

مقایسه اثربخشی بوسپرون و متیل فنیدیت در کودکان مبتلا به اختلال بیش فعالی کم توجهی

دکتر مهین اسلامی شهرباکی^۱، دکتر رزیتا داوری آشتیانی^۲، دکتر کتایون رازجویان^۳، دکتر همایون امینی^۴

Comparing the Effects of Bupirone and Methylphenidate in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Mahin Eslamishahr Babaki^a, Rosita Davari Ashtiani^a,
Katayoon Razjooyan^b, Homayoon Amini^c

Abstract

Objectives: To investigate the efficacy and side effects of bupirone in comparison with methylphenidate for controlling symptoms of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Method:** A total of thirty two 6-12 years old children with ADHD were examined. The teacher and parent ADHD Rating Scale (ADHD-RS) was used to gather data from both groups. Drug side effects were assessed based on side effect checklists for both drugs. Dosage of drug for patients was 0.5 mg/kg/day for the bupirone group and 0.3-1 mg/kg/day for the methylphenidate group. Data were analysed using paired t test, one way analysis of variance with repeated measures, independent t test and χ^2 . **Results:** In the end of six weeks, both groups showed decreases in the total score of ADHD-RS in subscales of attention deficit, hyper-activity, and impulsivity ($p < 0.001$). No significant differences were observed between the two groups on the parent ($p = 0.77$) and teacher ($p = 0.23$) rating scale scores. The groups were different regarding the inattention subscale, with methylphenidate being superior to bupirone. Side effects of bupirone were mild and rare in comparison with that of methylphenidate. **Conclusion:** Bupirone has a favorable side effect profile and it improves ADHD symptoms significantly. These preliminary findings of efficacy of bupirone in children with ADHD need further studies.

Key words: children adhd; Bupirone; methylphenidate

[Received: 16 June 2008; Accepted: 19 August 2008]

چکیده

هدف: بررسی اثربخشی و عوارض جانبی بوسپرون در مقایسه با متیل فنیدیت در کنترل نشانه‌های کودکان مبتلا به اختلال بیش فعالی کم توجهی (ADHD). **روش:** ۳۲ کودک ۶-۱۲ ساله مبتلا به ADHD مورد بررسی قرار گرفتند. برای گردآوری داده‌ها مقیاس ارزیابی ADHD (ADHD-RS) فرم پدر و مادر و آموزگار برای هر دو گروه به کار برده شد. عوارض دارویی بر پایه فهرست عوارض جانبی این دو دارو بررسی شد. دوز دارو برای بیماران در گروه بوسپرون ۰/۵ mg/kg/day و در گروه متیل فنیدیت ۰/۳-۱ mg/kg/day بود. داده‌ها به کمک آزمون‌های آماری اجنبیت شده، تحلیل واریانس یک‌راهه با اندازه گیری‌های مکرر، آزمون مستقل و آزمون نسی دو تحلیل شدند. **یافته‌ها:** در پایان شش هفته، هر دو گروه نسبت به پیش از آغاز بررسی، در نمره کلی ADHD-RS و زیرمقیاس‌های بی‌توجهی، بیش‌فعالی و تکانش‌گری کاهش معنی‌دار ($p = 0.001$) نشان دادند، ولی مقایسه دو گروه در نمره کلی ADHD-RS پدر و مادر ($p = 0.77$) و آموزگار ($p = 0.23$) تفاوتی نشان نداد. دو گروه در زیرمقیاس بی‌توجهی تفاوت داشتند، به طوری که متیل فنیدیت بر بوسپرون برتری داشت. عوارض جانبی بوسپرون کمتر از متیل فنیدیت بود. **نتیجه‌گیری:** بوسپرون نمرخ عوارض جانبی مطلوبی دارد و باعث بهبود محسوس در علائم ADHD می‌شود. این یافته‌های اولیه در مورد اثربخشی بوسپرون در کودکان مبتلا به ADHD به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد. **کلیدواژه‌ها:** اختلال بیش فعالی، بوسپرون، متیل فنیدیت

[دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۳/۲۷؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۵/۲۹]

^۱ فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمان؛ ^۲ فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه روانپزشکی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، تهران، خیابان شهید سلمی، بیمارستان امام حسین (ع)، دورنگار: ۰۲۱-۷۷۵۵۱۰۲۳ (نویسنده مسئول) ^۳ E-mail: rodavari@yahoo.com فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، ^۴ روانپزشک، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه روانپزشکی و مرکز تحقیقات روانپزشکی و روانشناسی.

* Corresponding author: Child and Adolescent Psychiatrist, Assistant Prof. of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Behavioral Sciences Research Center, Emam Hossein Hospital, Shahid Madami, Ave., Tehran, Iran, IR. Fax: +9821-77551023. E-mail: rodavari@yahoo.com; ^a Child and Adolescent Psychiatrist, Assistant Prof. of Kerman University of Medical Sciences; ^b Child and Adolescent Psychiatrist; ^c Psychiatrist, Associate Prof. of Tehran University of Medical Sciences.

مقدمه

اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی^۱ (ADHD) یکی از شایع‌ترین اختلال‌های روان‌پزشکی کودکان و نوجوانان، با شیوع ۵ تا ۱۲٪ و نشانه‌هایی مانند بی‌توجهی، حواس‌پرتی، بیش‌فعالی، تکانش‌گری و سایر نارسایی‌های عملکرد اجرایی است (انجمن روان‌پزشکی آمریکا^۲، راولند^۳، لسن^۴ و آبراموویتز^۵، ۲۰۰۲؛ فارانون^۶، بیدرمن^۷ و زیمرمن^۸، ۲۰۰۵). ADHD اختلالی مزمن است که در صورت درمان‌نشدن، پیامدهای بسیاری مانند افت عملکرد تحصیلی، اجتماعی و روابط میان‌فردی، افزایش رفتارهای ضداجتماعی، سوء مصرف مواد، افسردگی و اضطراب را در پی دارد (بیدرمن، میک^۹ و فارانون، ۲۰۰۰؛ برنسل^{۱۰} و یاگندران^{۱۱}، ۲۰۰۱؛ پاستور^{۱۲} و ریوین^{۱۳}، ۲۰۰۵). برای این اختلال دو زیرگروه پرخاشگر و غیرپرخاشگر مطرح شده، باور بر این است که کودکان پرخاشگر مشکلات روانی، اجتماعی و رفتاری بیشتر و کودکان غیرپرخاشگر کمبود توجه بیشتری دارند (مالهوترا^{۱۴} و سانتوش^{۱۵}، ۱۹۹۸). به‌تازگی نشان داده شده است که سامانه سروتونرژیک^{۱۶} در زیرگروه پرخاشگر این اختلال درگیر است (مادراس^{۱۷}، میلر^{۱۸} و فیشرمن^{۱۹}، ۲۰۰۵؛ آرنولد^{۲۰}، ۲۰۰۲؛ مالهوترا و سانتوش، ۱۹۹۸).

درمان استاندارد ADHD بهره‌گیری از داروهای محرک است. این داروها هم بر سامانه دوپامینرژیک^{۲۱} و هم بر سامانه نورآدرنرژیک^{۲۲} تأثیر دارند (سادوک^{۲۳} و سادوک^{۲۴}، ۲۰۰۵). در ۲۰-۳۰٪ موارد پاسخ به داروهای محرک - به‌عنوان داروهای ردیف اول - مطلوب گزارش نشده که یا به‌دلیل اثربخشی نبودن و یا به‌دلیل عوارض جانبی آن‌ها بوده است. گشایش‌ها و وزن، مشکلات خواب، زمان کوتاه اثر (سه تا چهار ساعت)، پدیده برگشت علائم با از میان‌رفتن اثر دارو^{۲۵} و خطر جدی سوء مصرف از جمله مواردی هستند که درمان این اختلال با داروهای محرک را محدود کرده‌اند (سولانتو^{۲۶}، ۱۹۹۸؛ بیدرمن و اسپنسر^{۲۷}، ۱۹۹۹). بنابراین جست و جوی داروهای جانشین یا داروهای مؤثرتر در درمان لازم به‌نظر می‌رسد.

بوسپرون^{۲۸} داروی ضد اضطرابی است که گرایش زیادی به گیرنده‌های 5-HT_{1A} (سروتونینی نوع 1A)، گرایش نسبی به گیرنده‌های 5-HT₂ اثر متوسط بر سامانه دوپامینرژیک (افزایش ساخت و آزادسازی دوپامین) و اثر آگونیستی نسبی بر گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک دارد (ولوسا^{۲۹}، ۲۰۰۶؛ فیشر^{۳۰}، جیانگ^{۳۱} و دامشک^{۳۲}، ۱۹۹۷؛

مالهوترا و سانتوش، ۱۹۹۸؛ مارک^{۳۳}، گیل^{۳۴}، ادوین^{۳۵}، هنریتال^{۳۶} و جان^{۳۷}، ۱۹۹۹). به بیان دیگر بوسپرون مانند برخی از محرک‌ها و داروهای سه‌حلقه‌ای^{۳۸}، بر سامانه‌های مونوآمینرژیک گوناگون، اثرات متفاوتی دارد (مالهوترا و سانتوش، ۱۹۹۸). بنابراین ممکن است بوسپرون در کنترل بی‌توجهی، بیش‌فعالی، تکانش‌گری و مشکلات رفتاری همراه با ADHD مؤثر باشد (مالهوترا و سانتوش، ۱۹۹۸؛ گروس^{۳۹}، ۱۹۹۵). هم‌چنین عوارض جانبی بوسپرون شایع یا جدی نبوده، در اختلال‌های اضطرابی، درخودماندگی^{۴۰} و رفتارهای پرخاشگرانه و تکانش‌گری کودکان و نوجوانان به‌کار برده می‌شود (مالهوترا و سانتوش، ۱۹۹۸؛ نیدرهاوفر^{۴۱}، ۲۰۰۳؛ مارک و همکاران، ۱۹۹۹؛ آپتر^{۴۲} و آلن^{۴۳}، ۱۹۹۹؛ بویتلاار^{۴۴} و وندرگاچ^{۴۵}، ۱۹۹۸).

بررسی‌هایی که تا کنون درباره مصرف بوسپرون در درمان ADHD انجام شده‌اند، بیشتر از نوع باز^{۴۶} (مالهوترا و سانتوش، ۱۹۹۸؛ گروس، ۱۹۹۵؛ نیدرهاوفر، ۲۰۰۳) و یک مورد نیز با گروه کنترل (دارونما) بوده است (پوپر^{۴۷}، ۲۰۰۰). در همه این بررسی‌ها اثربخشی بوسپرون در کاهش نشانه‌های ADHD و بهبود عملکرد بیماران تأیید شده است (مالهوترا و سانتوش، ۱۹۹۸؛ گروس، ۱۹۹۵؛ نیدرهاوفر، ۲۰۰۳). در بررسی حاضر اثرها و عوارض درمانی بوسپرون و متیل فنیدیت در کودکان مبتلا به ADHD به شکل دوسوکور^{۴۸} و بر پایه گزارش پدر و مادر و آموزگار مقایسه شد تا روشن شود که

1- Attention Deficit-Hyperactivity Disorder

2- Rowland

3- American Psychiatric Association

4- Lesesne

6- Faraone

8- Zimmerman

10- Brownell

12- Pastor

14- Malhotra

16- serotonergic

18- Miller

20- Arnold

22- noradrenergic

24- rebound

26- Spenser

28- 5-hydroxytryptamine

30- Pfeffer

32- Domeshek

34- Gail

36- Henrietal

38- tricyclic drugs

40- autism

42- Apter

44- Buitelaar

46- open

48- double-blind

5- Abramowitz

7- Biederman

9- Mick

11- Yogendran

13- Reuben

15- Santosh

17- Madras

19- Fishman

21- dopaminergic

23- Sadock

25- Solanto

27- buspirone

29- Velosa

31- Jiang

33- Mark

35- Edwin

37- John

39- Gross

41- Niederhofer

43- Allen

45- Van der Gaag

47- Popper

و دو قرار می گرفتند و فرد ارزیابی کننده، بیمار، خانواده او از نوع داروی تجویز شده آگاهی نداشتند. در طی پژوهش، بیماران در هفته‌های دوم، چهارم و ششم معاینه شدند و پرسش‌نامه ADHD-RS توسط آموزگار و والدین تکمیل شد. در این نشست‌ها در صورت نیاز دوز دارو تنظیم و عوارض جانبی آن‌ها بر پایه فهرست عوارض دو دارو بررسی شد.

پاسخ به درمان یعنی کاهش نمره کلی پرسش‌نامه ADHD-RS و زیرمقیاس‌های آن (میکلسون^۳ و همکاران، ۲۰۰۲؛ پارپراوناکیل^۷، فورنرت^۸، وول^۹ و رنریک^{۱۱}، ۲۰۰۵) در هر گروه به وسیله آزمون t جفت شده^{۱۱} و تحلیل واریانس یک‌راهه با اندازه‌گیری مکرر^{۱۲} ارزیابی و دو گروه با استفاده از آزمون مستقل^{۱۳} و آزمون خی‌دو^{۱۴} مقایسه شدند.

یافته‌ها

دو گروه از نظر سنی و جنسیت تفاوت نداشتند و نوع اختلال در همگی از نوع مختلط بود. از گروه بوسپرون (n=۱۹)، یک نفر به علت علائم تیک و یک نفر به علت همکاری نکردن والدین و از گروه متیل فنیدیت (n=۱۸) سه نفر به علت همکاری نکردن والدین در تکمیل پرسش‌نامه از بررسی کنار گذاشته شدند. میانگین دوز مصرف متیل فنیدیت ۲۵ mg/day (۱۵-۶۰ mg/day) و میانگین دوز مصرف بوسپرون ۲۵ mg/day (۱۵-۴۵ mg/day) بود. در هر دو گروه نمره کلی و نمرات زیرگروه‌های پرسش‌نامه ADHD-RS در هفته‌های مختلف نسبت به نمره این پرسش‌نامه در معاینه اولیه تفاوت معنی‌داری نشان داد (p<۰/۰۰۱) که بیانگر شروع اثرات درمانی هر دو دارو از هفته دوم است. در کاهش نمره کلی ADHD-RS تفاوتی میان بوسپرون و متیل فنیدیت مشاهده نشد (جدول ۱). در زمینه کاهش نمره کلی ADHD-RS به‌عنوان پاسخ به درمان، محاسبه نسبت شانس^{۱۵} تفاوتی میان دو گروه نشان نداد (جدول ۲). در هفته ششم بر پایه گزارش والدین در گروه متیل فنیدیت ۸۷/۵٪ (۱۳ نفر از ۱۵ نفر) و

آیا می‌توان بوسپرون را به‌عنوان یک داروی جایگزین احتمالی در درمان اختلال بیش‌فعالی با کمبود توجه به کار برد یا نه.

روش

این بررسی از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده^۱ است و در آن ۳۷ کودک ۶-۱۲ ساله مبتلا به ADHD مراجعه‌کننده به درمانگاه روانپزشکی کودک و نوجوان بیمارستان امام حسین (ع) تهران بررسی شدند. تشخیص اختلال به کمک مصاحبه بالینی انجام شده توسط روانپزشک کودک و نوجوان با کودک و پدر و مادر او و بر پایه ملاک‌های DSM-IV-TR^۲ (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰) انجام شد. گفتنی است که هزینه‌های درمانی بر عهده درمانگر بوده، پدر و مادر می‌توانستند در هر زمان در طول پژوهش، فرزند خود را از بررسی خارج نمایند. هدف و روش پژوهش برای پدران و مادران توضیح داده شده و از آن‌ها رضایت‌نامه کتبی آگاهانه گرفته شد. معیارهای ورود به بررسی، شامل تشخیص ADHD بر پایه ملاک‌های DSM-IV-TR^۲ و گرفتن دست‌کم نمره ۲۰ در مقیاس ارزیابی ADHD^۳ (ADHD-RS) (دوپال^۴، ۱۹۹۱) بود. پرسش‌نامه ADHD-RS پرسش‌نامه‌ای است دارای چهارده گویه که زیرمقیاس‌های بی‌توجهی، بیش‌فعالی و تکانش‌گری اختلال را از صفر (نبود نشانه) تا سه (شدید) سنجش و نمره‌گذاری می‌کند. کمترین نمره در این پرسش‌نامه صفر و سقف آن ۴۲ است (همان‌جا). ملاک‌های خروج از بررسی، ابتلا به اختلال روانپزشکی عمده دیگر به جز نافرمانی مقابله‌ای و اختلال سلوک، استفاده از داروی روانگردان دو هفته پیش از بررسی و عقب‌ماندگی ذهنی^۵ (هوشیهر کمتر از ۷۰) بر پایه ارزیابی بالینی و وجود هر اختلال عصب‌شناختی و پزشکی عمده بود. بیماران به تصادف در دو گروه ۱۸ نفره (متیل فنیدیت) و ۱۹ نفره (بوسپرون) جای داده شدند. در یک گروه درمان با متیل فنیدیت (شرکت تولیدکننده: پارس دارو) با دوز ۰/۵ mg/kg/day و در گروه دیگر درمان با بوسپرون (شرکت تولیدکننده: ایران دارو) با دوز ۰/۵ mg/kg/day آغاز شد. نخست، معاینه فیزیکی به‌ویژه از نظر وزن و فشارخون انجام شد و به پدر و مادر شیوه تکمیل پرسش‌نامه ADHD-RS توضیح داده شد. یک نسخه از این پرسش‌نامه نیز به‌وسیله پدر و مادر برای آموزگار برده شد. داروها در پاکت‌هایی با نام گروه یک

- 1- randomized double-blind clinical trial
- 2- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th. ed.), Text Revision
- 3- ADHD Rating Scale
- 4- Dupaul
- 5- mental retardation
- 6- Michelson
- 7- Purper-Ouakil
- 8- Fournoret
- 9- Wohl
- 10- Reneric
- 11- paired t test
- 12- one-way repeated measure analysis of variance
- 13- independent student t-test
- 14- chi square
- 15- odd's ratio

جدول ۱- مقایسه نمرات ADHD-RS والدین و آموزگار در دو گروه متیل فنیدیت و بوسپیرون

| نوع | هفته ویزیت | میانگین نمرات در گروه متیل فنیدیت | میانگین نمرات در گروه بوسپیرون | t | درجه آزادی | سطح معنی‌داری |
|---------|------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------|------------|---------------|
| والدین | پایه | ۳۲/۸۷ | ۳۱/۵۹ | -۰/۵۴۴ | ۳۰ | ۰/۵۹ |
| | ۲ | ۲۴/۳۳ | ۲۵/۵۹ | ۰/۴۶۱ | ۳۰ | ۰/۶۵ |
| | ۴ | ۱۹/۶۷ | ۲۱/۳۰ | ۰/۵۲۹ | ۳۰ | ۰/۶۰ |
| آموزگار | ۶ | ۱۵/۵۳ | ۱۷/۷۳ | ۰/۶۸۲ | ۲۸ | ۰/۵۰ |
| | پایه | ۳۲/۵۰ | ۳۲/۲۴ | -۰/۱۰۸ | ۲۹ | ۰/۹۱ |
| | ۲ | ۲۳/۰۷ | ۲۵/۷۱ | ۰/۹۹۶ | ۲۹ | ۰/۳۳ |
| | ۴ | ۱۸/۲۱ | ۲۲/۰۶ | ۱/۵۷۳ | ۲۹ | ۰/۱۳ |
| | ۶ | ۱۳/۸۶ | ۱۸/۴ | ۲/۱۲۵ | ۲۷ | ۰/۰۴ |

نمرات بی‌توجهی، تفاوت معنی‌دار بود ($p < 0.01$)، ولی دو دارو از نظر تأثیر بر زیرمقیاس‌های بیش‌فعالی و تکانش‌گری تفاوتی با یکدیگر نداشتند (جدول ۳ و ۴). شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده (بی‌اشتهایی، مشکلات خواب، زودرنجی، کاهش وزن و بی‌قراری) به متیل فنیدیت مربوط بودند. در بوسپیرون شایع‌ترین عوارض، تیک (چهار نفر) و سرگیجه (سه نفر) بود، که شدت آن خفیف گزارش شد.

در گروه بوسپیرون (۷۲/۲٪) (۱۲ نفر از ۱۵ نفر) و بر پایه گزارش آموزگار در گروه متیل فنیدیت (۱۰۰٪) (۱۴ نفر از ۱۴ نفر) و در گروه بوسپیرون (۷۲/۲٪) (۱۳ نفر از ۱۵ نفر) به درمان پاسخ دادند. با در نظر گرفتن موارد ریزش و انجام تحلیل بر پایه آخرین سنجش انجام شده^۱ (LOCF) نیز در نتایج تغییری دیده نشد. تحلیل واریانس نیز نتایج مشابهی نشان داد. در نمرات زیرمقیاس‌های ADHD-RS بر پایه گزارش آموزگار میان متیل فنیدیت و بوسپیرون در کاهش

۲۲۶
226

جدول ۲- مقایسه میزان پاسخ به درمان در نمره کل ADHD-RS والدین و آموزگار در دو گروه درمان

| نوع | هفته ویزیت | گروه درمانی | پاسخ به درمان (تعداد) | عدم پاسخ به درمان (تعداد) | نسبت شانس | حد پایینی | حد بالایی |
|------------|------------|-------------|-----------------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|
| پدر و مادر | ۲ | متیل فنیدیت | ۹ | ۶ | ۲/۵۷ | ۰/۶۵ | ۱۱/۵۴ |
| | | بوسپیرون | ۶ | ۱۱ | | | |
| | ۴ | متیل فنیدیت | ۱۲ | ۳ | ۱/۶۷ | ۰/۳۲ | ۸/۵۹ |
| | | بوسپیرون | ۱۲ | ۵ | | | |
| | ۶ | متیل فنیدیت | ۱۳ | ۲ | ۱/۶۱ | ۰/۲۳ | ۱۱/۴۶ |
| | | بوسپیرون | ۱۲ | ۳ | | | |
| آموزگار | ۲ | متیل فنیدیت | ۹ | ۵ | ۳/۳۰ | ۰/۷۵ | ۱۴/۴۷ |
| | | بوسپیرون | ۶ | ۱۱ | | | |
| | ۴ | متیل فنیدیت | ۱۲ | ۲ | ۱/۸۵ | ۰/۲۸ | ۱۱/۹۸ |
| بوسپیرون | | ۱۳ | ۴ | | | | |
| | ۶ | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۰ | ۲/۰۸ | ۱/۴۰ | ۳/۰۷ |
| | | بوسپیرون | ۱۳ | ۲ | | | |

۱- Last Observation Carry Forward

جدول ۳- مقایسه نمرات زیرمقیاس‌های پرسش‌نامه ADHD-RS در طی ویزیت‌های متفاوت در دو گروه درمانی بر پایه گزارش والدین

| زیرگروه | هفته ویزیت | گروه درمانی | تعداد | میانگین | ± | درجه آزادی | سطح معنی‌داری |
|------------|-------------|-------------|-------|---------|-------|------------|---------------|
| کمبود توجه | پایه | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۱۴/۴۰ | ۰/۴۵ | ۳۰ | ۰/۶۶ |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۱۴/۸۸ | | | |
| | ۲ | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۱۰/۲۰ | ۲/۲۳ | ۳۰ | ۰/۰۳ |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۱۳/۰۰ | | | |
| | ۴ | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۸/۱۳ | ۱/۹۰ | ۳۰ | ۰/۰۷ |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۱۰/۸۲ | | | |
| ۶ | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۶/۰۰ | ۲/۳۷ | ۲۸ | ۰/۰۲ | |
| | بوسپرون | ۱۵ | ۱۰/۰۰ | | | | |
| بیش‌فعالی | پایه | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۱۱/۱۳ | -۰/۶۴ | ۳۰ | ۰/۵۳ |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۱۰/۴۱ | | | |
| | ۲ | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۸/۳۳ | -۰/۴۸ | ۳۰ | ۰/۶۴ |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۷/۷۶ | | | |
| | ۴ | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۶/۶۰ | -۰/۱۹ | ۳۰ | ۰/۸۵ |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۶/۳۵ | | | |
| ۶ | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۵/۲۰ | -۰/۶۰ | ۲۸ | ۰/۵۵ | |
| | بوسپرون | ۱۵ | ۴/۳۷ | | | | |
| نکانش‌گری | پایه | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۱۱/۸۷ | -۱/۳۰ | ۳۰ | ۰/۲۰ |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۱۰/۴۷ | | | |
| | ۲ | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۹/۳۳ | -۱/۲۳ | ۳۰ | ۰/۲۳ |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۸/۰۰ | | | |
| | ۴ | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۷/۷۳ | -۰/۹۱ | ۳۰ | ۰/۳۷ |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۶/۷۱ | | | |
| ۶ | متیل فنیدیت | ۱۵ | ۶/۴۰ | -۱/۰۵ | ۲۸ | ۰/۳۰ | |
| | بوسپرون | ۱۵ | ۵/۱۳ | | | | |

جدول ۴- مقایسه نمرات زیرمقیاس‌های پرسش‌نامه ADHD-RS در طی ویزیت‌های متفاوت در دو گروه درمانی بر پایه گزارش آموزگار

| زیرگروه | هفته ویزیت | گروه درمانی | تعداد | میانگین | ± | درجه آزادی | سطح معنی‌داری |
|------------|-------------|-------------|-------|---------|-------|------------|---------------|
| کمبود توجه | پایه | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۱۴/۷۱ | ۰/۰۴ | ۲۹ | *N.S. |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۱۴/۷۶ | | | |
| | ۲ | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۹/۷۱ | ۲/۴۲ | ۲۹ | ۰/۰۲ |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۱۴/۰۶ | | | |
| | ۴ | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۷/۸۶ | ۲/۳۷ | ۲۹ | ۰/۰۲ |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۱۱/۱۲ | | | |
| ۶ | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۵/۵۷ | ۳/۶۵ | ۲۷ | ۰/۰۰۱ | |
| | بوسپرون | ۱۵ | ۱۰/۲۰ | | | | |
| بیش‌فعالی | پایه | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۱۰/۷۹ | ۰/۴۶ | ۲۹ | N.S. |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۱۱/۲۴ | | | |
| | ۲ | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۷/۷۹ | ۰/۴۰ | ۲۹ | N.S. |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۸/۱۸ | | | |
| | ۴ | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۵/۸۶ | ۱/۶۵ | ۲۹ | N.S. |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۷/۴۱ | | | |
| ۶ | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۴/۵۷ | ۱/۴۷ | ۲۷ | N.S. | |
| | بوسپرون | ۱۵ | ۵/۸۰ | | | | |
| نکانش‌گری | پایه | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۱۰/۷۹ | -۰/۱۷ | ۲۹ | N.S. |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۱۰/۵۹ | | | |
| | ۲ | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۸/۵۰ | -۰/۵۸ | ۲۹ | N.S. |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۷/۷۶ | | | |
| | ۴ | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۶/۸۶ | -۰/۵۸ | ۲۹ | N.S. |
| | | بوسپرون | ۱۷ | ۶/۲۹ | | | |
| ۶ | متیل فنیدیت | ۱۴ | ۵/۴۳ | -۰/۶۷ | ۲۷ | N.S. | |
| | بوسپرون | ۱۵ | ۴/۷۳ | | | | |

* non-significant

بحث

بر پایه نتایج به‌دست آمده در این پژوهش میانگین نمرات ADHD-RS در طی هفته‌های مختلف درمان، نسبت به معاینه پایه در هر دو گروه کاهش داشت، یعنی بر پایه گزارش آموزگار و والدین، بوسپرون هم مانند متیل فنیدیت توانست نمرات ADHD-RS را در یک دوره شش هفته‌ای کاهش دهد. این یافته (کاهش نشانه‌های ADHD) با بررسی‌های مالهوترا و سانتوش (۱۹۹۸)، گروس (۱۹۹۵) و نیدرهافر (۲۰۰۳) در زمینه کاربرد بوسپرون برای کودکان مبتلا به ADHD هم خوانی دارد.

از نظر شروع اثر درمانی، تأثیر سودمند بوسپرون هم مانند متیل فنیدیت از هفته دوم آغاز شد. این امر را می‌توان با توجه به سازوکار عمل بوسپرون، به‌ویژه تأثیر آن بر سامانه دوپامینرژیک توجه کرد (همانند محرک‌ها). این یافته نیز با یافته‌های مالهوترا و سانتوش (۱۹۹۸)، گروس (۱۹۹۵) و نیدرهافر (۲۰۰۳) هم‌خوان است.

بوسپرون در کاهش نمرات زیرمقیاس‌های بیش‌فعالی و تکانش‌گری تفاوتی با متیل فنیدیت نداشت. در بررسی‌های پیشین (ماندوکی^۱، ۱۹۹۴؛ مالهوترا و سانتوش، ۱۹۹۸؛ مک کورمیک^۲، ۱۹۹۷) نیز این یافته به‌دست آمده بود که بوسپرون بر رفتار بیش‌فعالی، تکانش‌گری و پرخاشگری کودکان مبتلا به ADHD حتی در مواردی که محرک‌ها (متیل فنیدیت) تأثیر نداشته باشند، مؤثر است.

هم‌چنین بر پایه گزارش والدین و آموزگار بوسپرون باعث کاهش میانگین نمره کم‌توجهی شد که با یافته‌های نیدرهافر (۲۰۰۳) و مالهوترا و سانتوش (۱۹۹۸) هم‌خوان است. ولی بر پایه گزارش آموزگار اثربخشی بوسپرون در کاهش نشانه‌های کم‌توجهی کمتر از متیل فنیدیت بود. با توجه به این که در پژوهش حاضر پاسخ به درمان بر پایه گزارش والدین و آموزگار و در مقایسه با داروی استاندارد مانند متیل فنیدیت بررسی شد، یافته به‌دست آمده پذیرفتنی است. زیرا در بررسی‌های پیشین بوسپرون با دارویی مقایسه نشده بود و گزارش آموزگار نیز که درباره نشانه‌های کمبود توجه اطلاعات بیشتری به‌دست می‌دهد، وجود نداشته است. البته افراد نسبت به معاینه پایه، کاهش چشم‌گیر نشانه‌ها را در زمینه کمبود توجه در داخل گروه نشان دادند.

اختلال در عملکرد سامانه دوپامینرژیک (به‌ویژه) و سیستم نورآدرنرژیک در ADHD نشان داده شده است و در زمینه

همراهی با مشکلات رفتاری، سامانه سروتونرژیک نیز درگیر می‌شود (مالهوترا و سانتوش، ۱۹۹۸). بوسپرون دارویی است که به‌نوعی بر همه این پیام‌رسان‌های عصبی اثر می‌گذارد (مالهوترا و سانتوش، ۱۹۹۸؛ مارک و همکاران، ۱۹۹۹؛ ولوسا، ۲۰۰۶؛ فیفر و همکاران، ۱۹۹۷). بنابراین چون ADHD در بسیاری از موارد با سایر اختلال‌های روان‌پزشکی به‌ویژه اختلال نافرمانی مقابله‌ای، اختلال سلوک و اختلال‌های اضطرابی همراه است (گروه همکاری MTA^۳، ۱۹۹۹)، شاید بوسپرون بتواند دارویی مؤثر در درمان ADHD به‌ویژه در این موارد باشد.

از نظر عوارض جانبی نیز همان‌گونه که در بررسی‌های نیدرهافر (۲۰۰۳)، مالهوترا و سانتوش (۱۹۹۸)، آپشر و آلن (۱۹۹۹) و مارک و همکاران (۱۹۹۹) آمده است، بوسپرون با عوارض ناچیز و اندکی همراه بود که شایع‌ترین آنها تیک بود.

این پژوهش نشان داد که اثر بخشی بوسپرون در درمان اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی قابل ملاحظه است و به‌خوبی تحمل می‌شود. نیم‌رخ عوارض جانبی آن پذیرفتنی است و به‌نظر می‌رسد می‌تواند در خط دوم درمان کودکان مبتلا به ADHD جایگزین مناسبی برای محرک‌ها باشد؛ به‌ویژه در مواردی که بیش‌فعالی و تکانش‌گری برتری داشته باشند. البته شمار کم آزمودنی‌های پژوهش و کوتاه‌بودن مدت پی‌گیری از محدودیت‌های این پژوهش بودند. بنابراین سخن گفتن از اثربخشی و کم‌عارضه‌بودن آن نیازمند بررسی‌های متقاطع^۴ و درازمدت‌تر است. با توجه به شایع‌تر بودن عارضه تیک در گروه بوسپرون، شاید بهتر بود بیماران از نظر سابقه خانوادگی و شخصی تیک بررسی می‌شدند. بنابراین لازم است در بررسی‌های آینده پیش از آغاز درمان با بوسپرون ارزیابی دقیق‌تری در این زمینه انجام شود.

سیاسگزاری

از همه کودکان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی کم‌توجهی، والدین و آموزگاران آن‌ها که در انجام این پژوهش با ما همکاری نمودند، قدردانی می‌شود. این پژوهش با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است.

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th. ed.) Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th. ed., text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Apter, J. T., & Allen, L. A. (1999). Buspirone: Future directions. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, 86-93.
- Arnold, L. E. (2002). Treatment alternatives for attention-deficit/hyperactivity disorder. In: P. S. Jensen, & Cooper, J. (Eds.), *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; State of the Science; Best Practices Kingston, NJ: Civic Research Institute.*
- Biederman, J., & Spenser, T. (1999). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biological Psychiatry*, 46, 1234-1242.
- Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age dependent decline of symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder: Impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry*, 157, 816-818.
- Brownell, M. D., & Yogendran, M. S. (2001). Attention deficit-hyperactivity disorder in Manitoba children: Medical diagnosis and psychostimulant treatment rates. *Canadian Psychiatry*, 46, 264-272.
- Buitelaar, J. K., & Van der Gaag, R. J. (1998). Buspirone in the management of anxiety and irritability in children with pervasive developmental disorders: Results of an open-label study. *Journal of Child Psychiatry*, 37, 56-59.
- Dupaul, G. P. (1991). Parent and teacher ratings of ADHD symptoms: Psychometric properties in a community based sample. *Journal of Clinical Child Psychology*, 20, 245-253
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Zimmerman, B. A. (2005). Correspondence of parent and teacher report in medication trials. *European Journal of Child and Adolescent Psychiatry*, 14, 20-27.
- Gross, M. D. (1995). Buspirone in ADHD with ODD (letter). *Journal of American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 1260.
- Madras, B. K., Miller, G. M., & Fishman, A. J. (2005). The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1397-1409.
- Malhotra, S., & Santosh, P. J. (1998). An open clinical trial of buspirone in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37, 364-371.
- Mandoki, M. (1994). Buspirone treatment of traumatic brain injury in a child who is highly sensitive to adrenergic effects of psychotropic medications. *Child and Adolescent Psychopharmacology*, 4, 129-139.
- Mark, A., Gail, A., Edwin, H., Henrietal, L., & John, S. (1999). Anxiolytic, adrenergic agents and naltrexone. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 546-556.
- McCormick, L. H. (1997). Treatment with buspirone in a patient with autism. *Archives of Family Medicine*, 6, 368-370.
- Michelson, D., Allen, A. J., Busner, J., Casat, C., Dunn, D., Kratchwil, C., Newcorn, J., Randy Sallee, F., Kelsey, D., Wernicke, J., Trapp, N. J., & Harder, D. (2002). Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorders. A randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1896-1901.
- MTA Cooperative Group (1999). Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1088-1096.
- Niederhofer, H. (2003). An open trial of buspirone in the treatment of ADD. *Human Psychopharmacology, Clinical & Experimental*, 18, 489-492.
- Pastor, P., & Reuben, C. (2005). Racial and ethnic differences in ADHD and learning disorders in young school age children, parental reports in the National Health Interview Survey. *Public Health Reports*, 120, 383-392.
- Pfeffer, C. R., Jiang, H., & Domeshek, L. J. (1997). Buspirone treatment of psychiatrically hospitalized prepubertal children with symptoms of anxiety and moderately severe aggression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 7, 145-155.
- Popper, C. W. (2000). Pharmacologic alternatives to psycho-

- stimulants for the treatment of ADHD. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9, 605-646.
- Purper-Ouakil, D., Fournere, P., Wohl, M., & Reneric, J. P. (2005). Atomoxetine: A new treatment for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Encephale*, 31, 337-348.
- Rowland, A. S., Lesesne, C. A., & Abramowitz, A. J. (2002). The epidemiology of ADHD-A public health view. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review*, 8, 162-170.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2005). *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (8th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Solanto, M. V. (1998). Neuropsychopharmacological mechanism of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: A review and integration. *Behavioral Brain Research*, 94, 127-152.
- Velosa, J. F. (2006). Riddle MA; Pharmacologic treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9, 119-133.

