

مقایسه اثربخشی متیل فنیدیت ایرانی با خارجی در کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه و بیش فعالی

چکیده:

مقدمه و هدف: متیل فنیدیت از داروهای اصلی در درمان اختلال نقص توجه و بیش فعالی می‌باشد. بنا بر نظرسنجی بالینی فرم خارجی این دارو تحت عنوان ریتالین نسبت به فرم داخلی تحت عنوان استیمیدیت اثربخشی بیشتری دارد. هدف از این تحقیق مقایسه اثربخشی متیل فنیدیت ایرانی با خارجی در کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه و بیش فعالی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سویه کور ۲۰۰ کودک مبتلا به اختلال نقص توجه و بیش فعالی مراجعه کننده به کلینیک‌های روانپزشکی شهر اصفهان بر اساس معیارهای چهارمین ویرایش کتابچه تشخیصی و آماری اختلالات روانی در سال ۱۳۸۶ مورد مطالعه قرار گرفتند. به ۱۰۰ نفر از آنها ریتالین و ۱۰۰ نفر دیگر استیمیدیت تجویز شد و پس از ۴ هفته میزان تغییر شدت علائم بیماری با استفاده از پرسشنامه کانرز والدین مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی زوجی و مستقل و آنالیز واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین کاهش نمره کانرز گروه ریتالین بعد از چهار هفته درمان $13/5 \pm 19/63$ و در گروه استیمیدیت $7/2 \pm 29/3$ به دست آمد. داروی ریتالین در ۸۳ نفر (۸۳/۳ درصد) بیماران مؤثر بود، در حالی که استیمیدیت تنها در ۳۷ نفر (۳۷/۵ درصد) بیماران مؤثر بود.

نتیجه‌گیری: این تحقیق نشان داد که فرم خارجی داروی متیل فنیدیت (ریتالین) مؤثرتر از فرم داخلی آن (استیمیدیت) می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: متیل فنیدیت، اختلال نقص توجه و بیش فعالی، اثربخشی

دکتر مژگان کار احمدی *

دکتر هما اسماعیلی **

* فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، استادیار
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بیمارستان نور،
گروه روانپزشکی

**دستیار تخصصی روانپزشکی، دانشگاه علوم
پزشکی تبریز، دانشکده پزشکی، گروه روانپزشکی

تاریخ وصول: ۱۳۸۶/۱۱/۱۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۳/۲۷

مؤلف مسئول: دکتر مژگان کار احمدی

پست الکترونیک: Karahmadi@med.mui.ac.ir

مقدمه

در یک مطالعه در مورد بررسی اثرات درمانی کاربامازپین ژنریک و تجارتي، اثربخشی بالینی و هم ارزی زیستی یکسانی بین دو دارو وجود داشت (۶). در یک مطالعه درباره آلترناتیو قرار دادن کلوزاپین ژنریک از نظر اقتصادی با کلوزاپین تجارتي به این نتیجه رسیدند که شروع با یک فرم ژنریک خاص کلوزاپین برای همه بیماران مناسب نیست و برای هر بیمار باید جداگانه تصمیم‌گیری شود (۷). بنا بر مشاهدات بالینی فرمی از این دارو که ساخت کشور سوئیس از شرکت نوارتیس (۳) است و تحت نام ریتالین به فروش می‌رسد نسبت به فرم ساخت داخل کشور به نام تجاری استیمیدیت از شرکت ایران مهر، به طور چشمگیری تأثیر بیشتری بر کاهش علائم بالینی این اختلال داشته و عوارض جانبی آن نیز کمتر بوده است، همچنین در نظرسنجی به عمل آمده از مصرف کنندگان دارو که در درمانگاه انجام شده است، مصرف کنندگان رضایت بیشتری از فرم خارجی دارو ابراز داشته‌اند. در دسترسی به فرم خارجی دارو مشکلات فراوانی وجود دارد و این فرم دارو در بازار دارویی کمیاب است. با توجه به مطالب فوق ضرورت تحقیقی که اثربخشی این دو فرم دارو را در درمان این بیماران به صورت دقیق با هم مقایسه کند احساس شد، لذا هدف از این تحقیق مقایسه اثربخشی متیل‌فنیدیت ایرانی با خارجی در کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی بود.

اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی (۱) شایع‌ترین اختلال روانی در کودکان است و ۳ تا ۱۵ درصد کودکان سنین مدرسه به آن مبتلا هستند. این اختلال در سال‌های اخیر توجه زیادی را از نظر بالینی، علمی و همگانی به خود جلب کرده است (۱).

اولین، مؤثرترین و بی‌خطرترین درمان دارویی برای اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی داروهای محرک سیستم اعصاب مرکزی یا سمپاتومیمتیک‌ها هستند و متیل‌فنیدیت یکی از معروف‌ترین داروهای محرک سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد که برای این منظور استفاده می‌شود (۲).

در زمینه مقایسه میزان اثربخشی دو فرم از دارو مطالعات متعددی صورت گرفته که به چند مورد آن اشاره می‌شود؛ در یک مطالعه در باره مقایسه آثار بالینی ریسپریدون خارجی با ریسپریدون ساخت داخل تفاوت معنی‌داری در اثرات بالینی دو نوع دارو مشاهده نشد (۳).

بر اساس یک مطالعه هم ارزی بین قرص کلومی‌پرامین پنجاه میلی‌گرمی ساخت داخل کشور با قرص آپوکلومی‌پرامین پنجاه میلی‌گرمی ساخت شرکت آپوتکس (۴) کانادا وجود داشت (۴).

در یک مطالعه در باره مقایسه اثربخشی داروی گاباپنتین ژنریک با فرم تجارتي آن در کنترل تشنج اطفال احتمال کاهش تحمل‌پذیری و تأثیر در فرم ژنریک دارو دیده شد (۵).

1-Attention Deficit Hyperactive Disorder
2- Apotex
3-Novartis

مواد و روش‌ها

در این مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی شده دو سویه کور ۲۰۰ کودک ۷ تا ۱۲ ساله که برای نخستین بار بر اساس معیارهای چهارمین ویرایش کتابچه تشخیصی و آماری اختلالات روانی^(۱) برای آنها تشخیص اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی گذاشته شده بود از نظر مقایسه اثرات درمانی متیل فنیدیت داخلی و خارجی در سال ۱۳۸۶ مورد مطالعه قرار گرفتند. این تشخیص به وسیله فوق تخصص روانپزشکی اطفال برای آنها گذاشته می‌شد.

معیارهای ورود به مطالعه عدم دریافت درمان دارویی برای این اختلال و نداشتن بیماری جسمی (قلبی، تشنج و ...) بود. این مطالعه پس از تصویب طرح تحقیقاتی در کمیته علمی و اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان آغاز گردید. در ابتدا در مورد هدف مطالعه و روش اجرا برای والدین بیماران توضیح داده شد و رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه اخذ گردید.

تعداد حجم نمونه با ضریب اطمینان ۰/۹۵ یعنی Z_2 برابر با ۱/۹۶، ضریب توان آزمون ۸۰ درصد یعنی S_1 و S_2 برابر با برآوردی از انحراف معیار نمره بیش‌فعالی در دو گروه که حداکثر ۱۳/۵ می‌باشد، d برابر با حداقل تفاوت میانگین نمره پیش‌فعالی دو گروه ۲۰۰ نفر تخمین زده شد که برای افزایش قدرت مطالعه تعداد ۱۰۰ نفر برای هر گروه در نظر گرفته شد.

روش نمونه‌گیری به صورت احتمالی آسان بود. این کودکان به طریق تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند و یک گروه تحت درمان با متیل فنیدیت خارجی ساخت شرکت نوارتیس تحت عنوان ریتالین و گروه دیگر تحت درمان با متیل فنیدیت ایرانی ساخت شرکت ایران مهر تحت عنوان استیمیدیت قرار گرفتند. داروها با دوز ۰/۳-۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم حداکثر تا ۶۰ میلی‌گرم در روز در دوزهای منقسم روزانه تجویز شد^(۲). با توجه به این که اثر بخشی محرک‌ها سریع است طول مطالعه ۴ هفته در نظر گرفته شد^(۹ و ۸).

برای بررسی اثرات داروها در کاهش علائم بیماران از پرسشنامه کانرز^(۳) (فرم والدین) استفاده شد و این پرسشنامه قبل از شروع درمان و ۴ هفته بعد از آغاز درمان برای تمام بیماران پر شد.

پرسشنامه کانرز به طور اختصاصی برای کودکان و نوجوانان استفاده می‌شود که فرم والدین آن شامل ۲۷ عبارت می‌باشد که به هر عبارت از صفر تا ۳ نمره داده می‌شود. مؤسسه مطالعات علوم شناختی در ایران این پرسشنامه را ترجمه و هنجاریابی کرده است و روایی آن را ۰/۸۵ و پایایی آن را ۰/۹۱ به دست آورده است. کاهش برابر یا بیشتر از ۶ نمره در پرسشنامه کانرز میزان اثر بخشی درمان را نشان می‌دهد^(۵).

1-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition (DSM- IV)
2-Conner's Questioner

جهت مقایسه نتایج هر گروه در قبل و بعد از شروع مطالعه از آزمون تی زوجی^(۱)، تی مستقل^(۲) و آنالیز واریانس یک طرفه^(۳) برای مقایسه دو گروه استفاده شد. اطلاعات به دست آمده از پرسشنامه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS^(۴) تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

این کودکان در محدوده سنی ۷ تا ۱۲ سال قرار داشتند و میانگین سنی آنها $8/54 \pm 2/14$ سال بوده است. ۱۶۶ نفر (۸۳/۳ درصد) آنها پسر و ۳۴ نفر (۱۶/۷ درصد) آنها دختر بودند.

میانگین نمره قبل از مداخله در کل افراد تحت مطالعه $60/83 \pm 11/05$ بوده است و محدوده نمرات از ۳۲ تا ۷۹ متغیر بوده است. میانگین نمره پس از مداخله در کل افراد $49/37 \pm 15/7$ به دست آمد و محدوده این نمرات از ۲۰ تا ۷۷ بوده است. بررسی این دو گروه از نظر میانگین سنی نشان داد که میانگین سنی در گروه تحت درمان با ریتالین $8/75 \pm 2/17$ سال بوده و میانگین سنی تحت درمان با استیمیدیت $8/42 \pm 2/14$ سال بوده است که از این نظر بین این دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

توزیع جنسی در دو گروه ریتالین و استیمیدیت به صورت جداگانه به این صورت است که در گروه ریتالین ۹۱ نفر (۹۱/۷ درصد) افراد تحت مطالعه پسر و ۹ نفر (۸/۳ درصد) دختر بودند و در

گروه استیمیدیت ۷۵ نفر (۷۵ درصد) پسر و ۲۵ نفر (۲۵ درصد) دختر بودند که از نظر توزیع جنسی این دو گروه، تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند.

از نظر میانگین نمرات قبل از مداخله، این میانگین در گروه ریتالین $59/38 \pm 13/2$ به دست آمد و میانگین نمرات قبل از مداخله در گروه استیمیدیت $62/29 \pm 8/4$ به دست آمد که از این نظر بین این دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

در گروه استیمیدیت میانگین نمرات قبل از مداخله $62/29 \pm 8/4$ و بعد از مداخله $59/12 \pm 8$ به دست آمد که تفاوت معنی‌داری با هم دارند. اگر میزان اثربخشی دارو را کاهش، برابر یا بیشتر از ۶ نمره در پرسشنامه کانرز در نظر گرفته شود در آن صورت در گروه استیمیدیت ۶۱ نفر (۶۲/۵ درصد) بیماران کاهش نمره کمتر از ۶ و ۳۷ نفر (۳۷/۵ درصد) آنها کاهش نمره بیشتر یا مساوی ۶ داشته‌اند.

در گروه ریتالین میانگین نمرات قبل از مداخله $59/38 \pm 13/2$ و بعد از مداخله $39/75 \pm 12/1$ به دست آمد که تفاوت معنی‌داری با هم دارند ($p=0/0001$). در گروه ریتالین ۱۶ نفر (۱۶/۷ درصد) بیماران کاهش نمره کمتر از ۶ و ۸۳ نفر (۸۳/۳ درصد) آنها کاهش نمره بیشتر یا مساوی ۶ داشته‌اند.

در مرحله بعد برای مقایسه اثربخشی دو دارو میانگین اختلافات بین نمره بعد و قبل از مداخله در دو

1-Paired t-test
2-Independent t-test
3-ANOVA
4-Statistical Package for Social Sciences

مقایسه میانگین اختلاف نمرات قبل و بعد از مداخله در دو گروه ریتالین و استیمیدیت نشان داد که این میانگین در گروه ریتالین به طور معنی داری بیشتر از استیمیدیت می باشد و می توان نتیجه گرفت که تأثیر بخشی ریتالین در کاهش شدت بیماری نقص توجه و بیش فعالی بیشتر از استیمیدیت بوده است.

نتایج این مطالعه با بعضی از مطالعات که نشان می دهند اثر بخشی فرم های یک دارو با هم متفاوت است، هماهنگ می باشد. برای نمونه در یک مطالعه که در آن مقایسه اثر بخشی داروی گاباپنتین ژنریک با فرم تجارتي آن در کنترل تشنج اطفال در دانشکده پزشکی هاروارد انجام گرفت به این نتیجه رسیدند که کاهش تحمل پذیری و تأثیر در فرم ژنریک دارو ممکن است دیده شود که این گروه بیماران نیاز به دوزهای بالاتر دارو برای کنترل تشنج دارند یا ممکن است به واکنشهای جانبی دارویی حساسیت زیادتری داشته باشند؛ بنابراین توجه کافی در مانیتورینگ تأثیر و تحمل پذیری در تعویض دو نوع فرمولاسیون دارویی توصیه می شود (۱۰ و ۷، ۵).

با این وجود نتایج این مطالعه با تعدادی از مطالعات دیگر نیز همخوانی ندارد. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی در باره مقایسه آثار بالینی ریسپریدون خارجی با ریسپریدون ساخت داخل بر روی ۲۲ نفر بیمار اسکیزوفرن به مدت دوازده هفته تفاوت معنی داری در اثرات بالینی دو نوع دارو وجود نداشت (۱۳ - ۱۱ و ۶، ۴، ۳).

گروه با هم مقایسه شد. این میانگین در گروه ریتالین $19/63 \pm 13/5$ و در گروه استیمیدیت $3/29 \pm 7/2$ بوده است که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین آنها وجود دارد ($p=0/0001$).

بحث و نتیجه گیری

با توجه به شیوع بالای اختلال نقص توجه بیش فعالی در کودکان و نیاز به درمان صحیح آنها در تحقیق حاضر اثر بخشی داروی متیل فنیدیت ایرانی و خارجی با هم مقایسه گردید.

در این مطالعه دو گروه ریتالین و استیمیدیت از نظر توزیع جنسی، سنی و شدت بیماری قبل از مداخله با هم همانند بودند.

نتایج این مطالعه نشان داد که در گروه استیمیدیت میانگین نمره بعد از مداخله به طور معنی داری کمتر از میانگین نمره قبل از مداخله می باشد که نشان می دهد استیمیدیت باعث کاهش شدت علائم بیماران شده است، ولی این کاهش تنها در مورد یک سوم بیماران مؤثر بوده است.

همچنین این مطالعه نشان داد که در گروه ریتالین میانگین نمره بعد از مداخله به طور معنی داری کمتر از میانگین نمره قبل از مداخله می باشد، یعنی این که ریتالین باعث کاهش شدت علائم در اکثریت بیماران شده است و می توان نتیجه گرفت که ریتالین دارویی کاملاً مؤثر در درمان کودکان مبتلا به نقص توجه و بیش فعالی می باشد.

در مجموع نتیجه‌گیری می‌شود که فرم خارجی داروی متیل فنیدیت مؤثرتر از فرم داخلی آن می‌باشد. بنابراین توصیه می‌شود در صورت عدم پاسخ‌دهی بیماران به استیمیدیت، از ریتالین استفاده گردد. همچنین انجام مطالعات آزمایشگاهی دقیق، بررسی اثربخشی سایر محرک‌ها و انجام مطالعه برای تولید فرم‌های جدید محرک‌ها پیشنهاد می‌شود.

تقدیر و تشکر

از تمام همکاران مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به خاطر فراهم آوردن امکانات لازم برای این مطالعه قدردانی به عمل می‌آید.

Comparative Efficacy of Iranian and Foreign Methylphenidate in Children with Attention Deficit Hyperactive Disorder

Karahmadi M^{*},
Esmaili H^{*}.

^{*}Assistant Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry, Noor Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

^{**}Assistant of Psychiatry, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

KEYWORDS:
Methylphenidate,
Attention Deficit Hyperactive Disorder,
Effectiveness

Received: 13/11/1386
Accepted: 27/3/1387

Corresponding Author: Karahmadi M
Email: Karahmadi@med.mui.ac.ir

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Methylphenidate is one of the basic drugs in treating ADHD. According to many clinical studies, the foreign form of methylphenidate (ritalin) is more efficient than the Iranian form of the drug (stimidate). This study aimed to compare the efficacy of stimidate and Ritalin in the treatment of attention deficit hyperactive disorder.

Materials & Methods: In this double blind, randomized clinical trial, 200 children with attention deficit hyperactive disorder who referred to Isfahan psychiatric clinics were studied. For 100 of these patients ritalin was prescribed while others received stimidate. After 4 weeks, changes in severity of symptoms were evaluated with parental form of Conner's questionnaire.

Results: After 4 weeks of treatment, the mean decrease of Conner's number in Ritalin group was 19.63 ± 13.5 and in Stimidate group was 3.29 ± 7.2 . Ritalin had effectiveness in treatment of 83.3 percent of the patients (≥ 6 reduction in Conner's number), but Stimidate was only effective in treating 37.5 percent of the patients.

Conclusion: This study showed that foreign methylphenidate (ritalin) is more effective than the Iranian form of the medicine (stimidate).

REFERENCES:

1. Russell A, Barkle Y, Fischer M, Smallisn L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children. *Journal of the American of Child & Adolescents Psychiatry* 2006; 2: 192-202.
2. Wilens TE, Kratochvil C, Newcorn JH, Gao H. Do children and adolescents with ADHD respond differently to Atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychi* 2006; 45(2): 149-57.
۳. معروفی محسن، صدرعاملی محمدرضا. مقایسه آثار بالینی ریسپریدون ساخت داخل با ریسپریدال در بیماران اسکیزوفرنیک شهر اصفهان. پایان نامه جهت اخذ دکترای تخصصی. اصفهان: دانشگاه علوم پزشکی، ۱۳۸۴.
۴. دهقانی محمد، مصطفوی سید احمد، بررسی فراهم زیستی قرص پنجاه میلی‌گرمی کلومی‌پرامین ساخت داخل و مقایسه آن با نمونه خارجی مرجع. فصلنامه تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۱۳۸۳؛ شماره ویژه، پیوست ۱: ۲۷-۲۸.
5. Sarco D, Riviello J, Takeoka M. Difference in tolerability between generic and brand name gabapentin formulations for treatment of pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 8: S201.
6. Oles KS, Penry JK, Smith LD, Anderson RL, Dean JC, Riela AR. Therapeutic bioequivalency study of Brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992; 42(6): 1147-53.
7. Tse G, Thompson D, Procyshyn RM. Generic clozapine: A cost- saving alternative to brand name clozapine. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(1): 1-11.
8. Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 8th ed. New York: Lippincott Williams & wilkins; 2005; 4: 3183.
9. Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of psychiatry*. 9th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003; 1197.
10. Saseen JJ, Porter JA, Barnette DJ, Bauman JL, Zajac EJ, Carter BL. Postabsorption concentration peaks with brand name and generic Verapamil. *Journal of Clinical Pharmacology* 1997; 37(6): 526- 34.
۱۱. عطاری عباس، یدالله مقدم فریدون، مقایسه اثربخشی فلوثوکستین و نورتریپ‌تیلین در درمان کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال افسردگی. طرح تحقیقاتی شماره ۸۰۱۹۰ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۱۳۸۱. ص ۴۹-۴۷.
12. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG , Gee L , White JR, Bulp JL, et al. Bioequivalence of generic and brand name Levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997; 227(15): 1205-13.
13. Pineviro LA, Pineviro GE, Torres AO, Reves AR, Gomez SM, Wacksman N, et al. Bioavailability of two oral formulations of Azytromycine 500 mg. *Clinical Therapeutics* 2005; 27: 1607-11.