



دارو درمانی

بیماری اختلال توجه توأم با بیش فعالی

دکتر فریبرز فرساد: دانشکده داروسازی تهران
دکتر بیتا مسگرپور: مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور
دکتر حمیدرضا ادهمی: دکتر داروساز آزاد

خلاصه مقاله

بیماری کم توجهی توأم با بیش فعالی (ADHD) یک اختلال رفتاری با علت نامشخص می باشد که با خصوصیتی نظیر بی توجهی (inattention)، رفتارهای بدون تفکر (impulsivity) و فعالیت بیش از حد یا بیش فعالی (hyperactivity)، به طور عمده در کودکان و نوجوانان نمود پیدا می کند. این اختلال رفتاری ممکن است در خانه، مدرسه و یا در شرایط اجتماعی که مستلزم توجه و تمرکز مداوم می باشد، بروز نماید.

درمان این بیماری به دو بخش غیردارویی (شامل رژیم غذایی، روان درمانی و ...) و دارو درمانی تقسیم می شود که البته در مورد روشهای درمان اختلاف نظر زیادی وجود دارد. محرکهای سیستم عصبی مرکزی، داروی انتخابی برای این اختلال محسوب می شوند. همچنین در شرایط خاص و جمعیتهای ویژه می توان از جایگزینهایی نظیر ضدافسردگیهای سه حلقه ای، مهارکننده های آنزیم مونوآکسیداز، مهارکننده های انتخابی بازجذب سروتونین و آگونیستهای رسپتورهای آدرنرژیک استفاده کرد.

در این مقاله سعی شده تا با مروری بر اختلاف نظرهای مربوط به روشهای درمانی، به مقایسه و ارزیابی جدیدترین شیوه های دارو درمانی این اختلال رفتاری پرداخته شود.



گسترش دانش پزشکی و شناخت بیماریهای پیچیده که معمولاً با علایمی ظریف و گاهی نامحسوس همراه می‌باشد، سبب شده است که متخصصین این رشته نسبت به کوچکترین اختلال در رفتار و کردار انسان دقیق و حساس باشند. یکی از این موارد بیماری اختلال توجه توأم با بیش‌فعالی [Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)] می‌باشد. شیوع این بیماری در کودکانی که به مدرسه می‌روند حدود ۶ درصد است که در پسران حدود ۵ برابر دختران بروز می‌کند. این آمار نشان دهنده این است که پسران به نسبت بیشتری از دختران دچار این بیماری می‌شوند.

رشد فرآیند دقت و توجه در کودکان به‌طور معمول شامل سه مرحله می‌شود. در مرحله نخست، توجه و دقت کودک کاملاً انحصاری خواننده می‌شود. اصطلاح کاملاً انحصاری که توسط روانشناسان به‌کار می‌رود بیانگر دقت و توجه کودک است که برای مدتی طولانی روی یک موضوع مشخص متمرکز شود. گاهی اوقات کودک را در این حالت به اشتباه بهت زده می‌خوانند.

در مرحله دوم، دقت کودک به صورت قابل ملاحظه‌ای پیشرفت نموده و به راحتی می‌تواند بر روی مسایل پیرامون خود متمرکز شود. لیکن این تمرکز به صورتی است که پس از مدتی تمرکز بر روی یک موضوع، آن را رها کرده و سراغ موضوع جدیدی می‌رود. به همین

ترتیب کودک همواره در جستجوی مسایل تازه و جدید می‌باشد به‌طوری که هیچ موضوعی نمی‌تواند او را برای مدتی طولانی به خود مشغول سازد.

در مرحله سوم، توجه و دقت کودک انتخابی می‌شود. به‌طوری‌که قادر خواهد بود به‌صورت دلخواه دقت و تمرکز حواسش را از مرحله دوم به مرحله اول تغییر دهد. یعنی بر روی موضوعات گوناگون جستجو کرده، سپس فکرش را بر مسأله دلخواه متمرکز می‌نماید. این مرحله به عنوان الگوی تکامل دقت و توجه کودک می‌باشد که لازمه موفقیت و فراگیری در محیط کلاس می‌باشد. یکی از نشانه‌های اصلی بیماری ADHD این است که کودک در مرحله دوم باقی مانده و وارد مرحله سوم نمی‌شود (۱).

مبتلایان به بیماری ADHD در کلاس و هنگام انجام تکالیف مدرسه خود به دلیل عدم تمرکز حواس بیش از سایر همکلاسیهایشان به زحمت می‌افتند. البته نباید تصور کرد که هر کودکی که در انجام تکالیفش دچار دردرس شود یا در جای خود بی‌قراری کند و یا کلاس را به هم ریزد مبتلا به این بیماری است، چرا که، بسیاری از بچه‌ها به‌خصوص در کلاسهای ابتدایی به آگاهی و رشد کافی جهت انجام مرتب و منظم تکالیف مدرسه خود نرسیده‌اند. تظاهرات ADHD با بیماریهای مختلفی شباهت دارد. عفونت مزمن گوش میانی می‌تواند موجب انحراف توجه و تمرکز بچه شود، همچنانکه یک تشنج خفیف

نورایی نقرین و سروتونین. بررسی‌های انجام شده بر روی خانواده‌ها وجود عوامل ژنتیکی را در پیدایش ADHD تأیید کرده است. همچنین بروز ADHD در کودکانی که دچار عوارض سیستم اعصاب مرکزی (CNS) مثل ناهنجاریهای مادرزادی ناشی از مصرف دارو، مسمومیت با سرب و مننژیت هستند بیشتر از سایر کودکان بوده است (۱). اخیراً فرضیه‌ای برای ADHD ارایه شده که علت این بیماری را عدم توازن در سیستم دوپامین frontal neostriatal معرفی کرده به طوری که باعث درجات مختلفی از برانگیختگی (arousal) می‌شود (۱). همچنین فرضیه‌ای مبنی بر ظهور فعالیت بیش از حد در اثر بهم خوردن تعادل دوپامین و سروتونین وجود دارد (۲). کودکانی که دچار این بیماری می‌باشند اغلب به صورت وضعیتی می‌توانند فعال و یا غیرفعال باشند و در نتیجه حواس و هشیاری آنها در هنگام انجام امور تکراری روزانه و یا غیرمهیج به اندازه کافی نمی‌باشد. این کودکان می‌توانند گاهی برانگیختگی بیش از حد (over arousal) نیز داشته باشند که سبب ضعف عملکرد آنها می‌شود (۲).

بعضی از عوامل، مواد و داروها باعث تسریع در بروز و پیدایش ADHD می‌شوند. مطالعات نشان داده است که استعمال الکل و دخانیات توسط مادر در حین حاملگی می‌تواند اثرات نامطلوبی بر رشد مغزی جنین و سلولهای عصبی آن داشته باشد. به طور مثال مصرف مقدار زیاد الکل در دوران بارداری سبب سندرم جنین الکلی

می‌تواند کودک را بی‌قرار و ناآرام کند. یکی از مشکلاتی که اغلب تشخیص ADHD را دشوار می‌سازد، توأم بودن این ناراحتی با بعضی از اختلالات دیگر است. ناتوانی یادگیری (Learning Disability) یکی از این موارد است که کودک در برقراری ارتباطهای کلامی ناتوان می‌باشد و کارآیی فعالیتهای آموزشی وی کاهش پیدا می‌کند. تعداد کمی از بیماران نیز دچار اختلالی بنام سندرم تورت (Tourette) می‌باشند. بیماران مبتلا به این سندرم دچار حرکات اضافی و تکراری (Tics) هستند و پرشهای عضله چشم و انقباضهای چهره دارند که غیرقابل کنترل است. این افراد در هنگام صحبت با دیگران به طور غیرارادی شکلکهایی در چهره از خود بروز می‌دهند و بعضی اوقات کلمات را به سختی ادا می‌کنند (۲).

با اینکه ADHD معمولاً تا سن ۳ سالگی در کودک بروز می‌کند و علایم آن حتماً بایستی تا قبل از سن ۷ سالگی در کودک ظاهر شده باشد، لیکن ممکن است درمان این بیماری تا زمانی که کودک به مدرسه وارد نشده ضروری نباشد (۳).

علل پیدایش بیماری

اگرچه علت دقیق این بیماری ناشناخته مانده است، اما به نظر می‌رسد که این بیماری زمینه بیولوژیکی داشته باشد. دلایل مختلفی برای ابتلا به این بیماری پیشنهاد شده است که عبارتند از تغییر در نوروترانسمیترهای دوپامین،

می‌شود که خود می‌تواند باعث علایم فعالیت بیش از حد، بی‌توجهی و impulsivity در کودک شود. استفاده از داروهای نظیر کوکابین هم می‌تواند منجر به پیدایش ADHD شود. سموم موجود در محیط نیز می‌توانند رشد مغزی را مختل کنند که سرب شایع‌ترین آنها می‌باشد (۲ و ۳).

تابلوی بالینی بیماری

چاپ چهارم آیین نامه تشخیصی و آماری اختلالات روانی [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 4th ed. (DSM-IV)] علایم ADHD را به‌طور مشخص به‌صورت بی‌توجهی و یا hyperactivity - impulsivity عنوان می‌کند. بیماران مبتلا به ADHD براساس DSM-IV و مطابق جدول ۱ قابل تشخیص و ارزیابی می‌باشند (۲).

بی‌توجهی اغلب به ناکامی کودک در انجام وظایفش مربوط می‌شود چنانکه به نظر می‌رسد کودک به تذکرات گوش نمی‌دهد، در دنیای دیگری است و برای بازی کردن و یا انجام تکالیفش احتیاج به تمرکز دارد.

impulsivity معمولاً به‌صورت اعمال بدون فکر بروز می‌کند به‌طوری‌که کودک به یک باره از یک کار به کار دیگری روی می‌آورد به‌علاوه کارهایش را به سختی انجام می‌دهد و محتاج نظارت و تذکر مداوم است.

hyperactivity غالباً به‌صورت جست و خیز بیش از حد، اشکال در ساکن و بیحرکت نشستن و حرکتهای زیادی هنگام خواب بروز می‌کند (۳).

مبتلایان به این بیماری غالباً علایم بیماری را از زمان شروع مدرسه نشان می‌دهند. البته این کودکان احتمالاً همواره درگیر این بیماری بوده ولی توانسته‌اند خود را با شرایط محیط وفق دهند. از آنجایی که مدرسه نیازمند کار و فعالیت بیشتر و مهارت‌های مرتب و منظم می‌باشد این کودکان به مرحله‌ای می‌رسند که دیگر نمی‌توانند نارسایی‌های خود را جبران نمایند و علایم بیماری ADHD را نشان می‌دهند و کودکانی که به شدت impulsive باشند در سن ۲ تا ۳ سالگی نیز با علایم شدید قابل تشخیص می‌باشند. در بعضی نیز ممکن است این بیماری حتی تا زمان نوجوانی تشخیص داده نشود. نشانه‌های این بیماری در افراد بالغ هم دیده شده که مشابه علایم آن در کودکان می‌باشد. بعضی از این افراد بالغ کسانی هستند که بیماری آنها در سنین پایین‌تر به‌طور صحیح شناخته نشده است. لیکن بایستی توجه شود که طبق DSM-IV علایم بیماری در تمامی افراد مبتلا به ADHD باید قبل از سن ۷ سالگی وجود داشته باشد (۱).

درمان بیماری ADHD

الف- درمان غیردارویی

مهمترین عامل در تصمیم‌گیری در مورد چگونگی درمان این بیماری، شدت علایم بیماری است. اگرچه درمان دارویی به‌طور موفقیت‌آمیزی در کاهش شدت علایم مؤثر است اما در موارد خفیف کمک‌های خانوادگی و اجتماعی بهتر از درمان‌های دارویی عمل



جدول ۱ - معیارهای تشخیصی DSM-IV در بیماری ADHD

<p>الف - حداقل ۶ مورد از علائم بی‌توجهی یا بیش‌فعالی در بیش از ۶ ماه دیده شود.</p> <p># بی‌توجهی</p> <p>۱ - بیمار اغلب به جزئیات توجه نمی‌کند و در کارهای مدرسه و سایر فعالیت‌هایش بی‌دقت است و دچار اشتباه می‌شود.</p> <p>۲ - غالباً حوصله توجه و دقت در انجام کارها و امور روزانه را ندارد.</p> <p>۳ - در اغلب موارد بیمار به صحبت طرف مقابل خود گوش نمی‌دهد.</p> <p>۴ - در بیشتر کارهایش دچار بی‌نظمی می‌باشد.</p> <p>۵ - معمولاً از کارهایی که نیاز به تلاش ذهنی دارد متنفر است و از انجام آنها می‌گریزد.</p> <p>۶ - اغلب وسایل ضروری خود را (مثل کتاب، اسباب بازی و ...) گم می‌کند.</p> <p>۷ - در اکثر فعالیتهای روزمره‌اش فراموشکار است.</p> <p>۸ - غالباً درس معلمش را دنبال نمی‌کند و در تکمیل تکالیفش مشکل دارد.</p> <p>ذهن بیمار معمولاً با هرگونه تحریکی حتی نامربوط به او منحرف می‌شود.</p> <p>Hyperactivity - Impulsivity #</p> <p>۱ - بیمار اغلب در جایش بی‌قرار است و دستها و پاهایش را تکان می‌دهد.</p> <p>۲ - معمولاً در کلاس و یا جاهای دیگر، صندلی‌اش را به‌طور غیر منتظره ترک می‌کند.</p> <p>۳ - غالباً بی‌جهت و بیش از حد می‌دود و یا از بلندی بالا می‌رود.</p> <p>۴ - اکثراً نمی‌تواند با آرامش بازی کند.</p> <p>۵ - بسیار پرحرف است.</p> <p>۶ - معمولاً پیش از تمام شدن سؤال، پاسخ آن را می‌پراند.</p> <p>۷ - اغلب نمی‌تواند منتظر نوبتش بماند.</p> <p>۸ - بیمار غالباً در جنب و جوش است.</p> <p>۹ - عقاید و نظراتش را در اکثر موارد به دیگران تحمیل می‌کند.</p> <p>ب - علائم فوق باید قبل از سنین ۷ سالگی وجود داشته باشد.</p> <p>ج - آثار و نشانه‌های بیماری باید حداقل در دو موقعیت متفاوت دیده شود (مثلاً مدرسه، خانه و محیط بیرون).</p> <p>د - مدارک قطعی مبنی بر آسیب جدی در عملکرد اجتماعی، فرهنگی و حرفه‌ای.</p>
--

می‌نمایند. رژیم غذایی در این بیماری نمی‌تواند جانشین رژیم دارویی شود. اگرچه حذف شیرینی از برنامه غذایی ممکن است در کاهش علائم بیماری بعضی افراد موثر باشد ولی این فرضیه که مصرف قند و شیرینی به تنهایی می‌تواند سبب این بیماری شود و حذف آن جهت کنترل تمامی علائم کفایت می‌کند قابل تأیید نیست.

نمی‌باشد. اسید آمینه‌ای بنام L- تیروزین در برخی موارد موثر شناخته شده است. غلظت این ماده که در بدن برای ساختن نوراپی نفرین به کار می‌رود با مصرف آمفتامین افزایش می‌یابد. البته برای اثبات تاثیر و کارایی این اسید آمینه به عنوان دارو در درمان ADHD تحقیقات بیشتری نیاز است (۲ و ۱) همچنین مطالعات اخیر نشان داده شده است که تریپتوفان خوراکی نیز نمی‌تواند چندان نقشی در تغییر سطح سروتونین و در نهایت بهبودی ADHD داشته باشد (۴).

ب- درمان دارویی

درمان دارویی در بیماری ADHD معمولاً در صورت شدت گرفتن علائم، آغاز می‌شود. داروهایی که در درمان ADHD به کار می‌روند عبارتند از:

داروهای محرک سیستم عصبی مرکزی (CNS) مثل دکستروآمفتامین (Dextro amphetamine)، متیل فنیدات (Methyl phenidate) و پمولین (Pemolin).

داروهای ضدافسردگی شامل ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای (TCA) مثل ایمی‌پرامین (Imipramine) و دزیپرامین (Desipramine)، مهارکننده‌های آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAOI) مثل ترانیل سیپرومین (Tranlycypromin) مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین نظیر فلوکستین (Fluoxetine) و سرترالین (Sertraline) و مهارکننده‌های باز جذب دوپامین مثل

بوپروپیون (Bupropion).

داروهای آگونیست $\alpha 2$ مثل کلونیدین (Clonidine) و گوانافاسین (Guanafacine) و داروهای ضدجنون (anti psychotic) مثل هالوپریدول نیز در این بیماری استفاده شده‌اند. اخیراً مفید بودن داروی ضد اضطراب بوسپیرون (Buspiron) در این بیماری گزارش شده است (۵).

داروهای محرک سیستم عصبی مرکزی (CNS)

موثرترین داروها در درمان ADHD، داروهای محرک سیستم عصبی مرکزی می‌باشند. داروهای متیل فنیدات، دکستروآمفتامین و پمولین که سمپاتومیمتیک هستند، از نظر ساختمان شیمیایی مشابه کاتکول آمینها می‌باشند و از سالها قبل در درمان این بیماری به کار می‌رفته‌اند. این داروها عدم تعادل شیمیایی در مغز را که به نظر می‌رسد علت این بیماری می‌باشد، اصلاح می‌کنند (۲). کافئین از نظر کارایی کمتر از سه داروی محرک قبلی موثر است (۳).

حدود ۷۰ درصد کودکانی که با محرکها درمان می‌شوند، بهبود قابل توجهی در زمینه فعالیت بیش از حد (hyperactivity) و بی‌توجهی (impulsivity) نشان می‌دهند. کاربرد بالینی محرکها اغلب از دوز کم و زیر سطح درمانی شروع می‌شود. این دوز پایین‌تر به عنوان دوز آزمایشی می‌باشد و می‌تواند بیانگر وجود یا عدم وجود حساسیت و همچنین عوارض سوء



بالینی موثر می‌باشند و چنانچه یکی از آنها پاسخ مناسب ندهد احتمالاً دیگری موثر است. متیل‌فنیدات در مقایسه با دکستروآمفتامین بیشتر روی باز جذب نوراپی‌نفرین و دوپامین تأثیر دارد در حالی که دکستروآمفتامین باعث مهار آنزیم مونوآمین‌اکسیداز (MAO) و در دوزهای بالا سبب آزادسازی نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین می‌شود. این اختلاف مکانیسم حداقل دلیلی است که بیانگر تأثیر یکی از این دو در هنگام شکست درمان با دیگری می‌باشد (۲).

دوز اولیه متیل‌فنیدات به‌طور معمول 0.3mg/kg در روز است و با معده خالی بهترین جذب را دارد، ولی به‌خاطر پذیرش بهتر بیمار و کاهش اثرات جانبی معده - روده‌ای آن، با غذا تجویز می‌شود. این دارو نیمه عمر کوتاهی دارد و به همین خاطر چندین بار در روز تجویز می‌گردد (جدول ۳). برای گرفتن پاسخ، دوز مقدماتی ممکن است هر دو هفته یکبار، به مقدار روزی 0.1mg/kg اضافه شود تا به حداکثر مقدار مصرف 0.6mg/kg در روز برسد. چنانچه پس از یک ماه هیچ پاسخی در دوزهای بالا دیده نشود، داروی جایگزین داده می‌شود. قطع مصرف فوری این دارو موجب بازگشت علائم بیماری می‌گردد، بنابراین دوز آن در طی چند روز و به تدریج کاهش یافته و سپس دارو قطع می‌شود. این دارو به شکل قرصهای معمولی (۲۰ و ۱۰، ۵) و آهسته رهش موجود است. شکل آهسته رهش این دارو یکبار در روز مصرف می‌شود و بسیار گرانتر از شکل معمولی آن می‌باشد؛ البته

این داروها در بیمار باشد. مقایسه بین داروهای محرک و دارونما نشان داده است که کاهش اشتها، بی‌خوابی، معده درد و سردرد معمولترین عوارض جانبی شناخته شده در طی درمان با محرکها می‌باشند (۲ و ۳).

متیل‌فنیدات و دکستروآمفتامین با اثر تحریکی بر سیستم نورآدرنرژیک دارای عوارض تاکی‌کاردی، تپش قلب و افزایش فشار خون می‌باشند. دوز بالاتر از 40mg/day دکستروآمفتامین و دوز بالاتر از 20mg/day متیل‌فنیدات به مدت دو سال و در دوزهای منقسم روزانه می‌تواند به واسطه اثر بر روی هورمون رشد باعث توقف رشد کودک شود. البته این عارضه با قطع کامل این داروها و یا وقفه کوتاه‌مدت (drug holiday) در مصرف آنها برطرف می‌شود.

سوء مصرف و اعتیاد از مشکلات مصرف مزمن محرکها است و افرادی که تاریخچه اعتیاد به یک ماده دارند در معرض خطر بیشتر سوء مصرف این داروها می‌باشند. پمولین پتانسیل سوء مصرف ندارد و جایگزین خوبی برای متیل‌فنیدات و دکستروآمفتامین می‌باشد (۲).

متیل‌فنیدات

متیل‌فنیدات شایعترین داروی مورد مصرف در درمان ADHD می‌باشد. نتایج مطالعه در زمینه تأثیر و کارایی این دارو در مقایسه دکستروآمفتامین ضد و نقیض است. در حقیقت دکستروآمفتامین و متیل‌فنیدات در اکثر موارد



مطالعات، برتری شکل آهسته رهش را نسبت به اشکال دیگر ثابت نکرده است (۶).

دکستروآمفتامین

دکستروآمفتامین همانند متیل فنیدات نیمه عمر کوتاهی دارد و در چند دوز منقسم تجویز می‌شود. دوز اولیه آن 5mg یک یا دو بار در روز است که می‌تواند تا 5mg در هفته جهت کنترل علائم مورد نظر و قبل از ظهور اثرات جانبی مشکل آفرین آن افزایش یابد. مجموع دوز روزانه از 40mg و هر دوز از 10mg نباید بیشتر شود. دکستروآمفتامین به لوآمفتامین

(Levoamphetamine) - فرم راسمیک این دارو - به‌خاطر اثر پایدار و شروع فعالیت سریع آن ترجیح داده می‌شود (۲). دکستروآمفتامین عوارض جانبی مشابه متیل فنیدات دارد (جدول ۲). البته تحریک سیستم عصبی مرکزی (CNS) و بی‌خوابی با متیل فنیدات در مقایسه با دکستروآمفتامین به مراتب شدیدتر ملاحظه شده است. این دارو به شکل قرصهای (۲۰ mg و ۱۰، ۵) با قیمت ارزانتری نسبت به متیل فنیدات موجود است. فرم آهسته رهش این دارو مزیت چندانی نسبت به فرم معمولی آن ندارد (۲). در حال حاضر در آمریکا یک

جدول ۲ - عوارض جانبی داروهای مورد مصرف در درمان ADHD

عوارض جانبی	دارو
بی‌خوابی، کاهش اشتها، بی‌قراری، تپش قلب، افزایش فشار خون، مهار رشد (برگشت پذیر)، عملکرد غیر طبیعی کبد (با پمولین) و تشدید اختلالات رفتاری با قطع ناگهانی این داروها.	محرکهای CNS
عوارض آنتی کولینرژیک (خشکی دهان، تاری دید و یبوست)، کاهش وزن، خواب‌آلودگی، تحریک پذیری، تغییرات خفیف قلبی - عروقی (تاکی کاردی و orthostasis)	ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای
محدودیت شدید غذایی (اجتناب از خوردن غذاهای حاوی تیرامین) افزایش وزن خواب‌آلودگی یا بی‌خوابی و احتمال افزایش ناگهانی فشار خون با خوردن تیرامین یا مصرف ضد احتقانها.	مهار کننده های MAO
تهوع، سردرد، سرگیجه، وزوز گوش، گلو درد، احتقان بینی، خواب‌رنگی، گزگز اندامها	بوسپیرون
خشکی دهان، اختلالات معده-روده ای، سردرد، راشهای غیر اختصاصی و در تک دوزهای بالای 150 mg و دوزهای بیشتر از 450 mg تشنج القاء می‌گردد.	بوپروپیون
تهوع، عصبانیت، بی‌خوابی و بی‌اشتهایی	فلوکستین
خواب‌آلودگی، کاهش فشار خون، خشکی دهان، افسردگی و افزایش فشار خون برگشتی با قطع ناگهانی دارو.	کلونیدین



112/5mg در نظر گرفته می‌شود (۷). اثرات جانبی این دارو مشابه سایر محرکها است و سبب تحریک‌پذیری، بی‌خوابی، کاهش اشتها و مصرف طولانی مدت آن سبب افزایش آنزیمهای کبدی می‌شود که با قطع دارو به حد طبیعی برمی‌گردند (جدول ۲). این دارو به شکل قرصهای جویدنی (37.5mg) و بلعیدنی (در آمریکا 18.75mg و 35mg و در اروپا 20mg) می‌باشد. دکستروآمفتامین و متیل‌فنیدات برخلاف پمولین نباید جویده شوند زیرا اثر محرک آنها به‌طور ثانویه با افزایش جذب زیاد می‌شود. قابل ذکر است که مصرف طولانی مدت پمولین در یک تا دو درصد از بیماران سبب افزایش آنزیمهای کبدی و در نهایت نارسایی کبدی می‌شود. از آنجایی که افزایش آنزیمهای کبدی بدون نشانه‌های ظاهری است آزمایش‌های دوره‌ای عملکرد کبدی از موارد ضروری در بیماران مصرف‌کننده می‌باشد (۲).

فرمولاسیون ترکیبی شامل دکستروآمفتامین سولفات و آمفتامین سولفات با نام تجاری Adderal در درمان ADHD به‌کار می‌رود (۳).

پمولین

پمولین یک محرک مرکزی غیروابسته به آمفتامین است که نسبت به آمفتامین و متیل‌فنیدات وابستگی کمتری ایجاد می‌کند (۶). پمولین نیمه عمر طولانی‌تری نسبت به دو داروی دکستروآمفتامین و متیل‌فنیدات دارد بنابراین می‌تواند یک بار در روز (معمولاً صبحها) تجویز شود ولی به نظر می‌رسد که در شروع درمان اثر کندتری داشته باشد (جدول ۳). بنابراین اغلب بهبود علائم بیماری تا دو هفته پس از شروع این دارو دیده نمی‌شود. دوز اولیه آن 18.75mg است که هر هفته 18.75mg دیگر اضافه می‌شود تا پاسخ مناسب مشاهده شود. حداکثر مقدار مصرف برای بچه‌ها 75mg و برای افراد بالغ

جدول ۳- پارامترهای دوز و کینتیک محرکهای CNS در درمان ADHD

پمولین	دکستروآمفتامین	متیل‌فنیدات	پارامتر
۱۲ - ۲ ساعت (میانگین ۶/۸)	۶ - ۷ ساعت	۲ - ۳ ساعت	نیمه عمر حذف
۱ - ۵ ساعت	۳ - ۴ ساعت	۱ - ۳ ساعت	زمان رسیدن به حداکثر غلظت (T _{max})
۲ - ۳ هفته	تقریباً ۱ ساعت	تقریباً ۱ ساعت	زمان شروع اثر
۰/۵ - ۳/۰	۰/۳ - ۱/۰	۰/۳ - ۱/۵	دوز روزانه mg/kg/day
۲۷/۵ - ۱۱۲/۵	۵ - ۴۰	۱۰ - ۶۰	دوز روزانه mg/day



ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای

اصولاً داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای، خط دوم درمان در مبتلایان به ADHD هستند. ایمی‌پرامین و دزیپرامین داروهای انتخابی در بیمارانی که به درمان با محرکها پاسخ نمی‌دهند و یا نمی‌توانند اثرات جانبی آنها را تحمل نمایند، می‌باشند. نورتریپتیلین هم تا حدودی در ADHD موثر بوده است. شروع اثر ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای نسبت به محرکها کندتر است و حدود دو هفته طول می‌کشد. فواید این داروها در نیمه عمر طولانی، مصرف یک بار در روز، فقدان اثر جانبی بی‌خوابی و عدم پتانسیل سوء استفاده یا اعتیاد آنها می‌باشد. به‌علاوه این داروها برای بیمارانی که به‌طور همزمان دچار شب‌ادراری و یا اختلالات خواب هستند انتخابی می‌باشند. مقدار مصرف داروهای ضدافسردگی در ADHD معمولاً کمتر از دوز مصرفی آنها در افسردگی است. دوز اولیه ایمی‌پرامین و دزیپرامین 25mg الی 50mg در دوزهای منقسم (جهت کاهش عوارض جانبی) می‌باشد که در صورت تحمل بیمار یک بار در روز و در هنگام خواب تجویز می‌شود. مصرف ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای برخلاف محرکها به وقفه دارویی (drug holiday) نیاز ندارد (۸). قطع مصرف این داروها باید تدریجی باشد تا فعالیت زیاده از حد (hyperactivity) و علائم قطع مصرف بروز نکند. عوارض جانبی مصرف این داروها مطابق جدول ۲ می‌باشد که عارضه خواب‌آلودگی ناشی از این داروها با مصرف یک بار در روز و در هنگام خواب تحمل‌پذیر

می‌شود. به‌طور خلاصه تاثیر ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای در اختلالات رفتاری نسبت به محرکها، کمتر و نسبت به دارونما بیشتر بوده و این دسته دارویی در بیماران مبتلا به ADHD که به‌طور قابل ملاحظه‌ای علائم افسردگی و یا اضطراب دارند انتخابی می‌باشد. در ضمن داروی نورتریپتیلین که یک داروی ضدافسردگی سه حلقه‌ای هست نیز در درمان ADHD به‌کار رفته است (۳ و ۲).

مهارکننده‌های آنزیم مونوآمین‌اکسیداز (MAOI s)

از آنجا که ترکیبات محرک CNS آنزیم مونوآمین‌اکسیداز را مهار نمی‌کنند، داروهای MAOI s هم در درمان به‌کار رفته‌اند. ترانیل‌سیپرومین MAOI غیرانتخابی و نیز بعضی از مهارکننده‌های انتخابی مونوآمین‌اکسیداز تیپ A (کلرژیلین) و تیپ B (سلژیلین) در این مورد به‌کار رفته و با دکستروآمفتامین مقایسه شده‌اند. شروع اثر و کارایی بالینی MAOI s مشابه دکستروآمفتامین بوده است (۳). علیرغم آنکه مصرف MAOI s در کودکان (به‌خاطر عدم رعایت محدودیت‌های غذایی نسبت به تیرآمین و بروز حمله‌های فشارخون) همواره ممنوعیت داشته اما در این مورد به‌خصوص در صورتی که ADHD به سایر درمانها پاسخ ندهد استفاده از این داروها مجاز تلقی می‌شود (۶).



مانند افزایش فشارخون می‌شود. شایعترین عوارض آن تهوع، خشکی دهان، تعریق و مشکلات جنسی می‌باشد. این دارو نباید با MAOIs مصرف شود و در صورت مصرف قبلی MAOIs و قطع آن تا دو هفته نباید از ونل‌فکسین استفاده نمود (۱۱).

آگونیستهای رسپتور آدرنرژیک: کلونیدین و گوانفاسین

اگرچه کاربرد کلونیدین در درمان ADHD مورد تایید اداره دارو و غذا (FDA) نمی‌باشد ولی به‌طور رایج و گسترده توسط پزشکان تجویز می‌شود. این دارو به تنهایی به عنوان جانشین داروهای محرک و گاهی توأم با این داروها در درمان ADHD به‌کار می‌رود. به نظر می‌رسد کلونیدین در برطرف نمودن اختلالات فعالیت بیش از حد و مشکلات خواب کودکان مبتلا به ADHD نقش داشته باشد بدون آنکه تاثیری بر توجه و یا تمرکز آنها بگذارد. از آنجایی که متیل‌فنیدات در دوزهای بالا در درمان فعالیت بیش از حد بیمار موثر می‌باشد ولی بر قدرت یادگیری وی اثرات منفی دارد. تلفیق این دارو با کلونیدین به نحوی که یک دارو بر فعالیت بیش از حد بیمار و داروی دیگر بر یادگیری وی موثر باشد، مفید به نظر می‌رسد (۱۲).

گوانفاسین در مقایسه با کلونیدین، خواب‌آلودگی کمتری می‌دهد و نیمه عمر طولانی‌تری دارد که تواتر تجویز آن را کاهش می‌دهد (۱۳).

مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونی (SSRI s)

مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین نظیر فلوکستین و سرتالین نیز در این بیماری تجویز شده‌اند. البته مصرف این داروها به تنهایی تمرکز و هشیاری بیمار را بهبود نمی‌بخشد و به همین خاطر مصرف آن همراه با یک محرک توصیه شده است (۹).

Bupropione

این دارو به‌طور شایعی در درمان ADHD به تنهایی و یا همراه با یک محرک به‌کار رفته است. اگرچه مکانیسم دقیق این دارو کاملاً شناخته شده نیست اما به نظر می‌رسد این دارو به‌طور عمده بر روی سیستم دوپامین تأثیر بگذارد. در صورت مصرف توأم این دارو با یک محرک باید توجه کرد که آستانه تشنج بیمار کاهش می‌یابد (۱۰).

Venlafaxine

این دارو که در سال ۱۹۹۳ توسط اداره دارو و غذای آمریکا (FDA) تصویب شده است یک مهارکننده باز جذب سروتونین و نوراپی‌نفرین است که به میزان کمی باز جذب دوپامین را هم مهار می‌کند. حسن این دارو احتمال کمتر پیدایش تشنج و عوارض قلبی و مشکل آن کاهش تدریجی اثرات دارو به مرور زمان می‌باشد که سبب افزایش دوز دارو و در نتیجه بروز عوارض جانبی



نتیجه‌گیری

در حال حاضر بهترین داروها در درمان بیماری اختلال توجه توأم با فعالیت زیاده از حد داروهای محرک CNS مثل متیل‌فنیدات، دکستروآمفتامین و پمولین می‌باشد. داروهای ضدافسردگی مثل ایمی‌پرامین و دزیپرامین و داروی $\alpha 2$ آگونیست کلونیدین داروهای جایگزین مناسبی در درمان این بیماری می‌باشند. در مورد کارآیی و تاثیر داروهای دیگر شامل SSRIها مثل فلوکستین، MAOIها مثل ترانسیل‌سیپرومین و داروهای ضدچنون مثل هالوپریدول بایستی مطالعات و تحقیقات بیشتری انجام شود.

منابع:

1. Jacolbvitz D, Sroufe LA, Stewart M. and Leffert N. Treatment of attentional and hyperactivity problems in children with sympathomimetic drugs: A comprehensive review. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry., 1990, 677 - 688.
2. Cooke S., Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Herfindal ET. and Gourley DR. Textbook of Therapeutics, Sixth ed, U.S.A., Williams & Wilkins, 1996, pp. 1153 - 1164.
3. Ingersoll B and Geldstein S., Attention deficit disorder and learning disabilities. in: Realities, myths and contraversial treatments, Newyork, Doubleday, 1993, pp. 258 - 264.
4. Parker H., The ADD hyperactivity handbook, J. Am. Psychiatry. Association, 1994, 78 - 85.
5. ConnersC.K, Jackson DL., Silva D and March J., Transdermal Bupiron in the treatment childhood ADHD, Abstract poster presentative 37 the annual meeting, Florida, Boca - Rapon, NCDEU, May 27 1997.

6. Theesen KA. and Dopheide JA. Disorders of childhood, In: Dipiro JT. Talbert RL, Yee GC. Matzke GR. Wells BG. and Posey LM. Textbook of pharmacotherapy, 2nd ed, U.S.A., Appleton & Lange, 1997, pp. 1301 - 1308.
7. Wilens TE. Controlled trial of high doses of pemoline for adults with attention defecit hyperactivity disorder, J. Clin. Psychopharmacol. 1997, 19 (3): 257 - 258.
8. Carlson GA. Tricyclic antidepressants in ADHD, J. Child. Adolesc. Psychopharmacol. 1995, 5: 191 - 204.
9. Searight HR. Attention defecit hypwreactivity disorder assesment diagnosis and management, J. Famil. Pract. 1995, 40: 270 - 279.
10. Prendergast M, Childhood hyperactivity: a U.S-U.K cross - national study of DSM-III and ICD-9, J. Child. Psychol. Psychiatry. 1988, 29: 289 - 300.
11. Spigset O, Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors, Drug Safety, 1999, 20 (3): 277 - 278.
12. Stanley P, Clonidine in ADHD with anxiety, J. Child. Adolesc. Psychopharmacol., 1998, 2: 246 - 248.
13. Stryer B. Treatments for ADHD other than stimulants, J. Am. Acad. Child. Psychiatry. 1996, 386 - 392.

