



BÖLÜM 46

Çocuk ve Ergenlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Yasemin ÇAKAN ÇELİK¹

GİRİŞ

Görülme sıklığı %5'in üzerinde olan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergen psikiyatristlerinin en sık karşılaştığı nörogeşimsel hastalıklardan biridir (1). DEHB'nin yalnızca bir dikkat bozukluğu olmadığı ve çocukluk sonrası dönemlerde de görüldüğü bilinmektedir. Yetişkinlerde DEHB sıklığı yaklaşık %2.5 civarında bildirilmiştir (2). Daha eski geleneksel yaklaşımların aksine son yıllarda dikkat eksikliğinden dürtüselliğe kadar her türlü belirtinin kontrolüne yönelik artan ilaç seçenekleri ile DEHB'nin tedavisinde önemli gelişmeler kaydedildi. Klinik pratikte DEHB prezentasyonu heterojen olabilmektedir. Komorbid hastalıklarla birlikte görülebilmesi çok yönlü tanısallık ve tedavisel değerlendirmeyi gerektirir. Amerikan Pediatri Akademisi, 4-18 yaş grubundaki çocuklarda dikkat eksikliği, hiperaktivite veya dürtüselliğin ayrıntılı irdelenmesini önermektedir. DEHB tedavisinde farmakolojik ajanlar ve/veya non-farmakolojik yaklaşımlar kullanılabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ilaçlar; stimulanlar (amfetaminler ve metilfenidat) ve non-stimulanlar (atomoksetin, klonidin, guanfasin ve viloksazin) olmak üzere iki gruptur. Bu bölümde DEHB'nin

ve belirtilerinin klinik tanısının konulmasından ziyade tedavide kullanılan farmakolojik ajanların ayrıntılı irdelenmesi amaçlanmıştır. Tanı kriterleri konusunda standart temel rehber ve diğer kaynaklara başvurulmalıdır.

DEHB TEDAVİSİNDE MULTİMODAL YAKLAŞIM

Son dekatta hem klinisyenler hem de hasta/hasta yakınları için DEHB değerlendirme ve tedavisi ile ilgili kılavuzlar yayımlanmıştır (3,4) (5,6). Tüm kılavuzlar, psikoeğitimin köşe taşı oluşturduğu multimodal-multidisipliner yaklaşımla planlanmış olan bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımını önermektedir.

DEHB TEDAVİSİNDE ONAYLI İLAÇLAR

Stimulanlar

Metilfenidat ve amfetaminden oluşan psikostimulan ilaçlar komplike olmamış DEHB tanısı alan okul çağı çocuğu (≥ 6 yaş) ve ergenlerde rutin pratikte birinci sıra farmakoterapi seçeneğidir (7). DEHB'li hastalarda hem dopamin hem de norepinefrin oldukça düşük konsantrasyondadır. Bu durum prefrontal korteksi etkileyerek bir insanın

¹ Uzm. Dr., Sultanbeyli Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, yasemincakan28@gmail.com

rafından onaylanmamıştır. Ancak bazı durumlarda ruhsat dışı (off-label) kullanılmaktadır.

TCA ilaçlar norepinefrin ve serotonin geri alınımını inhibe ederek etkinlik gösterir. 2014 yılında Otasowie ve ark. tarafından yayımlanmış sistematik derlemede desipramin ve nortriptilinin DEHB'deki etkinliği bildirilmiştir. (39). Etkinlik ile ilgili çalışmalar olsa da TCA'ların kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle çocuk ve ergenlerde kullanımını oldukça sınırlıdır. Bildirilen yan etkiler arasında diyastolik kan basıncında artma, taşikardi, aritmi, iştah kaybı (desipramin), kilo alma (nortriptilin), antikolinergik yan etkiler (ağız kuruluğu, konstipasyon, üriner retansiyon), halsizlik, nöbet eşliğini düşürme yer alır (38,39). TCA grubu ilaca başlamadan önce ve takipte EKG kontrolü gereklidir (8). Bilinen kardiyak hastalığı olan ya da bazal değerlendirmede patolojik EKG bulguları olan hastalar pediyatrik kardiyoloji uzmanına konsulte edilmelidir.

Bupropion; norepinefrin ve dopamin geri alınımının inhibisyonu ile prefrontal kortekste düzeylerini arttırarak tedavisel etkinlik gösteren anti-depresan grubu ilaçtır (8). TCA'ya göre stimulan özelliği daha belirgindir (40). Hiperaktiviteyi ve agresyonu azaltır. Karaciğerde CYP2B6 ile metabolize olur. İlaç etkinliği genelde tedavinin ikinci haftasında ortaya çıkar (8,40). İrritabilite, anoreksi, motor tikler ve uykusuzluk tedavi sırasında görülen yan etkilerdir. Literatürde bildirilen intihar düşüncelerini kötüleştirme riski nedeniyle özellikle tedavinin ilk dönemlerinde hastalar daha sık değerlendirilmelidir (41).

Modafinil stimulan ilaçlardan biridir. Klinik çalışmalarda plasebo ile karşılaştırılmıştır ve DEHB'nin ana semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir (42,43). Yan etkileri arasında ciddi dermatolojik toksisiteler (Stevens Johnson sendromu, eozinofilik ilaç döküntüsü, toksik epidermal nekrolizis), anksiyete, halüsinasyon, intihar düşüncelerini tetikleme yer alır. FDA pediatri komitesi, güvenlik gerekçeleri nedeniyle DEHB tedavisinde modafinil kullanımına onay vermemiştir.

KAYNAKLAR

1. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, et al. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*. 2020;51(5): 315–335. doi:10.1055/s-0040-1701658
2. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018;87: 255–270. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.02.001
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NICE Guideline 87). 2018 (01/06/2022 tarihinde <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87> adresinde ulaşılmıştır).
4. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD practice Guidelines. Fourth edition. 2018 (05/02/2022 tarihinde <https://www.caddra.ca/downloadguidelines> adresinden ulaşılmıştır).
5. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1: 17-30. doi:10.1007/s00787-004-1002-x
6. ADHS bei Kindern, Jugend und Erwachsenenalter. 2017 (05/03/2022 tarihinde <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/028-045.html> adresinden ulaşılmıştır).
7. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4): e20192528. doi:10.1542/peds.2019-2528
8. Stahl, S.M. (2012). *Stahl'in Temel Psikiyatri*. (4. Baskı). İstanbul Tıp Kitabevleri.
9. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35(3): 264–272. doi:10.1097/00004583-199603000-00006
10. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, et al. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *The Lancet. Psychiatry*. 2016;3(6): 568–578. doi:10.1016/S2215-0366(16)30032-3
11. Bushe C, Day K, Reed V, et al. A network meta-analysis of atomoxetine and osmotic release oral system methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*. 2016;30(5): 444–458. doi:10.1177/0269881116636105
12. Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, et al. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;21(9): 477–492. doi:10.1007/s00787-012-0286-5
13. Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. *British Journal of Pharmacology*. 2006;147 Suppl 1: S82-88. doi:10.1038/sj.bjp.0706428

14. Markowitz JS, DeVane CL, Ramamoorthy S, et al. The psychostimulant d-threo-(R,R)-methylphenidate binds as an agonist to the 5HT(1A) receptor. *Die Pharmazie*. 2009;64(2): 123–125.
15. Lehmann DF, Wojnowicz S. The Evergreening of Biopharmaceuticals: Time to Defoliate. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;56(4): 383–389. doi:10.1002/jcph.642
16. Pelham WE, Gnagy EM, Chronis AM, et al. A comparison of morning-only and morning/late afternoon Adderall to morning-only, twice-daily, and three times-daily methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 1999;104(6): 1300–1311. doi:10.1542/peds.104.6.1300
17. Drugs for ADHD. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. 2015;57(1464): 37–40.
18. Concerta FDA Prospektüsü. (24/06/2022 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021121s014lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır).
19. Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG, et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. 2017;58(6): 663–678. doi:10.1111/jcpp.12684
20. Matthijssen A-FM, Dietrich A, Bierens M, et al. Continued Benefits of Methylphenidate in ADHD After 2 Years in Clinical Practice: A Randomized Placebo-Controlled Discontinuation Study. *The American Journal of Psychiatry*. 2019;176(9): 754–762. doi:10.1176/appi.ajp.2019.18111296
21. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, et al. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC psychiatry*. 2013;13: 237. doi:10.1186/1471-244X-13-237
22. Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, et al. Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *The American Journal of Psychiatry*. 2012;169(2): 178–185. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11010125
23. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2016;353: i3123. doi:10.1136/bmj.i3123
24. Muijt JJ, Bothof N, Kan CC. Pharmacotherapy of ADHD in Adults With Autism Spectrum Disorder: Effectiveness and Side Effects. *Journal of Attention Disorders*. 2020;24(2): 215–225. doi:10.1177/1087054719866255
25. Türkoğlu S. Serotonin syndrome with sertraline and methylphenidate in an adolescent. *Clinical Neuropharmacology*. 2015;38(2): 65–66. doi:10.1097/WNF.0000000000000075
26. Ross RG. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2006;163(7): 1149–1152. doi:10.1176/appi.ajp.163.7.1149
27. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, et al. Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*. 2013;27(6): 479–496. doi:10.1177/0269881113482532
28. Underhill SM, Wheeler DS, Li M, et al. Amphetamine modulates excitatory neurotransmission through endocytosis of the glutamate transporter EAAT3 in dopamine neurons. *Neuron*. 2014;83(2): 404–416. doi:10.1016/j.neuron.2014.05.043
29. Ashok AH, Mizuno Y, Volkow ND, et al. Association of Stimulant Use With Dopaminergic Alterations in Users of Cocaine, Amphetamine, or Methamphetamine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2017;74(5): 511–519. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0135
30. Strattera (atomoxetine) capsules for oral use. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised January, 2022, US National Library of Medicine. (11/06/2022 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021411s-050lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır).
31. Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesthesia Progress*. 2015;62(1): 31–39. doi:10.2344/0003-3006-62.1.31
32. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;53(2): 153–173. doi:10.1016/j.jaac.2013.11.009
33. Palumbo DR, Sallee FR, Pelham WE, et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2008;47(2): 180–188. doi:10.1097/chi.0b013e31815d9af7
34. Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;6: CD007990. doi:10.1002/14651858.CD007990.pub3
35. FDA Prospektüsü (2022). *Viloksazin FDA onayı*. (02/07/2022 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/211964s003lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır).
36. Edinoff AN, Akuly HA, Wagner JH, et al. Viloxazine in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12: 789982. doi:10.3389/fpsy.2021.789982
37. PubChem (2022). *Viloksazin*. (02/07/2022 tarihinde <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5666> adresinden ulaşılmıştır).
38. Mucci F, Carpita B, Pagni G, et al. Lifetime evolution of ADHD treatment. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria)*. 1996). 2021;128(7): 1085–1098. doi:10.1007/s00702-021-02336-w

39. Otasowie J, Castells X, Ehimare UP, et al. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(9): CD006997. doi:10.1002/14651858.CD006997.pub2
40. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35(10): 1314–1321. doi:10.1097/00004583-199610000-00018
41. Kriikku P, Ojanperä I. The relationship between bupropion and suicide in post-mortem investigations. *Forensic Science International*. 2016;266: 343–348. doi:10.1016/j.forsciint.2016.06.026
42. Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, et al. Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(1): 137–147. doi:10.4088/jcp.v67n0120
43. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics*. 2005;116(6): e777-784. doi:10.1542/peds.2005-0617