

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TEDAVİSİ

103.
BÖLÜM

Ali BACANLI¹

GİRİŞ

Dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu (DEHB) %5-10'luk prevelansı ile çocukluk çağıının en sık görülen nörogelişimsel hastalıklardandır (1). DEHB olgularının etkin tedavisi için farmakolojik tedaviler ile psikososyal ve davranışsal yaklaşımların kombine edildiği bütüncül bir yaklaşım gerekmektedir (2).

Her hastalıkta olduğu gibi, DEHB'de de tedavi öncesi tanı koyma sürecinin doğru yürütülmesi çok önemlidir. Risk faktörlerinin örneğin geç konuşma öyküsü olduğunda ileride DEHB görülme sıklığının arttığı, erken çocuklukta sık kaza geçirme öyküsünün olmasının, aile öyküsünde DEHB'si yeterli tedavi edilmediğinde oluşabilecek risklerin ne kadarının ailenin diğer bireylerinde görüldüğü gibi durumlar araştırılmadan, hastaları doğru tanılamak ve tedavi edebilmek mümkün değildir (3,4). Kısaca doğru tanı olmadan doğru tedavi söz konusu olamaz. Bu sebepten öncelikle bölüm 29'da anlatılan DEHB'nin klinik özellikleriyle ilgili bilgilerin okunması ve sindirilmesi çok önemlidir. Tanılamanın ardından ilaç tedavisi ile birlikte diğer yaklaşımların entegre edildiği bireysel tedavi planı oluşturulmalıdır. Unutulmamalıdır ki DEHB'li olgularda kazaların, madde kullanımı bozukluğunun, sosyal, akademik ve maddi kayıpların tedavi ile ne kadar azaltılabildiğinin ailelere anlatılması bilimsel ve etik bir sorumluktur.

Son olarak DEHB tedavisindeki güncel tartışmalar ise ilaç tedavilerinin uzun dönem etkileri, genetik alanındaki hızlı gelişmeler sonucunda "far-

makogenetik" ve "druggable genom" çalışmaları ile genomdan yeni ilaçlar üretilmesi yönündedir (5,6).

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

DEHB tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavileri üç grupta değerlendirebiliriz:

- Psikostimülanlar (metilfenidatlar -kısa ve uzun salınımlı metilfenidatlar- ve amfetamin türevleri [lisdeksamfetamin, dekstroamfetamin ve karışık amfetamin tuzları])
- Atomoksetin
- Diğerleri (bupropion, guanfasin, klonidin, mofetil, trisiklik antidepresanlar, atipik antipsikotikler)

Bu yazıda farmakolojik açıdan ülkemizde mevcut olan ilaçlar üzerine daha çok değinilmesi planlanmıştır.

Psikostimülanlar

Hem günlük pratikte hem akademik literatürde DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar psikostimülanlardır. Etkinlik ve tolere edilebilirlik ile ilgili güncel meta-analiz çalışmasında çocuklarda ve ergenlerde metilfenidatlar, erişkinlerde de amfetaminler DEHB'nin kısa dönem tedavisinde ilk sıra ilaçlar olarak belirtilmiştir (7).

Okul öncesi dönemde ise ilaç tedavisi olarak Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (FDA) tarafından 3 yaş ve üzeri çocuklarda onay almış ancak ülkemizde bulunmayan dekstroamfetaminler kulla-

¹ Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi İzmir Zübeyde Hanım Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, ali_bacanli@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0003-3200-5140

Düzenli Egzersiz ve Spor:

Fiziksel aktivite, özellikle orta ila yoğun aerobik egzersiz, DEHB tanılı çocuklarda ve ergenlerde yürütücü işlevler ve dikkat kontrolü açısından yararlı ve iyi tolere edilen bir müdahaledir. DEHB’de nörobilişsel etkinin yanı sıra motor fonksiyonlar, kardiyovasküler fitness, anksiyete ve depresyona bağlı davranış sorunları, sosyal beceriler ve kendilik algısı gibi birçok açıdan yararlı olduğu gösterilmiştir (63). Düzenli sporun akut dönemde yaklaşık 5 haftada kalıcı nörobilişsel etkiler oluşturduğu ifade edilirken; uzun dönem etkileri açısından en önemli bulgu ise çocukluk çağında yoğun egzersiz yapan DEHB’lilerin gençlik ve erişkin dönemde semptom sayısı ve şiddetinin azalmasıdır (64).

Diyet ve Ek Gıda Destekleri:

Bu konuda etkinlik çalışmalarına bakıldığında renklendiricilerin çıkarılması (ES:0,42) ve omega-3/6 yağ asitleri (ES:0,16) dışında kısıtlayıcı diyetler gibi yaklaşımların etkili olmadığı görülmektedir (65). Omega-3/6 yağ asitlerinin metilfenidat tedavisine eklendiğinde etkinlik açısından ek bir yarar sağlamadığını ancak daha az iştahsızlık ve kardiyoprotektif etkiler gibi nedenlerden ötürü ilaca bağlı yan etkileri azaltabileceği görüşünü destekleyen çalışmalar mevcuttur (66,67). Ayrıca omega-3/6 yağ asitleri ile birlikte ya da yalnız başına kullanılan fosfotidilserinin de plaseboya oranla daha iyi sonuçlar verdiği belirtilse de daha geniş ölçekli ve uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (68,69).

Neurofeedback (NF):

DEHB’de güncel NF protokolleri ağırlıklı olarak teta dalgalarının azaltılmasına ve/veya beta dalgalarının (konsantrasyon ile ilişkili olan dalgalar) artırılmasına dayanmaktadır (70). Yapılan meta-analiz çalışmasında NF etki boyutu 0,21 olarak saptanmıştır ancak bunun yanında sahte NF kontrol grubu uygulanan çalışmaların hiçbirinde anlamlı fark gözlenmemiştir (55). NF’nin düşük oranda olsa da tik, anksiyete ve nöbet tetikleme gibi yan etkilerinin olmasının yanında, genellikle 20-40 seans gerektiren bir müdahale olması da hastalar açısından ekonomik anlamda oldukça maliyetlidir. Mevcut kanıtlar, NF’nin çekirdek DEHB semptomları için etkili olmadığını ve

NF’nin çekirdek DEHB semptomları üzerindeki etkinliğini gösteren daha yüksek kalitede çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (70).

SONUÇ

DEHB, etkileri yaşam boyu devam edebildiği ve tedavisi çoğu durumda uzun sürebildiği için uygun tedavi büyük önem arz etmektedir. Bireyin psikososyal, akademik ve meslekî ihtiyaçları göz önünde bulundurularak ilaç tedavileri ile bilimselliği kanıtlanmış tamamlayıcı farmakolojik olmayan yaklaşımlar kombine edilmelidir. DEHB’li olgular tedavi olmadığında kazalar, madde kullanımı bozukluğu, sosyal, akademik ve maddî kayıplar oluşabileceğinden; tedavinin ne kadar önemli olduğu açısından bireyin, ailenin ve toplumun yeterince bilgilendirmesi bilimsel ve etik bir sorumluktur.

KAYNAKÇA

1. Polanczyk, G., De Lima, M. S. et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *American journal of psychiatry*, 2007;164(6):942-948.
2. Feldman, M. E., Charach, A., & Bélanger, S. A. ADHD in children and youth: Part 2—Treatment. *Paediatrics & child health*, 2018;23(7):462-472.
3. Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J. et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature genetics*, 2019;51(1):63.
4. Chang, Z., Quinn, P. D., Hur, K. et al. Association between medication use for attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of motor vehicle crashes. *JAMA psychiatry*, 2017;74(6): 597-603.
5. Taylor, E. ADHD Medication in the Longer Term. *Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 2019.
6. Hegvik, T. A., Waløen, K., Pandey, S. K. et al. Druggable genome in attention deficit/hyperactivity disorder and its co-morbid conditions. *New avenues for treatment. Molecular Psychiatry*, 2019; 1-12.
7. Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C. et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2018;5(9):727-738.
8. Halperin, J. M., & Marks, D. J. Practitioner Review: Assessment and treatment of preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2019.
9. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006;45(11):1284-93.

10. Riddle, M. A., Yershova, K., Lazzaretto, D. et al. The preschool attention-deficit/hyperactivity disorder treatment study (PATs) 6-year follow-up. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2013;52(3):264-278.
11. Ching, C., Eslick, G. D., & Poulton, A. S. Evaluation of methylphenidate safety and maximum-dose titration rationale in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *JAMA pediatrics*, 2019.
12. Swanson, J. M., Arnold, L. E., Molina, B. S. 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*, 2017;58(6):663-678.
13. Harstad, E. B., Weaver, A. L., Katusic, S. K. et al. ADHD, stimulant treatment, and growth: a longitudinal study. *Pediatrics*, 2014;134(4), e935-e944.
14. Holmskov, M., Storebø, O. J., Moreira-Maia, C. R. et al. Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials. *PloS one*, 2017;12(6): e0178187.
15. Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J. et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *European child & adolescent psychiatry*, 2011;20(1):17-37.
16. Hennissen, L., Bakker, M. J., Banaschewski, T. et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS drugs*, 2017;31(3):199-215.
17. Hammerness, P. G., Perrin, J. M., Shelley-Abrahamson, R. et al. Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: update and clinical recommendations. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2011;50(10):978-990.
18. Bélanger SA, Warren AE, Hamilton RM, et al. Cardiac risk assessment before the use of stimulant medications in children and youth. *Paediatr Child Health*, 2009;14(9):579-92.
19. Biederman, J., Fried, R., DiSalvo, M. et al. Evidence of Low Adherence to Stimulant Medication Among Children and Youths With ADHD: An Electronic Health Records Study. *Psychiatric Services*, 2019;appi-ps.
20. Molina, B. S., Howard, A. L., Swanson, J. M. et al. Substance use through adolescence into early adulthood after childhood-diagnosed ADHD: findings from the MTA longitudinal study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2018;59(6):692-702.
21. Wilens, T. E. Does the medicating ADHD increase or decrease the risk for later substance abuse?. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2003;25(3):127-128.
22. Molina, B. S., Hinshaw, S. P., Arnold, L. E. et al. Adolescent substance use in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)(MTA) as a function of childhood ADHD, random assignment to childhood treatments, and subsequent medication. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2013;52(3):250-263.
23. Wilens, T. E., & Morrison, N. R. The intersection of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. *Current opinion in psychiatry*, 2011;24(4),280.
24. Zaso, M. J., Park, A., & Antshel, K. M. Treatments for adolescents with comorbid ADHD and substance use disorder: A systematic review. *Journal of attention disorders*, 2015; 1087054715569280.
25. Metzger, H., Wanderer, S., & Roessner, V. Tic disorders. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2012.
26. Bloch, M. H., Panza, K. E., Landeros-Weisenberger, A., et al. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2009;48(9):884-893.
27. Osland, S. T., Steeves, T. D., & Pringsheim, T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018; 6.
28. Cortese, S., Holtmann, M., Banaschewski, T. et al. European ADHD Guidelines Group. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2013;54(3):227-246.
29. Hvolby, A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2015;7(1):1-18.
30. Cortese, S., Brown, T. E., Corkum, P. et al. Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2013;52(8):784-796.
31. Spruyt K, Gozal D. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*,2011;11:565-577.
32. Kratochvil CJ, Lake M, Pliszka SR. et al. Pharmacological management of treatment-induced insomnia in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005;44:499-501.
33. Pelham, W. E., Gnagy, E. M., Burrows-Maclean, L. et al. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics*, 2001;107(6):e105-e105.
34. Jensen, C. M., & Steinhausen, H. C. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2015;7(1):27-38.
35. Gonzalez-Heydrich, J., Whitney, J., Waber, D. et al. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy & behavior*, 2010;18(3):229-237.
36. McAfee, A. T., Holdridge, K. C., Johannes, C. B. et al. The effect of pharmacotherapy for attention deficit hyperactivity disorder on risk of seizures in pediatric patients as assessed in an insurance claims database. *Current drug safety*, 2008;3(2):123-131.
37. Gross-Tsur, V., Manor, O., Van der Meere, J. et al. Epi-

- lepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective?. *The Journal of pediatrics*, 1997;130(1):40-44.
38. Gucuyener, K., Erdemoglu, A. K., Senol, S. et al. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *Journal of child neurology*, 2003;18(2):109-112.
 39. Verrotti, A., Moavero, R., Panzarino, G. et al. The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity. *Clinical drug investigation*, 2018;38(1):1-8.
 40. Markowitz, J. S., & Patrick, K. S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Clinical pharmacokinetics*, 2001;40(10):753-772.
 41. Ibrahim, K., & Donyai, P. Drug holidays from ADHD medication: international experience over the past four decades. *Journal of attention disorders*, 2015;19(7):551-568.
 42. Shyu, Y. C., Lee, S. Y., Yuan, S. S. et al. Seasonal patterns of medications for treating attention-deficit/hyperactivity disorder: Comparison of methylphenidate and atomoxetine. *Clinical therapeutics*, 2016;38(3):595-602.
 43. Brinkman, W. B., Simon, J. O., & Epstein, J. N. Reasons why children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder stop and restart taking medicine. *Academic pediatrics*, 2018;18(3):273-280.
 44. National Institute of Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adult (NICE clinical guideline 72). London, England: Author. 2013.
 45. Mirzahosseini, H. K., Sanani, M. G. P., & Azad, Y. M. Evaluation of the Effects of Atomoxetine on Human Organs: A Systematic Review. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 2019;1-8.
 46. Ding, Y. S., Naganawa, M., Gallezot, J. D. et al. Clinical doses of atomoxetine significantly occupy both norepinephrine and serotonin transports: Implications on treatment of depression and ADHD. *Neuroimage*, 2014;86:164-171.
 47. Yu, G., Li, G. F., & Markowitz, J. S. Atomoxetine: a review of its pharmacokinetics and pharmacogenomics relative to drug disposition. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2016;26(4):314-326.
 48. Briars, L., & Todd, T. A review of pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 2016;21(3):192-206.
 49. Waxmonsky, J. G., Waschbusch, D. A., Akinnusi, O. et al. A comparison of atomoxetine administered as once versus twice daily dosing on the school and home functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2011;21(1):21-32.
 50. Feldman, M. E., Charach, A., & Bélanger, S. A. ADHD in children and youth: Part 2—Treatment. *Paediatrics & child health*, 2018;23(7):462-472.
 51. Wietecha, L. A., Ruff, D. D., Allen, A. J. et al. Atomoxetine tolerability in pediatric and adult patients receiving different dosing strategies. *The Journal of clinical psychiatry*, 2013;74(12):1217-1223.
 52. Block, S. L., Kelsey, D., Coury, D. et al. Once-daily atomoxetine for treating pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: comparison of morning and evening dosing. *Clinical pediatrics*, 2009;48(7):723-733.
 53. Spencer, T. J., Kratochvil, C. J., Sangal, R. B. et al. Effects of atomoxetine on growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2007;17(5):689-699.
 54. Capuano, A., Scavone, C., Rafaniello, C. et al. Atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder and suicidal ideation. *Expert opinion on drug safety*, 2014;13(sup1):69-78.
 55. Franke, B., Michelini, G., Asherson, P. et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology*, 2018;28(10):1059-1088.
 56. Treuer, T., Gau, S. S. F., Méndez, L. et al. A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder, including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2013;23(3):179-193.
 57. Attention-Deficit, S. O. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*, 2011.
 58. Schwen, L. J. S. Stimulants and the Developing Brain. *Rijksuniversiteit Groningen*, 2016.
 59. Hegvik, T. A., Waløen, K., Pandey, S. K. et al. Druggable genome in attention deficit/hyperactivity disorder and its co-morbid conditions. *New avenues for treatment. Molecular Psychiatry*, 2019;1-12.
 60. Jensen, P. S. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*, 1999;56(12):1073-1086.
 61. Ercan, E. S., Ardic, U. A., Kutlu, A. et al. No beneficial effects of adding parent training to methylphenidate treatment for ADHD+ ODD/CD children: A 1-year prospective follow-up study. *Journal of attention disorders*, 2014;18(2):145-157.
 62. Pelham Jr, W. E., Fabiano, G. A., Waxmonsky, J. G. et al. Treatment sequencing for childhood ADHD: A multiple-randomization study of adaptive medication and behavioral interventions. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 2016;45(4):396-415.
 63. Christiansen, L., Beck, M. M., Bilenberg, N. et al. Effects of exercise on cognitive performance in children and adolescents with ADHD: Potential mechanisms and evidence-based recommendations. *Journal of clinical medicine*, 2019;8(6):841.
 64. Rommel, A. S., Lichtenstein, P., Rydell, M. et al. Is physical activity causally associated with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder?. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2015;54(7):565-570.
 65. Sonuga-Barke, E. J., Brandeis, D., Cortese, S. et al. Non-pharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials

- of dietary and psychological treatments. *American Journal of Psychiatry*, 2013;170(3):275-289.
66. Barragán, E., Breuer, D., & Döpfner, M. Efficacy and safety of omega-3/6 fatty acids, methylphenidate, and a combined treatment in children with ADHD. *Journal of attention disorders*, 2017;21(5):433-441
67. Buchhorn, R., Koenig, J., Jarczok, M. N et al. A case series on the potential effect of omega-3-fatty acid supplementation on 24-h heart rate variability and its circadian variation in children with attention deficit (hyperactivity) disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2018;10(2):135-139.
68. Vaisman, N., Kaysar, N., Zaruk-Adasha, Y. et al. Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids. *The American journal of clinical nutrition*, 2008;87(5):1170-1180.
69. Hirayama, S., Terasawa, K., Rabeler, R. et al. The effect of phosphatidylserine administration on memory and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of human nutrition and dietetics*, 2014;27:284-291.
70. Caye, A., Swanson, J. M., Coghill, D. et al Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Molecular psychiatry*, 2019;24(3):390-408.