS از نظر والد در

گروه‌های مورد مطالعه				
تغییرات نظر والد ADHD_RS	متیل فنیدیت		بوپروپیون	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
تغییرات پس از هفته چهارم	۱۴/۳	۵/۰	۱۱/۶	۴/۲
تغییرات پس از هفته هشتم	۲۱/۴	۵/۸	۱۷/۰	۴/۴۹

جدول ۴- توزیع ADHD_RS از نظر والد در زمانهای مختلف به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

مرحله انجام آزمون	متیل فنیدیت		بوپروپیون	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
قبل از مداخله	۳۱/۰	۳/۶	۳۱/۳	۳/۰۷
هفته ۴ بعد از مداخله	۱۶/۷	۳/۷۳	۱۹/۷	۴/۵
هفته ۸ بعد از مداخله	۹/۶	۴/۱۸	۱۴/۳	۴/۴
نتیجه آزمون	F=۱۸۴	P<۰/۰۰۱	F=۱۵۸	P<۰/۰۰۱

ولی تفاوتی در دو گروه مشاهده نشده است ($P<۰/۰۰۱$).
 $P<۰/۰۰۸$.

ولی به علت وجود اثر متقابل بین دوره درمان و گروه‌های مورد مطالعه آنالیز به صورت تفکیک گروه‌ها و دوره درمان انجام شد (جدول ۳).

بر این اساس تغییرات ADHD-RS در هفته چهارم ($P=۰/۰۸۵$) در دو گروه تفاوت معناداری نداشت؛ اما در هفته هشتم کاهش ADHD-RS در گروه متیل فنیدیت به نحو معنی‌داری بهتر بود ($P=۰/۰۱۴$). از نظر والد وضعیت کودک در زمان‌های مختلف در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معناداری داشت (برای بوپروپیون $P<۰/۰۰۱$ و برای متیل فنیدیت $P<۰/۰۰۱$).

بر اساس ADHD-RS معلم دوره درمان در پاسخ درمانی تأثیر داشت ($P<۰/۰۰۱$)؛ اما پاسخ درمانی در دو گروه تفاوت معناداری نداشته است ($P=۰/۰۹۲$) (جدول ۴).

بر اساس مقیاس ارزیابی کلی کودکان (C-GAS) دوره درمان در پاسخ درمانی تأثیر داشت ($P<۰/۰۰۱$). اما پاسخ درمانی در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($P=۰/۲۸۳$) (جدول ۵).

از نظر والد ($P=۰/۶۵۱$) و از نظر معلم ($P=۰/۷۴۸$) و بر اساس C-CAS، ($P=۰/۷۸۱$) پاسخ درمانی در زیر گروه‌های مختلف ADHD (بی‌توجه، بیش‌فعال، مرکب) در گروه ریتالین تفاوت معناداری با هم نداشت.

در گروه بوپروپیون بر اساس CGAS ($P=۰/۲۷۶$) و نظر والد ($P=۰/۴۲۹$) پاسخ درمانی در زیر گروه‌های مختلف ADHD تفاوت معناداری با هم نداشت. اما از نظر معلم این اختلاف به سطح معناداری رسیده و بر این اساس زیر گروه بی‌توجه پاسخ بهتری نسبت به دیگر زیر گروه‌ها به درمان داده است ($P=۰/۰۰۴$) (جدول ۶).

شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده (بی‌اشتهایی (۷ نفر)، مشکلات خواب (۴ نفر)، کاهش وزن

۳۰ درصد در گروه متیل فنیدیت و ۱۱/۱ درصد در گروه بوپروپیون سواد بالتر از دیپلم داشتند. سن کودک، مادر و پدر آزمودنی‌ها در دو گروه در جدول ۱ آمده است.

دو گروه از نظر جنسیت ($P=۰/۱۰۶$)، نوع ADHD ($P=۰/۸۲$) رتبه تولد ($P=۰/۶۳$)، رابطه خویشاوندی والدین ($P=۰/۳۱$)، تحصیلات مادر ($P=۰/۳۶$)، تحصیلات پدر ($P=۰/۵۹$)، سن مادر ($P=۰/۰۸$)، سن پدر ($P=۰/۱۷$) و سن کودک ($P=۰/۰۷$) تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند.

شدت بیماری نیز در دو گروه در قبل از مداخله تفاوت معناداری نداشت ($P=۰/۷۶$) ADHD-RS والد ($P=۰/۴۸$) ADHD-Rs ($P=۰/۷۰$) CGAS).

بر اساس مقایسه ADHD-RS والد دوره درمان در هر دو گروه ریتالین و بوپروپیون مؤثر بوده است

جدول ۵: مقایسه نتایج درمانی مبتلایان به ADHD در دو گروه مورد مطالعه بر اساس نظر معلم (ADHD_RS)

گروه های مورد مطالعه					
بوپروپیون		متیل فنیدیت		مرحله انجام آزمون	
انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
۵/۷	۲۸/۲	۴/۹	۲۹/۵	قبل از مداخله	
۴/۸	۱۹/۰۵	۴/۶	۱۶/۴	هفته ۴ بعد از مداخله	
۴/۱	۱۴/۳	۴/۲	۱۰/۲	هفته ۸ بعد از مداخله	
F=۹۱/۵		P<۰/۰۰۱		اثر دوره درمان	
F=۳		P<۰/۰۹۲		اثر نوع درمان	
F=۲/۴۸		P<۰/۰۹۸		اثر متقابل	

نمرات ADHD-RS در طی هفته‌های مختلف درمان، نسبت به معاینه پایه در هر دو گروه کاهش داشت. بر اساس گزارش معلم و والد بوپروپیون مانند متیل فنیدیت توانست ADHD-RS را در یک دوره ۸ هفته‌ای کاهش دهد. از طرفی میانگین نمرات CGAS نسبت به معاینه پایه در طی هفته‌های مختلف درمان در هر دو گروه افزایش داشته است که مبین بهبود هر دو گروه بر اساس این مقیاس است. این امر نشان دهنده این است که بوپروپیون نیز توانسته است در یک دوره ۸ هفته‌ای مانند متیل فنیدیت نمره CGAS را بالا ببرد.

جدول ۶: بررسی پاسخ درمانی زیرگروه‌های ADHD در گروه بوپروپیون از نظر معلم

نوع ADHD						
مختلط		بیش فعال		بی توجه		نوبت مراجعه
انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۲/۹	۲۶/۶	۶/۶	۲۸/۳	۱۱/۵	۲۲/۶	قبل از مداخله
۳/۰	۲۰/۳	۶/۵	۲۰/۰	۶/۵	۱۳/۰	هفته ۴ بعد از مداخله
۲/۵	۱۵/۲	۴/۵	۱۷/۳	۳/۳	۸/۰	هفته ۸ بعد از مداخله
F=۲۵/۱۶۵		p<۰/۰۰۱		اثر دوره درمان		نتیجه آزمون
F=۷/۹۲۱		P=۰/۰۰۴		اثر نوع اختلال		

تأثیر بوپروپیون بر نشانه‌های اختلال در این پژوهش با نتایج مطالعاتی که اثر بوپروپیون را در کودکان مبتلا به اختلال ADHD با دارونما مقایسه کرده‌اند هماهنگ است (۲۶-۲۵). مثلاً در مطالعه دکتر صدرعاملی و همکاران در سال ۲۰۰۷ در کودکان و نوجوانان بوپروپیون تأثیر بیشتری از دارو نما در کاهش علائم اختلال داشت (۲۷).

از نظر شروع اثر درمانی، تأثیر سودمند بوپروپیون هم مانند متیل فنیدیت از هفته چهارم نشان داده شد. این امر را می‌توان با توجه به ساز و کار عمل بوپروپیون، به ویژه تأثیر آن بر سامانه دوپامینرژیک توجیه کرد (مانند محرک‌ها). این یافته نیز با مطالعات قبلی مانند مطالعه دکتر صدرعاملی و همکاران در سال ۲۰۰۷ همخوانی دارد. در تحقیق آنان نیز تأثیر بوپروپیون در هفته دوم تفاوت معناداری با دارونما نداشت؛ ولی در هفته چهارم بیشتر از دارونما بود (۲۸).

در مطالعه حاضر بنابر گزارش معلم تأثیر متیل فنیدیت و بوپروپیون تفاوت معناداری نداشته است؛ ولی بر پایه گزارش والدین تأثیر ریتالین در هفته هشتم با تفاوت معناداری بیشتر از بوپروپیون بوده است. تأثیر کم-تر بوپروپیون نسبت به متیل فنیدیت با نتایج بعضی مطالعات هماهنگی دارد. مثلاً در مروری که در سال ۲۰۰۹ در مورد درمان بزرگسالان مبتلا به ADHD انجام شده

(۷ نفر) و بی‌قراری (۳ نفر) به متیل فنیدیت مربوط بود. شایع‌ترین عوارض بوپروپیون بی‌اشتهایی، تحریک، سردرد و بی‌خوابی (هر کدام ۴ نفر) و تهوع، استفراغ و کاهش وزن (هر کدام ۳ نفر بود).

البته این گزارشات مربوط به هفته ۴ بود؛ و در هفته ۸ در مورد ریتالین ۱۱ نفر (از ۲۰ نفر) از بی‌اشتهایی و ۸ نفر از کاهش وزن و تنها ۱ نفر از مشکلات خواب شکایت داشت؛ و در مورد بوپروپیون بی‌قراری (۵ نفر از ۱۸ نفر) شایع‌ترین عارضه بود و باقی عوارض فروکش کردند. ۱ نفر در گروه متیل فنیدیت از تیک و ۱ نفر در گروه بوپروپیون از راش پوستی شکایت داشت که این موارد خفیف گزارش شده است.

بحث

بر پایه نتایج به‌دست آمده در این پژوهش میانگین

تأثیر بوپروپیون بیشتر از دارونما و کم‌تر از متیل فنیدیت گزارش شده است (۲۴). در حالی که در مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۴ بر روی کودکان تأثیر بوپروپیون تفاوت معناداری با متیل فنیدیت نداشته است (۳۲). این نتایج متناقض نشان می‌دهد که نیاز به ادامه تحقیقات در این زمینه وجود دارد.

با توجه به این که در مطالعه حاضر گزارش والد و معلم هر دو مورد استفاده قرار گرفته است می‌توان تفاوت در نتایج ارزیابی والد و معلم را به دلیل حضور آنها در محیط‌های متفاوت خانه و مدرسه نسبت داد. معمولاً مدرسه ساختار منظم‌تری نسبت به خانه و زمان حضور کودک در مدرسه نسبت به خانه کم‌تر است. عدم هماهنگی در گزارشات والد و معلم در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است (۳۱). مثلاً در مقایسه تأثیر بوپروپیون و دارونما توسط کانرز و همکاران نیز اثر بوپروپیون بر اساس گزارش والدین کم‌تر از مقدار گزارش شده بر اساس گزارش معلم بوده است (۲۵).

از نظر عوارض جانبی نیز همان‌گونه که در بررسی‌های کانرز و همکاران و صدر عاملی و همکاران نشان داده شده است بوپروپیون به خوبی تحمل می‌شود و عوارض اندکی دارد (۲۵، ۲۷) و جدی‌ترین آن راش پوستی بوده که در مطالعه ما در یک مورد آن هم به

صورت خفیف گزارش شده است.

بر اساس نتایج این پژوهش بوپروپیون داروی اثربخشی در درمان اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی در کودکان است. به علاوه به خوبی تحمل می‌شود و نیمرخ عوارض جانبی مطلوبی دارد. اما با توجه به نتایج ارزیابی والد اثر بوپروپیون کم‌تر از متیل فنیدیت می‌باشد. البته شمار کم آزمودنی‌های مطالعه و کوتاه بودن مدت پیگیری از محدودیت‌های این پژوهش هستند. به نظر می‌رسد با توجه به محدودیت مطالعات در این زمینه در کودکان انجام پژوهش‌های وسیع‌تر با تعداد بیشتر آزمودنی‌ها و پیگیری طولانی‌تر الزامی است.

تشکر و قدردانی

این پژوهش مصوب معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی مشهد به شماره ۶۵۴۳ مورخ ۸۸/۳/۱۰ می‌باشد. لازم به ذکر است این مطالعه با کد IRCT201012295500N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) به ثبت رسید. از همه کودکان، والدین و معلمین که در این پژوهش با ما همکاری نمودند سپاسگزاریم.

References

1. Sadock BJ, Sadock VA, Editors. Kaplan and Sadock's Pocket Handbook of Clinical Psychiatry. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(7):894-921.
3. Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, Langley K, Zaharieva I; deCODE Genetics, et al. Thapar A. Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. Am J Psychiatry. 2012;169(2):186-94.
4. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. J Clin Psychopharmacol. 2008; 28(3 Suppl 2):S39-45.
5. Deutsch CK, Matthyse S, Swanson JM, Farkas LG. Genetic latent structure analysis of dysmorphology in attention deficit disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1990; 29(2):189-94.

6. Faraone SV, Biederman J. Is attention deficit hyperactivity disorder familial? *Harv Rev Psychiatry*. 1994;1(5):271-87.
7. Faraone A, Biederman J, WJ Krifcher, Keenan K, Moore C, sprich S, et al. segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder: evidence for single gene transmission. *Psychiatry Genet*. 2: 257-75
8. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-22.
9. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3 Suppl 2):S46-53.
10. Watson SM, Richels C, Michalek AP, Raymer A. Psychosocial Treatments for ADHD: A Systematic Appraisal of the Evidence. *J Atten Disord*. 2012 May 30. [Epub ahead of print]
11. Verma R, Balhara YP, Mathur S. Management of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr Neurosci*. 2011;6(1):13-8.
12. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e145-57.
13. Sudden death in children treated with a tricyclic antidepressant. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. *Med Lett Drugs Ther*. 1990 Jun 1;32(819):53.
14. Biederman J, Baldessarini RJ, Goldblatt A, Lapey KA, Doyle A, Hesslein PS. A naturalistic study of 24-hour electrocardiographic recordings and echocardiographic findings in children and adolescents treated with desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(4):805-13.
15. Biederman J, Thisted RA, Greenhill LL, Ryan ND. Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5- to 14 – year-old children. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(3):87-93.
16. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Keenan K, Faraone S. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of attention deficit disorder: III. Lack of impact of comorbidity and family history factors on clinical response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(1):199-204.
17. Cox WH Jr. An indication for the use of imipramine in attention deficit disorder. *Am J Psychiatry*. 1982;139(8):1059-60.
18. Wilens TE, Biederman J, Geist DE, Steingard R, Spencer T. Nortriptyline in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: a chart review of 58 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993 ;32(2):343-9.
19. Wilens TE, Biederman J, Mick E, Spencer TJ. A systemic assessment of tricyclic antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1995;183(1):48-50.
20. Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, et al. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry*. 2001 Sep;13(3):129-34.
21. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. Bupropion for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 ;65(7):611-7.
22. Verbeek W, Tuinier S, Bekkering GE. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Adv Ther*. 2009;26(2):170-84.
23. Casat CD, Pleasants DZ, Van Wyck Fleet J. A double-blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1987;23(1):120-2.
24. Gold J, Buonopane RJ, Caggiano RA, Picciotto M, Vogeli C, Kanner NT, et al. Assessing outcomes in child psychiatry. *Am J Manag Care*. 2009;15(4):210-6.
25. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(10):1314-21.
26. Sadramely M, Karahmadi M, Azhar M, Koleini N, Farshidfar F. The Effect of Bupropion on Treating of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in 6-17 Years Children and Adolescents in Isfahan. *J Isfahan Med*

- Univ. 2009; 27(94):173-81.
27. DuPaul G, Power T, McGoey K, Ikeda M, Anastopoulos A. Reliability and validity of parent and teacher ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *J Psychoeducational Assess.* 1998;16(1): 55–68.
 28. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40(11):1228-31.
 29. Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, et al. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry.* 2001;13(3):129-34.
 30. Barrickman LL, Perry PJ, Allen AJ, Kuperman S, Arndt SV, Herrmann KJ, et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995; 34(5):649-57.
 31. McLoughlin G, Rijdsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Parents and teachers make different contributions to a shared perspective on hyperactive-impulsive and inattentive symptoms: a multivariate analysis of parent and teacher ratings on the symptom domains of ADHD. *Behav Genet.* 2011;41(5):668-79.
 32. Lay B, Schmidt MH, Mocks P, Musaeus B. [Diagnosis of expansive behavior in children: how do different observers assess in various situation?]. [Article in German]. *Z Kinder Jugend psychiatr.* 1994;22(1):39-46.

A double-blind, randomized comparison of efficacy and side effects of bupropion versus methylphenidate in children with ADHD

Moharari F., Ph.D

Assistant Professor of Child and Adolescent Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Ibn-e-Sina Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Soltanifar A., Ph.D

Assistant Professor of Child and Adolescent Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Ibn-e-Sina Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Mokhber N., Ph.D

Associate Professor of Neuropsychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Ibn-e-Sina Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Pasandideh M., MD

General Practitioner, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

Samadi R., MD

Resident of Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Ibn-e-Sina Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Soltanifar A., MD. MPH

General Practitioner, MPH, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Ibn-e-Sina Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received:10/03/2012, Revised:15/04/2012, Accepted:07/06/2012

Corresponding author:

Dr. Atefeh Soltanifar, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Ibn-e-Sina Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
E-mail: soltanifara@mums.ac.ir

Abstract

Background: ADHD is one of the most common neuropsychiatric disorders in children. Methylphenidate is the most frequent medication prescribed for this disorder, while bupropion is suggested as an alternative for treatment. This research aims to compare the efficacy and safety of bupropion and methylphenidate (Ritalin) in children with ADHD.

Methods: Forty children with ADHD, aged 6 to 12 years, from consecutive referrals to child psychiatric clinic of Ibn-e-Sina hospital were selected and randomly divided into two categories (treatment with methylphenidate or bupropion). Evaluations were carried out based on ADHD Rating Scale (by teacher and parent) and Global Clinical Scale (by clinician) at the beginning of the study and again after 4 and 8 weeks of the study. Adverse effects were also checked at 4 and 8 weeks. Data was analyzed using SPSS software, version 11.5.

Results: Data was normally distributed in the two categories in terms of demographic and quantitative variables. Therapeutic response, in parents' views, was better in Ritalin group and was significantly different at the end of the 8th week ($p=0.014$). Ritalin was also more efficacious in teachers' views, but had no significant advantage ($p=0.092$). Global clinical scale showed a significant advantage in both categories regarding response to therapy ($p=0.014$). Therapy was seen efficacious by parents, teachers, and clinician ($p<0.001$).

Conclusion: Results showed that bupropion was an effective agent in ADHD treatment, but its effect was less than methylphenidate based on the parents' report. (*Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, Volume 19, Number 3, pp.228-237*).

Keywords: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity, Children, Methylphenidate, Bupropion