



ผลการใช้ Duloxetine ในการรักษาผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น

มันทนา กิตติพิรัชล พบ.*, วรวัฒน์ ไชยชาญ พบ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินประสิทธิผลและภาวะไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา duloxetine ในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้น

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นอายุ 6-14 ปีที่มาใช้บริการที่โรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ ราชนครินทร์ ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ - ตุลาคม 2553 ที่ขาดยา methylphenidate หรือไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน สมัครใจรับการรักษาด้วยยา duloxetine เป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์ วัดประสิทธิผลของการรักษาด้วยแบบประเมินอาการโรคสมาธิสั้น Swanson, Nolan and Pelham version IV (SNAP-IV), Clinical Global Impression - Severity scale (CGI-Severity), และการทดสอบสมาธิต่อเนื่อง (Continuous Performance Test : CPT) วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา และ Friedman test

ผลการศึกษา กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นจำนวนทั้งหมด 15 ราย เมื่อสิ้นสุดการศึกษาได้รับยา duloxetine 15-45 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าอาการของโรคที่สังเกตโดยแพทย์และผู้ปกครองลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งอาการด้านสมาธิไม่ดี และอาการด้านอยู่นิ่ง/ขาดความยับยั้งชั่งใจ แต่ไม่พบว่ายาดuloxetine ทำให้ผลการทดสอบสมาธิต่อเนื่องดีขึ้น ภาวะไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ และไม่พบภาวะไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

สรุป การใช้ยา duloxetine อาจมีประโยชน์ในการลดอาการของโรคสมาธิสั้นในเด็กได้ โดยไม่ก่อให้เกิดภาวะไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงใดๆ ในระยะเวลาของการรักษา 10 สัปดาห์ การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการรักษาต่อไป

คำสำคัญ ประสิทธิผล ภาวะไม่พึงประสงค์ โรคสมาธิสั้น duloxetine

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2554; 56(3): 215-228

* โรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ราชนครินทร์ อำเภอพยุหะคีรี จังหวัดนครสวรรค์ 60130



The Effects of Duloxetine for Treatment of Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Mantana Kittipeerachon M.D.*, Warawat Chaichan M.D.*

ABSTRACT

Objectives: To evaluate efficacy and adverse events of duloxetine for treatment of pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

Methods: Pediatric patient, ages 6-14 years, with ADHD who visited Nakhonsawan Rajanakarindra Psychiatric Hospital during February to October 2010, and had discontinued methylphenidate or had not received any treatment volunteered to receive duloxetine for a period of 10 weeks. Outcomes were evaluated by using the Swanson, Nolan and Pelham version IV (SNAP-IV), Clinical Global Impression - Severity scale (CGI-Severity), and Continuous Performance Test (CPT). Statistical analysis was performed using descriptive statistics and Friedman test.

Results: The sample included a total of 15 pediatric patients with ADHD. At the end of study, they received duloxetine 15 - 45 mg/day. Results showed a significantly decrease in their both inattentive and hyperactive/impulsivity symptoms from baseline observed by the doctor and parents, . Nevertheless, duloxetine did not improve outcome scores measured using CPT. The commonly observed adverse event was nausea, and no serious adverse event was observed.

Conclusion: Duloxetine may be beneficial for reducing ADHD symptoms in pediatric patients during 10 weeks of its treatment, without any serious adverse events. However, due to a number of limitations, further studies are warranted to confirm.

Key words: adverse events, attention-deficit/hyperactivity disorder, duloxetine, efficacy

J Psychiatr Assoc Thailand 2011; 56(3): 215-228

* Nakhonsawan Rajanakarindra Psychiatric Hospital, Phayuhakiri, Nakhonsawan, 60130

บทนำ

โรคสมาธิสั้น (attention-deficit/hyperactivity disorder) เป็นโรคทางจิตเวชในเด็กและวัยรุ่นที่พบบ่อยที่สุดโรคหนึ่งทั้งในชุมชน และในคลินิกจิตเวชเด็กและวัยรุ่น¹ อาการของโรคสมาธิสั้นประกอบด้วยสมาธิไม่ได้อยู่นิ่ง และขาดความยับยั้งชั่งใจ ในประเทศไทยโรคสมาธิสั้นกำลังได้รับความสนใจมากขึ้น แสดงให้เห็นจากจำนวนเด็กวัยเรียนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคนี้มากขึ้น² ผลกระทบของโรคสมาธิสั้นนอกจากจะก่อให้เกิดผลกระทบต่อการศึกษาแล้ว เด็กหรือวัยรุ่นที่เป็นโรคสมาธิสั้นยังมีความเสี่ยงสูงที่จะมีปัญหาทางอารมณ์ มีการใช้สารเสพติด และปัญหาพฤติกรรมต่อต้านหรือเกเร³

ยารักษาโรคสมาธิสั้นที่ใช้กันมากที่สุด ได้แก่ ยาในกลุ่มกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (CNS stimulants)⁴ ในประเทศไทยมียารักษาโรคสมาธิสั้นกลุ่มกระตุ้นสมองเพียงขนานเดียว คือ methylphenidate⁵ ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการยอมรับมานานว่ามีประสิทธิภาพดี และมีความปลอดภัย⁴ จนเมื่อปี พ.ศ. 2549 ผลการทบทวนอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา methylphenidate โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา พบมีรายงานผู้เสียชีวิตอย่างเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ 8 ราย⁶ และผลการทบทวนอุบัติการณ์การเสียชีวิตของเด็กและวัยรุ่นในสหรัฐอเมริการะหว่างปี พ.ศ. 2528-2539 โดย Gould และคณะ⁷ พบว่าเด็กที่เสียชีวิตอย่างเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ มีความสัมพันธ์กับประวัติการได้รับยา methylphenidate รายงานดังกล่าวทำให้องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกากำหนดให้บรรจุภัณฑ์ของยา methylphenidate ต้องมีคำเตือนเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย⁸

ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2553 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) แถลงว่าได้ติดตามเฝ้าระวังการใช้ยา methylphenidate อย่างใกล้ชิด รวมทั้ง

ได้ควบคุมปริมาณการสั่งนำเข้ามายาจำหน่ายในประเทศไทยไม่ให้เกินอัตราที่เหมาะสม⁵ ช่วงเวลาเดียวกันเกิดปรากฏการณ์ขาดแคลนยา methylphenidate ของสถานพยาบาลทั่วประเทศหลายครั้ง ทำให้เด็กโรคสมาธิสั้นขาดยารักษา⁹ ยาอื่นนอกจากยาในกลุ่มกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางที่ใช้รักษาโรคสมาธิสั้นได้ ได้แก่ atomoxetine, clonidine, และยากลุ่มรักษาโรคซึมเศร้า เช่น tricyclic antidepressants, bupropion, venlafaxine ยาแต่ละขนานต่างก็มีข้อดีและข้อจำกัดแตกต่างกันไป¹⁰ duloxetine เป็นยารักษาโรคซึมเศร้าอีกขนานหนึ่งซึ่งออกฤทธิ์ต่อสมองโดยยับยั้งการดูดกลับของสารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine บริเวณรอยประสานประสาท (synapse)¹¹ ผลต่อระบบสารสื่อประสาท norepinephrine ของยา duloxetine อาจเป็นประโยชน์ในการรักษาอาการของโรคสมาธิสั้นได้ เนื่องจากกลไกในการรักษาอาการโรคสมาธิสั้นของยา atomoxetine ซึ่งใช้ทดแทน methylphenidate ได้ นั้น ก็ออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งการดูดกลับของสารสื่อประสาท norepinephrine เช่นเดียวกัน¹² รายงานผู้ป่วยวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่เป็นโรคสมาธิสั้นจำนวน 3 รายของ Niederhofer¹³ และ Tourjman¹⁴ แสดงให้เห็นว่า duloxetine อาจช่วยลดอาการของโรคสมาธิสั้นลงได้

ด้วยเหตุผลดังกล่าวข้างต้น และด้วยความสมัครใจของผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นที่ต้องการยาอื่นเพื่อรักษาอาการของโรคในระยะที่สถานพยาบาลไม่มียา methylphenidate จำหน่าย ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาคำแนะนำการใช้ยา duloxetine ครั้งนี้ขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ของยา duloxetine ในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคสมาธิสั้น

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองในกลุ่มตัวอย่างกลุ่มเดียว ทำการศึกษา (pretest-posttest

quasi-experiment study design) การคัดเลือก ตัวอย่างและเก็บข้อมูลดำเนินการที่โรงพยาบาลจิตเวช นครสวรรค์ราชชนครินทร์ เริ่มตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ - ตุลาคม 2553 การศึกษานี้ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา

กลุ่มผู้ป่วยและการให้ยา

ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นและผู้ปกครองที่มาใช้บริการที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล ซึ่งมีความประสงค์จะได้รับยาอื่นทดแทนยา methylphenidate เพื่อรักษาอาการของโรคจะได้รับการให้ข้อมูลรายละเอียดของโครงการศึกษา และได้รับการคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างดังตารางที่ 1 แล้วแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาเป็นลายลักษณ์อักษรก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา

ก่อนเริ่มทำการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว ส่วนสูง การศึกษา และเก็บข้อมูลทางคลินิก ได้แก่

การวินิจฉัยทางจิต โรคประจำตัวหรือโรคทางกายที่เป็นอยู่ คะแนนระดับความสามารถทางสติปัญญา (IQ) ระยะเวลาที่มีอาการของโรคสมาธิสั้น ระยะเวลาที่เริ่มรักษาโรคสมาธิสั้น ยาที่เคยใช้และวิธีใช้ และประวัติการรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัด

เมื่อเริ่มต้นการศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับยา duloxetine ในขนาดเริ่มต้นที่ 15 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับรับประทานวันละครั้ง เวลาหลังอาหารเช้า และนัดติดตามผู้ป่วย 3 ครั้ง เมื่อให้ยาครบระยะ 2, 6 และ 10 สัปดาห์ ในการติดตามผู้ป่วย จิตแพทย์ผู้ทำการศึกษาอาจปรับขนาดยาเพิ่มหรือลดตามอาการของโรคสมาธิสั้นและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบระหว่างการให้ยา ในกรณีที่เพิ่มขนาดยาจะไม่เกินครั้งละ 15 มิลลิกรัมต่อวัน ตลอดช่วงระยะเวลาของการศึกษา ถ้ามีอาการไม่พึงประสงค์จากยา ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยวิธีการตามมาตรฐานการดูแลรักษาของโรงพยาบาล

ตารางที่ 1 เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง
1) ได้รับการวินิจฉัยโดยจิตแพทย์ว่าเป็นโรคสมาธิสั้น ตามเกณฑ์การวินิจฉัย attention-deficit/hyperactivity disorder ของสมาคมจิตแพทย์อเมริกันฉบับที่ 4 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth edition: DSM-IV) ²⁰
2) มีอายุตั้งแต่ 6 ถึง 14 ปี
3) เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา methylphenidate แล้วขาดยาไป หรือไม่เคยได้รับการรักษาใดๆ มาก่อน
4) น้ำหนักตัวไม่ต่ำกว่า 20 กิโลกรัม
5) มีระดับความสามารถทางสติปัญญา (IQ) ไม่ต่ำกว่า 80
6) ไม่เป็นโรคทางจิตอื่นที่สำคัญ (major psychiatric disorder) อันได้แก่ โรคจิต โรคอารมณ์สองขั้ว โรคออทิสติก
7) ไม่มีประวัติใช้สารเสพติด
8) ไม่มีโรคประจำตัวที่รุนแรง รวมถึงโรคลมชัก
9) ไม่เคยประสบอุบัติเหตุทางสมองอย่างรุนแรง

การประเมินประสิทธิภาพของยา

ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินอาการโรคสมาธิสั้นด้วยแบบประเมิน Swanson, Nolan and Pelham version IV (SNAP-IV) ฉบับภาษาไทย¹⁵, Clinical Global Impression - Severity scale (CGI-Severity)¹⁶, และทดสอบด้วยแบบทดสอบสมาธิต่อเนื่อง (Continuous Performance Test: CPT)¹⁷ โดยประเมิน SNAP-IV และ CGI-Severity ก่อนเริ่มให้ยา duloxetine และเมื่อให้ยาครบระยะ 2, 6 และ 10 สัปดาห์ และทดสอบด้วย CPT ก่อนเริ่มให้ยา duloxetine และเมื่อให้ยาครบระยะ 6 และ 10 สัปดาห์

SNAP-IV เป็นแบบประเมินอาการโรคสมาธิสั้น¹⁸ ได้รับการพัฒนาเป็นหลายฉบับ ฉบับที่ใช้ในการศึกษา Multimodal treatment study of ADHD คือฉบับที่มี 26 ข้อ¹⁹ ประกอบด้วยข้อที่สัมพันธ์กับอาการของโรคสมาธิสั้น 18 ข้อ และข้อที่สัมพันธ์กับอาการของโรคต่อต้านด้าน (Oppositional defiant disorder: ODD) 8 ข้อ ในส่วนของอาการที่สัมพันธ์กับโรคสมาธิสั้น ยังแบ่งได้เป็นอาการด้านสมาธิไม่ตั้งใจ (inattention) 9 ข้อ อาการด้านอยู่นิ่ง/ขาดความยับยั้งชั่งใจ (hyperactivity/impulsivity) 9 ข้อ ซึ่งสอดคล้องกับเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV²⁰ แต่ละข้อให้ประเมินอาการตามความรุนแรงเป็น 4 ระดับ ตั้งแต่ไม่มีอาการเลยจนถึงมีอาการมาก (คะแนน 0-3 ตามลำดับ) แบบประเมิน SNAP-IV มีคุณสมบัติเป็นเครื่องมือวัดที่ดี^{21,22} มีความสอดคล้องภายใน (internal consistency) อยู่ในระดับดี มีความแม่นยำตรงกับการวินิจฉัย (predictive validation) อยู่ในระดับใช้ได้ ใช้เป็นเครื่องมือในการคัดกรองเด็กเพื่อวินิจฉัยโรคสมาธิสั้นได้ดี²² ค่าความเที่ยงระหว่างผู้ประเมิน (interrater reliability) อยู่ในระดับปานกลาง และมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากการบำบัดรักษา¹⁸ SNAP-IV ฉบับ 26 ข้อนี้ได้รับการแปลเป็นภาษาต่างๆ หลายภาษา ฉบับที่ใช้ในการศึกษานี้

เป็นฉบับภาษาไทยซึ่งแปลโดยฉัตร พิชัยรัตน์เสถียร¹⁵ การใช้แบบประเมิน SNAP-IV ฉบับภาษาไทยในผู้ปกครองและครูที่ดูแลเด็กโรคสมาธิสั้นพบว่า มีความเที่ยงและความตรงอยู่ในระดับเดียวกับการศึกษาต่างประเทศ^{15, 22} ในการศึกษาครั้งนี้จะให้ผู้ปกครองที่ดูแลเด็กโรคสมาธิสั้นเป็นผู้ประเมินอาการตามแบบประเมิน SNAP-IV แต่ถ้าผู้ปกครองอ่านหนังสือไม่ออก ผู้วิจัยจะอ่านแบบประเมินให้ฟัง

CGI-Severity¹⁶ เป็นการประเมินความรุนแรงของอาการโรคของผู้ป่วยจากความเห็นโดยรวมของแพทย์ผู้รักษา โดยให้ความเห็นเป็น 7 ระดับ ตั้งแต่ 1 หมายถึงปกติไม่มีอาการเลย จนถึง 7 หมายถึงมีอาการรุนแรงมากที่สุด

Continuous Performance Test (CPT) เป็นรูปแบบการทดสอบทางจิตประสาทวิทยา (neuropsychological test) ที่ใช้วัดระดับสมาธิ (attention) และระดับความยับยั้งชั่งใจ (impulse control) ระดับสมาธิที่วัดได้โดยใช้ CPT เป็นผลรวมของสมาธิในการเลือก (selective attention), สมาธิในการแยกแยะ (filtering of attention), ความจดจ่อของสมาธิ (focusing of attention), และความต่อเนื่องของสมาธิ (sustained attention)²³ CPT เป็นรูปแบบการทดสอบที่นิยมใช้กันมากและแพร่หลายที่สุดในการประเมินอาการของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น²⁴ และมีความไวในการใช้ติดตามการเปลี่ยนแปลงของอาการผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา^{17, 24, 25} CPT ที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นแบบทดสอบสมาธิด้วยรูปภาพบนโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งพัฒนาโดยลูทวิช แก้วพรสวรรค์¹⁷ ผู้รับการทดสอบจะต้องดูรูปภาพขนาดกว้าง 3 เซนติเมตร สูง 5 เซนติเมตร จำนวน 12 รูปที่ปรากฏบนจอคอมพิวเตอร์ โดยมีหนึ่งรูปเป็นรูปที่ระบุให้ผู้รับการทดสอบต้องตอบสนองด้วยการกดปุ่มบนแป้นพิมพ์ โปรแกรมคอมพิวเตอร์จะสุ่มรูปดังกล่าวแสดงบนจอทีละรูปเป็นจำนวนทั้งหมด 200 ครั้ง เป็นรูปที่ระบุให้ตอบสนอง (target stimuli) 30 ครั้ง

และรูปอื่น ๆ (non-target stimuli) 170 ครั้ง การแสดงรูป แต่ละครึ่ง รูปจะปรากฏบนจอเป็นเวลา 200 มิลลิวินาที และเว้นช่วง 1,500 มิลลิวินาทีก่อนแสดงรูปต่อไป ผู้รับการทดสอบไม่สามารถคาดเดาได้ว่ารูปต่อไปที่จะแสดง จะเป็นรูปอะไร¹⁷ วัดผลการทดสอบจากจำนวนครั้ง ระยะเวลาและความถูกต้องของการตอบสนอง ได้เป็น จำนวนครั้งที่กระทำถูกต้อง (commission correct) ในกรณีที่ถูกตบเมื่อปรากฏรูปที่ระบุให้กด จำนวนครั้งที่กระทำผิดพลาด (commission error) ในกรณีที่ถูกตบเมื่อปรากฏรูปอื่นที่ไม่ใช่รูปที่ระบุให้กด จำนวนครั้งที่ ละเว้นถูกต้อง (omission correct) ในกรณีที่ไม่กดเมื่อไม่ปรากฏรูปที่ระบุให้กด จำนวนครั้งที่ละเว้น ผิดพลาด (omission error) ในกรณีที่ถูกตบเมื่อไม่กด ระยะเวลาการตอบสนองที่ถูกตบ (reaction time of correct commission) และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะเวลาตอบสนองที่ถูกตบ (standard deviation of reaction time)

ผลที่สำคัญที่ได้จาก CPT ได้แก่ จำนวนครั้งของ omission error ซึ่งแสดงถึงความไม่มีสมาธิ ยิ่งมาก ยิ่งแสดงว่าไม่มีสมาธิ (inattention) จำนวนครั้งของ commission error ซึ่งแสดงถึงความหุนหันพลันแล่น ยิ่งมากยิ่งแสดงว่าหุนหันพลันแล่นมาก (impulsivity) ค่า reaction time ของการตอบสนองที่ถูกตบ ซึ่งแสดง ถึงความเร็วในการประมวลผลข้อมูลและตอบสนอง ทาง การเคลื่อนไหว ยิ่งน้อยยิ่งแสดงว่าความเร็วสูง และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะเวลาตอบสนองที่ถูกตบ ซึ่งแสดงถึงความคงเส้นคงวาของสมาธิตลอดระยะเวลา ทำการทดสอบ^{17, 24, 25}

การประเมินอาการไม่พึงประสงค์

ในช่วงก่อนทำการศึกษาและทุกครั้งที่ผู้ป่วยมา ติดตามรักษาเมื่อครบ 2, 6, และ 10 สัปดาห์ ผู้ป่วย จะได้รับการประเมินความปลอดภัย รวมถึงภาวะ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ด้วยการวัดชีพจร ซึ่งนำหน้า

ตรวจร่างกายเกี่ยวกับการเคลื่อนไหว (motor and movement) ประเมินอาการข้างเคียงจากยาด้วยแบบ ประเมินอาการข้างเคียงจากการใช้ยา The UKU side effect rating scale²⁶ รับฟังอาการข้างเคียงที่ผู้ป่วยและ ผู้ปกครองรายงาน ตรวจร่างกายส่วนอื่นตามอาการที่พบ และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการถ้ามีข้อบ่งชี้

The UKU side effect rating scale เป็นแบบ ประเมินภาวะไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจิตเวช ประกอบด้วยอาการที่จะต้องประเมิน 48 ข้อ แบ่งเป็น อาการด้านจิตใจ 10 ข้อ อาการด้านการเคลื่อนไหวและการรับสัมผัส 8 ข้อ อาการด้านระบบประสาทอัตโนมัติ 11 ข้อ และอาการด้านอื่นอีก 19 ข้อ มีระดับความรุนแรง ของอาการจากน้อยไปมาก 4 ระดับ ตั้งแต่ 0 ถึง 3²⁶

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิกก่อนเริ่ม ทำการศึกษาของกลุ่มตัวอย่าง ได้นำเสนอด้วยค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่าความถี่และร้อยละ สำหรับประสิทธิภาพของการรักษา นำเสนอด้วยการ เปรียบเทียบคะแนนที่ได้จากแบบประเมิน SNAP-IV, CGI, จำนวนครั้งและระยะเวลาของการตอบสนองที่ ได้จากการทดสอบ CPT โดยใช้สถิติ Friedman test ส่วนภาวะไม่พึงประสงค์จากการรักษา นำเสนอด้วย ความถี่และร้อยละ การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดกระทำ โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป การทดสอบ ค่าสถิติเป็นแบบสองทาง ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

ผลการศึกษา

ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา ผู้ป่วยเด็กโรค สมาธิสั้นที่เข้าสู่การศึกษามีจำนวน 17 คน มีผู้ป่วยจำนวน 2 คนไม่มาติดตามการรักษา โดยคนหนึ่งไม่มาตั้งแต่วัน ครบนัดครั้งแรกเพราะไปหา ยา methylphenidate ได้จากอีกสถานพยาบาล อีกคนหนึ่งไม่มาตั้งแต่วันครบ นัดครั้งที่สองเพราะมีปัญหาค่าใช้จ่ายในการเดินทาง

มาโรงพยาบาล จึงเหลือผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษาจำนวน 15 ราย เป็นผู้ชายทั้งหมด อายุตั้งแต่ 6.58-13.57 ปี (เฉลี่ย 9.31 ปี) กำลังศึกษาอยู่ในระดับชั้นประถมศึกษา 14 ราย (ร้อยละ 93.3) ประเภทของโรคสมาธิสั้นเป็น combined type 11 ราย (ร้อยละ 73.3) มีอาการของโรคสมาธิสั้นมานานเฉลี่ย 3.93 ปี ระดับสติปัญญา (IQ) เฉลี่ยเท่ากับ 88.73 มีภาวะบกพร่องของการเรียนรู้ (learning disability) 4 ราย (ร้อยละ 26.7) ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีโรคประจำตัวอย่างอื่น สำหรับประวัติการรักษา เป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาโรคสมาธิสั้นมาก่อน 8 ราย (ร้อยละ 53.3) และเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา methylphenidate มาก่อน 7 ราย (ร้อยละ 46.7) โดยเคยได้รับยาขนาดตั้งแต่ 15-20 มิลลิกรัมต่อวัน (เฉลี่ย 16.86 มิลลิกรัมต่อวัน) และขาดยาไปแล้วทุกคนเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 7-30 วัน (เฉลี่ย

17.57 วัน) มีผู้ป่วยหนึ่งคนเคยได้รับยา fluoxetine ขนาด 20 มิลลิกรัมร่วมกับ methylphenidate ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา methylphenidate 7 รายนั้น มี 6 รายเคยได้รับการรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัดจนครบโปรแกรมไปแล้ว (ตารางที่ 2)

ขนาดยา duloxetine ที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อเริ่มต้นการศึกษาเท่ากับ 15.0 มิลลิกรัมต่อวัน และได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจนเมื่อสิ้นสุดการศึกษาได้รับขนาดยาเฉลี่ย 30 มิลลิกรัมต่อวัน (SD = 9.82) คิดเป็นขนาดยาต่อน้ำหนักตัวเมื่อเริ่มต้นการศึกษาเท่ากับ 0.58 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (SD = 0.10) และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาเท่ากับ 1.18 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (SD = 0.47) ขนาดยาต่ำสุด-สูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อสิ้นสุดการศึกษาอยู่ที่ 15-45 มิลลิกรัมต่อวัน (0.39 - 2.05 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนเริ่มการศึกษา (n = 15)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย (SD)
จำนวนเพศชาย	15 (100.0)
อายุเฉลี่ย (ปี)	9.31 (2.09)
น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม)	26.50 (5.11)
ส่วนสูงเฉลี่ย (เซนติเมตร)	132.33 (9.20)
จำนวนคนในแต่ละระดับการศึกษา	
ประถมศึกษา	14 (93.3)
มัธยมศึกษาตอนต้น	1 (6.7)
จำนวนคนตามประเภทของโรคสมาธิสั้น	
Combined type	11 (73.3)
Inattentive type	4 (26.7)
Hyperactive-impulsive type	0
ระยะเวลาเฉลี่ยที่มีอาการของโรคสมาธิสั้น (ปี)	3.93 (2.25)
คะแนนระดับสติปัญญาเฉลี่ย	88.73 (10.50)
จำนวนคนที่มีภาวะ learning disability	4 (26.7)
ประวัติการรักษาโรคสมาธิสั้น	
จำนวนคนที่ไม่เคยรักษามาก่อน	8 (53.3)
จำนวนคนที่เคยรักษาด้วย methylphenidate	7 (46.7)

ประสิทธิภาพของยา duloxetine

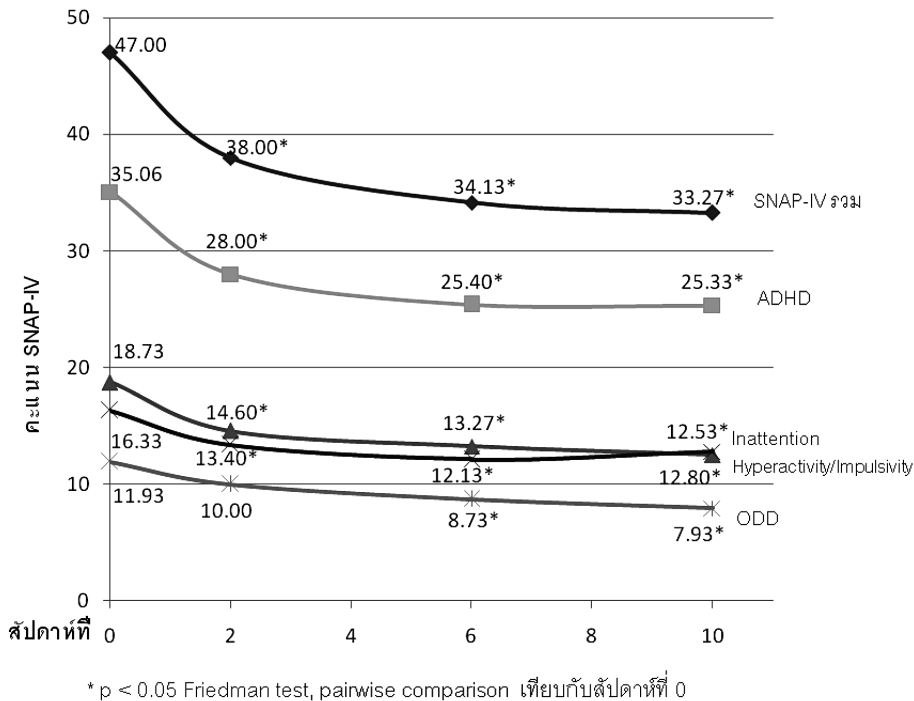
ประสิทธิภาพของยา duloxetine ต่ออาการโรคสมาธิสั้น จากการประเมินโดยใช้ SNAP-IV พบว่าคะแนน ADHD เฉลี่ยเมื่อเริ่มต้นการศึกษาลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ($p < 0.001$) โดยลดลงเฉลี่ย 9.74 คะแนน (ร้อยละ 27.8) จากคะแนนเฉลี่ยเมื่อเริ่มต้นการศึกษา 35.07 คะแนน สำหรับคะแนน CGI-Severity เฉลี่ยเมื่อเริ่มต้นการศึกษา (5.40 คะแนน) ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อสิ้นสุดการศึกษาเช่นเดียวกัน ($p < 0.001$) และเมื่อเปรียบเทียบคะแนนดังกล่าวในแต่ละช่วงเวลากับคะแนนเมื่อเริ่มต้นการศึกษา (pairwise comparison) พบว่า คะแนน ADHD รวม คะแนนด้านสมาธิไม่ดี คะแนนด้านอยู่นิ่ง/

ขาดความยับยั้งชั่งใจ ที่วัดได้จาก SNAP-IV และคะแนน CGI-Severity ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สิ้นสัปดาห์ที่ 2 เป็นต้นไป ส่วนคะแนนพฤติกรรมต่อต้าน (ODD) ที่วัดได้จาก SNAP-IV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สิ้นสัปดาห์ที่ 6 เป็นต้นไป (ตารางที่ 3 และรูปที่ 1)

การเปรียบเทียบผลการทดสอบสมาธิต่อเนื่อง พบว่า เมื่อสิ้นสุดการศึกษาค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งของ commission correct, omission correct, commission error, omission error, ระยะเวลาการตอบสนองที่ถูกต้อง (reaction time), และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะเวลาการตอบสนองไม่แตกต่างจากเมื่อเริ่มต้นการศึกษา (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลการประเมินอาการโรคสมาธิสั้นและการทดสอบสมาธิต่อเนื่อง (n=15)

	ค่าเฉลี่ย (SD)				ค่าสถิติ Friedman test	p-value
	เริ่มการศึกษา	หลังรักษา 2 สัปดาห์	หลังรักษา 6 สัปดาห์	หลังรักษา 10 สัปดาห์		
คะแนน SNAP-IV						<.0
ADHD + ODD	47.00 (10.64)	38.00 (12.44)	34.13 (14.44)	33.26 (12.57)	25.52	<0.001
ADHD	35.07 (7.25)	28.00 (8.38)	25.40 (9.25)	25.33 (8.52)	19.58	<0.001
- ด้าน inattention	18.73 (3.59)	14.60 (4.17)	13.27 (4.03)	12.53 (5.24)	23.67	<0.001
- ด้าน hyperactivity/impulsivity	16.33 (5.51)	13.40 (5.32)	12.13 (6.09)	12.80 (4.46)	15.48	0.001
ODD	11.93 (4.43)	10.00 (5.25)	8.73 (6.10)	7.93 (4.92)	19.49	<0.001
คะแนน CGI-Severity	5.40 (0.63)	4.60 (0.83)	3.93 (0.70)	3.20 (0.68)	39.99	<0.001
ผลทดสอบ CPT						
Commission Correct	23.47 (6.61)		27.13 (2.64)	27.40 (3.46)	4.79	0.087
Commission Error	19.60 (28.85)		13.93 (23.06)	22.20 (31.38)	1.42	0.508
Omission Correct	150.40 (28.85)		156.07 (23.06)	141.13 (36.53)	1.75	0.431
Omission Error	6.53 (6.61)		3.27 (3.08)	3.00 (3.84)	2.30	0.327
Reaction Time (มิลลิวินาที)	622.23 (251.77)		580.51 (149.93)	577.30 (114.68)	1.66	0.451
SD ของ Reaction Time	213.90 (128.94)		176.94 (130.47)	203.38 (118.01)	3.29	0.197



รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวม และคะแนนย่อยแต่ละด้านของ SNAP-IV

ภาวะไม่พึงประสงค์ของยา duloxetine

ในระหว่างการศึกษา ไม่พบความผิดปกติของสัญญาณชีพในผู้ป่วยที่ได้รับยา duloxetine น้ำหนักตัวเฉลี่ยภายหลังการศึกษา (26.76 กิโลกรัม) ไม่เปลี่ยนแปลงไปจากน้ำหนักตัวเฉลี่ยก่อนการศึกษา (26.50 กิโลกรัม) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ คลื่นไส้ 8 ราย (ร้อยละ 53.3) ภาวะไม่พึงประสงค์อย่างอื่นที่พบได้แก่ ปวดศีรษะ 2 ราย ง่วงนอน 1 ราย และถ่ายอุจจาระเหลว 1 ราย อาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่พบมีความรุนแรงระดับน้อย และไม่มีผู้ป่วยรายใดต้องให้ยาอื่นเพื่อรักษาอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแรกๆ ที่ใช้ยา duloxetine เพื่อรักษาอาการโรคสมาธิสั้นในเด็ก ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การใช้ยา duloxetine ในผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นทำให้อาการโรคสมาธิสั้นที่สังเกตได้โดยแพทย์ และโดยผู้ปกครอง ทั้งอาการด้านสมาธิไม่ดี และอาการด้านอยู่นิ่ง/ขาดความยับยั้งชั่งใจลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานผลการใช้ยา duloxetine ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นก่อนหน้านี้ ก็พบว่าผลการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับรายงานของ Tourjman และ Bilodeau ในผู้ใหญ่ 1 รายที่เป็นโรคสมาธิสั้น¹⁴ และรายงานของ Niederhofer ในผู้ป่วยวัยรุ่นโรคสมาธิสั้น 2 ราย¹³ และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์เป็น serotonin-

norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) เช่นเดียวกับ duloxetine การศึกษาครั้งนี้ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน การศึกษาที่ใช้ยา venlafaxine ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น²⁷⁻²⁹

ผลการทดสอบด้วยการทดสอบสมาธิต่อเนื่อง (CPT) ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่ายา duloxetine ทำให้จำนวนครั้งและความถูกต้องของการตอบสนอง รวมทั้งความเร็วของการตอบสนองดีขึ้น หมายความว่าระดับความใส่ใจและสมาธิที่วัดได้จากตัวผู้ป่วยโดยตรงยังไม่เปลี่ยนแปลง ในขณะที่การรักษาโรคสมาธิสั้นด้วยยา methylphenidate²⁵ และ atomoxetine³⁰ มีผลทำให้ผลการทดสอบด้วย CPT ดีขึ้นด้วย แสดงว่าประสิทธิภาพในการลดอาการโรคสมาธิสั้นของยา duloxetine ยังไม่เทียบเท่า methylphenidate และ atomoxetine แต่เมื่อเทียบกับ venlafaxine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม SNRI เหมือนกันนั้น การศึกษาของ Olvera และคณะ²⁷ ก็ได้ผลเช่นเดียวกับผลของยา duloxetine ในการศึกษาครั้งนี้ โดย Olvera พบว่ายา venlafaxine ช่วยทำให้คะแนน ADHD ที่ประเมินโดยผู้ปกครองดีขึ้น แต่ไม่ทำให้ผลการทดสอบ CPT ที่วัดจากตัวผู้ป่วยโดยตรงดีขึ้น จึงอาจเป็นไปได้ว่า ประสิทธิภาพในการลดอาการโรคสมาธิสั้นของ duloxetine อยู่ในระดับเดียวกับยา venlafaxine ซึ่งจัดเป็นยาทางเลือกลำดับสองหรือสามในการใช้รักษาโรคสมาธิสั้น¹⁰

เมื่อพิจารณาจากกลไกการออกฤทธิ์ของ duloxetine ที่ยับยั้งการดูดกลับของสารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine บริเวณรอยประสานประสาทนั้น¹¹ กลไกของยา duloxetine ที่ช่วยลดอาการสมาธิไม่ตี และอาการอยู่นิ่ง/ขาดความยับยั้งชั่งใจในโรคสมาธิสั้น น่าจะเป็นผลของยาต่อสารสื่อประสาท norepinephrine มากกว่าที่จะเป็นผลของยาต่อสารสื่อประสาท serotonin เนื่องจากมีหลักฐานว่าความผิดปกติของการทำงานของสารสื่อประสาท norepinephrine

ในสมองมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดอาการโรคสมาธิสั้น^{31,32} และยารักษาโรคสมาธิสั้น เช่น methylphenidate และ atomoxetine ก็ออกฤทธิ์ผ่านทางระบบสารสื่อประสาท norepinephrine ด้วย^{12,33} ในขณะที่การศึกษาที่ผ่านมายังไม่พบหลักฐานที่ชัดเจนเกี่ยวกับบทบาทของสารสื่อประสาท serotonin ในการรักษาอาการโรคสมาธิสั้น³⁴

นอกจากผลการศึกษานี้จะพบว่า duloxetine ช่วยลดอาการของโรคสมาธิสั้นแล้ว ยังพบว่าทำให้พฤติกรรมของโรคต่อต้าน (oppositional defiant disorder) ลดลงด้วย อย่างไรก็ตามก็ตีกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นในการศึกษานี้ไม่ได้เป็นโรคต่อต้านร่วมด้วยทุกคน แสดงให้เห็นจากคะแนนพฤติกรรมต่อต้านที่วัดได้จาก SNAP-IV ก่อนเริ่มการศึกษาอยู่ในระดับที่ไม่สูง จึงยังไม่อาจสรุปได้ว่า duloxetine มีประสิทธิภาพในการลดอาการโรคต่อต้าน

อาการไม่พึงประสงค์ของ duloxetine ที่พบได้บ่อยที่สุดในการศึกษาครั้งนี้ คือ คลื่นไส้ สอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ของ Brunton และคณะเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา duloxetine ใน 52 การศึกษาที่ผ่านมา³⁵ และเมื่อเปรียบเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา venlafaxine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม SNRI เหมือนกัน อาการไม่พึงประสงค์จากยา venlafaxine ที่พบบ่อยที่สุดคือคลื่นไส้เช่นเดียวกัน³⁶ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆของ duloxetine ในการศึกษาไม่พบบ่อย และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

การนำยา duloxetine ไปใช้ในผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้น อาจใช้ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยา methylphenidate หรือ atomoxetine ได้ หรือใช้ยารักษาโรคสมาธิสั้นดังกล่าวแล้วไม่ได้ผล หรือผู้ป่วยที่เกิดอุบัติเหตุของโรคหัวใจและหลอดเลือดระหว่างได้ยา methylphenidate หรือใช้ในระยะเวลาที่ไม่มี

ยา methylphenidate ให้ใช้ อย่างไรก็ตามก็ไม่ควรใช้ยา duloxetine เพื่อรักษาโรคสมาธิสั้นในเด็กต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ ทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มเดียว โดยไม่มีกลุ่มควบคุม จำนวนกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง ออกจากการศึกษาไปตั้งแต่ระยะแรกของการศึกษา และใช้ระยะเวลาการศึกษาสั้นเพียง 10 สัปดาห์ ผลการศึกษาที่แสดงว่ายา duloxetine ช่วยลดอาการโรคสมาธิสั้นลงได้ จึงควรได้รับการศึกษาเพิ่มเติม ในรูปแบบของการทดลองแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม ในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ และใช้ระยะเวลานานขึ้น เพื่อยืนยันผลการศึกษาดังกล่าวเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา duloxetine ในเด็กโรคสมาธิสั้นต่อไป

สรุป

การศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า การให้ยา duloxetine เป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์ ทำให้อาการของโรคที่สังเกตโดยแพทย์ และผู้ปกครองลดลง ทั้งอาการด้านสมาธิไม่ดี และอาการด้านอยู่ไม่นิ่ง/ขาดความยับยั้งชั่งใจ แต่ไม่พบว่า ยา duloxetine ทำให้ระดับสมาธิที่วัดโดยตรงจากตัวเด็กโรคสมาธิสั้นดีขึ้น เนื่องจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ การนำผลการศึกษาไปใช้จึงควรทำด้วยความระมัดระวัง และควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการศึกษาต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนยา duloxetine สำหรับผู้ป่วยจำนวน 5 รายจากบริษัท อีไล ลิลลี่ เอเชีย อิงค์ (สาขาประเทศไทย) จำกัด

Reference

1. Spetie L, Arnold LE. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Martin A, Volkmar FR, eds. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive textbook. 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:430-53.
2. Trangkasombat U. Clinical characteristics of ADHD in Thai children. J Med Assoc Thai 2008; 91:1894-8.
3. Willcutt EG, Pennington BF, Chhabildas NA, Friedman MC, Alexander J. Psychiatric comorbidity associated with DSM-IV ADHD in a nonreferred sample of twins. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38:1355-62.
4. Scahill L, Oosterheld JR, Martin A. General principles, specific drug treatments, and clinical practice. In: Martin A, Volkmar FR, eds. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive textbook. 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:754-88.
5. Food and Drug Administration. FDA Reveal the facts about ADHD drug. FDA Report December 2009; 1:8.
6. Rappley MD, Moore JW, Dokken D. ADHD drugs and cardiovascular risk. N Engl J Med 2006; 354:2296-8.
7. Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M, et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. Am J Psychiatry 2009; 166:992-1001.

8. Food and Drug Administration. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, February 9 and 10, 2006: table of contents. Retrieved from http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202_00_TOC.htm. [December 16, 2010].
9. ADHD children lack medication, FDA urged to supply within December. Thairath Daily Newspaper 10 November 2009.
10. Greydanus DE, Nazeer A, Patel DR. Psychopharmacology of ADHD in pediatrics: current advances and issues. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5:171-81.
11. Trivedi MH, Desai D, Ossanna MJ, Pritchett YL, Brannan SK, Detke MJ. Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23:161-9.
12. Ledbetter M. Atomoxetine: a novel treatment for child and adult ADHD. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2:455-66.
13. Niederhofer H. Duloxetine may improve some symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12.
14. Tourjman SV, Bilodeau M. Improvement with duloxetine in an adult ADHD patient. *J Atten Disord* 2009; 13:95-6.
15. Buranasuksakul T, Pityaratsatian N. Validity and reliability of the Thai version of Swanson, Nolan and Pelham version IV (SNAP-IV). Bangkok: Chulalongkorn Hospital, 2551.
16. Guy. Clinical Global Impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976:218-22.
17. Kaewpornsawan T, Ariyanuchitkul S. Continuous Performance Test for measuring sustained attention in Thai hyperactive children. *Siriraj Med J* 2000; 52:452-55.
18. Swanson JM. School-based assessments and interventions for ADD students. Irvine, CA: KC Publishing; 1992.
19. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:168-79.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
21. Collett BR, Ohan JL, Myers KM. Ten-year review of rating scales. V: scales assessing attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:1015-37.
22. Bussing R, Fernandez M, Harwood M, Wei H, Garvan CW, Eyberg SM, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample. *Assessment* 2008; 15:317-28.

23. Riccio CA, Reynolds CR, Lowe P. Clinical application of Continuous Performance Tests: measuring attention and impulsive responding in children and adults. New York: John Wiley & Sons; 2001.
24. Gordon M, Barkley RA, Lovett B. Tests and observational measures. In: Barkley RA, Murphy K, eds. Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment. New York, NY: Guilford Press; 2006:369-88.
25. Riccio CA, Waldrop JJ, Reynolds CR, Lowe P. Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): implications for CPT use and interpretation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:326-35.
26. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987; 334:1-100.
27. Olvera RL, Pliszka SR, Luh J, Tatum R. An open trial of venlafaxine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6:241-50.
28. Mukaddes NM, Abali O. Venlafaxine in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58:92-5.
29. Findling RL, Greenhill LL, McNamara NK, Demeter CA, Kotler LA, O'Riordan MA, et al. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17:433-45.
30. Wehmeier PM, Schacht A, Minarzyk A, Schneider-Fresenius C, Lehmann M, Lehmkuhl G, et al. PW01-66 - Does atomoxetine improve executive function and inhibitory control as measured by an objective computer-based test? A randomized, placebo-controlled study. *European Psychiatry* 2010; 25:1482-82.
31. Hahn MK, Steele A, Couch RS, Stein MA, Krueger JJ. Novel and functional norepinephrine transporter protein variants identified in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropharmacology* 2009; 57:694-701.
32. Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:448-55.
33. Hannestad J, Gallezot JD, Planeta-Wilson B, Lin SF, Williams WA, van Dyck CH, et al. Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 854-60.
34. Oades RD. Role of the serotonin system in ADHD: treatment implications. *Expert Rev Neurother* 2007; 7:1357-74.

-
35. Brunton S, Wang F, Edwards SB, Crucitti AS, Ossanna MJ, Walker DJ, et al. Profile of adverse events with duloxetine treatment: a pooled analysis of placebo-controlled studies. *Drug Saf* 2010; 33:393-407.
36. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005; 10:732-47.