

# ATOMOKSETİN: ÇOCUK VE ERGENLERDEKİ ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİ

Özlem YILDIZ ÖÇ\*, Işık KARAKAYA\*\*,  
Nursu ÇAKIN MEMİK\*

## ÖZET

**Amaç:** Atomoksetin DEHB'de psikostimülanlara alternatif olarak kullanılmaya başlanan stimulan olmayan bir ilaçtır. Bu yazıda atomoksetinin çocuk ve ergenlerdeki kullanımı ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir. **Yöntem:** Pubmed, Ovid ve Proquest arama motorları kullanılarak atomoksetinin çocuk ve ergenlerde klinik kullanımı, etkinliği ve yan etkileri ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir. Atomoksetin ile ilgili 77 çalışma saptanmış, 30 yayın çocuk ve ergenlerle ilgili bulunmuştur. **Sonuç:** Çocuk ve ergenlerde atomoksetinin DEHB tedavisinde etkin bir ilaç olduğu, eşanlı durumlarda DEHB belirtilerinin yanısıra depresyon, anksiyete ve tik belirti şiddetini de azalttığı, günde tek doz kullanım ile etki süresinin akşam saatlerine dek sürdüğü, en sık yan etkilerinin baş ağrısı, iştah azalması, kusma, uyku hali, sinirlilik, halsizlik, baş dönmesi ve dispepsi olduğu bildirilmiştir. **Tartışma:** Atomoksetin DEHB tedavisinde iyi tolere edilen ve etkin bir ilaç olarak görünmektedir.

**Anahtar sözcükler:**Atomoksetin, çocuk, ergen, DEHB

**SUMMARY: ATOMOXETINE: EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECTS ON CHILDREN AND ADOLESCENTS.**

**Objective:** Atomoxetine is a nonstimulan therapeutic alternative drug for treatment of ADHD in children and adolescents. The objective of the paper is to review all the published papers on atomoxetine use in children and adolescents. **Method:** A computerized literature search was conducted to retrieve all reports about the usage, effectiveness and the side effect of atomoxetine in children and adolescents. It has been found 77 reports on atomoxetine were published, but only 30 reports were related to children and adolescents. Atomoxetine is an effective drug in ADHD, in the comorbide conditions the drug also decreases depression, anxiety and tic symptom severity levels. After once-a-day dose symptom relief continues for whole day. Common side effects of atomoxetine include headache, decreased appetite, vomiting, somnolence, and dizziness. **Discussion:** Atomoxetine was found to be effective and well tolareted for the treatment of ADHD in children and adolescents.

**Key words:** Atomoxetine, child, adolescent, ADHD

## GİRİŞ

Psikostimülan ilaçların Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen olguların %20'sinde etkisiz kaldığı ve ilaç uyumsuzluğuna neden olan ciddi yan etkilerin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle DEHB tedavisinde stimulan olmayan ilaçların etki ve yan etki açısından değerlendirildiği birçok araştırma gündeme gelmektedir. DEHB tanılı çocuk ve ergenlerin tedavisinde Kasım 2002 yılında FDA onayı alan stimulan olmayan ilaçlardan biri de atomoksetin'dir. Günde tek doz kullanım olanağının olması, eş tanı durumlarda da etkili olması ve kötüye kullanımının olmaması nedeniyle DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde psikostimülanlara alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

Bu yazıda ülkemizde yakın gelecekte uygulama alanına girmesi planlanan atomoksetin'in farmakolojik özelliklerine kısaca değinildikten sonra çocuk ve ergenlerdeki kullanımına ilişkin veriler gözden geçirilmeye çalışılacaktır.

## YÖNTEM

Pubmed, Ovid ve Proquest arama motorları kullanılarak atomoksetinin çocuk ve ergenlerde klinik kullanımı, etkinliği ve yan etkileri ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir. Atomoksetin ile ilgili 77 çalışma saptanmış, 30 yayın çocuk ve ergenlerle ilgili bulunmuştur.

## FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Atomoksetin merkez sinir sisteminde presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının seçici bir inhibitörüdür. Düşük oranda seratonin ve dopamin taşıyıcılarına afinitesi bulunmaktadır (Unni 2006) ve bu özellikle frontal bölgede daha belirgindir. Norepinefrin taşıyıcıları noradrenerjik nöronların plazma membranlarında bulunurlar

\*Uzm.Dr., Kocaeli Üniv. Tıp Fak. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.

\*\*Yrd. Doç. Dr., Kocaeli Üniv. Tıp Fak. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.

ve sinaptik aralıktaki norepinefrin geri alımında rol oynarlar. Atomoksetin özellikle prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerini arttırarak etki göstermektedir (Zhou 2004).

Atomoksetin ağızdan alındıktan sonra, mide-barsak sisteminden hızla ve tamamen emilir, emilimi yiyeceklerden etkilenmez (Sauer ve ark 2005). En yüksek plazma düzeyine 1-2 saat içinde ulaşır. Karaciğerde sitokrom P4502D6 enzim sistemi yoluyla metabolize olur, ortalama yarılanma ömrü 5.2 saattir (3.7-7.5 saat). Sitokrom P4502D6 enzim aktivitesi yönünden hızlı ve yavaş metabolik kapasite şeklinde iki genetik polimorfizm saptanmıştır. Genel popülasyonun %90'ın üzerinde hızlı metabolizasyona sahip olduğu bildirilmektedir (Guengerich 1995). Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır (%98.7). Bu nedenle aşırı doz alımlarında hemodializ etkili değildir. Primer aktif metaboliti 4-hidroksiatomoksetindir. Tüm metabolitleri 24 saat içinde idrar yoluyla atılır (Sauer ve ark. 2003).

Atomoksetinin etki başlangıç süresi stimülanlardan daha yavaştır. Tedavinin başlandığı ilk haftanın sonuna kadar etki ortaya çıkmayabilir. Buna rağmen günde tek dozla verilen stimülanlara göre daha uzun etkiye sahiptir. Çalışmalarda günlük tek doz ile iki doz arasında etkinlik açısından fark bulunmamıştır (Michelson ve ark. 2002).

Atomoksetinin FDA, Kanada Sağlık Bakanlığı İlaç Monografları ve CADDRA ADHD Practice Guidelines'de önerilen başlangıç dozu sabahları kilo başına 0.5 mg'dır (Turgay 2006). Önemli bir yan etki olmamışsa on gün aralarla kilo başına 0.8, 1.0 ve 1,2 mg olacak şekilde dereceli olarak doz artışı önerilmektedir (Turgay 2006). Dozu iyi tolere edemeyen, özellikle uyku hali gelişen hastalarda günlük dozun bölünerek verilebileceği bildirilmektedir (Jain ve ark 2006, Turgay 2006). En yüksek dozun 1.4 mg/kg/gün veya 100 mg/günü geçmemesi önerilmektedir (Unni 2006).

Karaciğer işlev bozukluğu olan DEHB tanılı hastalarda atomoksetin başlangıç dozunun %25-50 oranında düşük tutulması gerektiği bildirilmiştir (Chalon ve ark. 2003). Son evre böbrek hastalıklarında ise doz değişimi gerekmemektedir (Unni 2006).

## KLİNİK KULLANIM

### Atomoksetin ve plasebo kontrollü çalışmalar

Atomoksetinle yapılan plasebo kontrollü birçok çalışmada 8-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde DEHB'nin temel belirtilerini anlamlı oranda azalttığı, sosyal ve aile işlevlerini belirgin olarak düzelttiği bildirilmektedir. Bu çalışmalardan bazıları Tablo-1'de gösterilmiştir.

Atomoksetinin okul çağındaki DEHB olan kız çocuklarında etkisinin araştırıldığı 9 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada ADHD-RS-IV Anababa Formu, Connors Anababa Derecelendirme Ölçeği (CPRS-R), ve Klinik Global Etki-DEHB alt ölçeği (CGI-ADHD-S) puanlarında atomoksetin alan grupta (n=30) plaseboya göre (n=21) anlamlı oranda düzelme olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yan etkilere bağlı olarak her iki grupta da birer hastanın tedaviyi kestiği bildirilmiştir (Biederman ve ark. 2002).

Bir başka çalışmada DEHB tanılı 6-17 yaşlarındaki 171 çocuk ve ergene seçkisiz olarak atomoksetin ve plasebo tedavisi başlanmış, 6 hafta sonundaki etki düzeyleri değerlendirilmiştir. Ebeveyn, öğretmen ve araştırmacıların değerlendirmelerinde atomoksetin etkisi plaseboya göre üstün bulunmuş, günde tek doz atomoksetin tedavisinin DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde etkin ve güvenilir bir tedavi olduğu bildirilmiştir (Michelson ve ark 2002).

DEHB olan çocuk ve ergenlerin tedavisinde atomoksetin tedavisi 0.5 mg/kg/gün, 1.2 mg/kg/gün ve 1.8 mg/kg/gün dozlarında uygulanarak etki düzeyleri 8 hafta sonunda plasebo ile karşılaştırılmıştır (n=297, 8-18 yaş). Bu çalışmada 1.2 mg/kg/gün ve 1.8 mg/kg/gün olarak uygulanan atomoksetin tedavisi, plaseboya göre DEHB belirtileri üzerinde anlamlı olarak üstün bulunmuş, her iki doz arasında etki düzeyi açısından fark saptanmamıştır. 0.5 mg/kg/gün dozunda ise plasebo ile diğer iki dozun arasında bir yanıt alınmıştır. Sonuç olarak atomoksetin tedavisinin, DEHB belirtileri ile sosyal ve ailevi işlevlerle ilgili belirtileri azalttığı, 1.2 mg/kg/gün dozunun 1.8 mg/kg/gün dozuyla benzer etki gösterdiği, güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaç olduğu bildirilmiştir (Michelson ve ark 2001).

Tablo 1 : DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde atomoksetin çalışmaları

Yazar	n	Yaş(ort)	Doz	süre	Etkinlik	Yan etki
Michelson ve ark (2001)	297	8-18	0.5, 1.2 ya da 1.8mg/kg/gün bölünmüş dozlarda	8 hft	ADHD-RS-IV skorlarında $\geq$ %25 düşme	Baş dönmesi, depresif duygudurum, doza bağımlı kilo kaybı
Spencer ve ark (2001)	30	7-14	Maksimum 90mg/gün, bölünmüş dozlarda	11 hft	ADHD-RS-IV skorlarında $\geq$ %25 düşme, CGI-DEHB skoru $\leq$ 2	Rinit, başağrısı, anoreksi, baş dönmesi, diastolik kan basıncı artışı, kalp tepe atımında artış
Kratochvil ve ark (2001)	30	9-4 (erkek)	Maksimum 1.4mg/kg/gün	10 hft	ADHD-RS-IV skorlarında $\geq$ %25 düşme	Gastrointestinal belirtiler, irritabilite, halsizlik
Kratochvil ve ark (2002)	228	7-15(erkek) 7-9(kız)	2mg/kg/gün bölünmüş dozlarda	10 hft	Metilfenidat tedavisi ile arasında fark yok	Kusma, uyku hali, anormal düşünce
Spencer ve ark (2002)	291	7-12	2mg/kg/gün bölünmüş dozlarda	12 hft	ADHD-RS-IV skorlarında $\geq$ %25 düşme	İştah kaybı
Michelson ve ark (2002)	171	6-17	1.5mg/kg/gün, tek doz	6 hft	ADHD-RS-IV skorlarında $\geq$ %25 düşme	İştah kaybı, kusma, mide bulantısı, asteni, dispepsi
Biederman ve ark (2002)	51	7-13(kız)	2mg/kg/gün	9 hft	ADHD-RS-IV skorlarında $\geq$ %25 düşme	Karın ağrısı, rinit, başağrısı, kusma, öksürük
Kelsey ve ark (2004)	197	6-12	1.3mg/kg/gün, tek doz	8 hft		İştah kaybı, uyku hali, halsizlik
Weiss ve ark (2005)	153	8-12	1.8mg/kg/gün	7 hft		İştahsızlık, kilo kaybı, uyku hali, kalp hızı artışı
Kratochvil ve ark (2006)	272	6-7	1.5-2mg/kg/gün	104 hft	ADHD-RS-IV skorlarında $\geq$ %25 düşme	Kan basıncı ve kalp hızında artış

DEHB tanılı 7-14 yaşlarında 30 çocuk ve ergende 11 haftalık atomoksetin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada DEHB belirtileri ile sosyal ve ailevi işlevlerle ilgili belirtilerde plaseboya oranla anlamlı oranda azalma saptanmıştır. Bu çalışmada atomoksetin ortalama 1.9 mg/kg/gün dozunda kullanılmış, belirgin bir yan etki olmadan iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Atomoksetin tedavisi ile ADHD-RS-IV skorlarında başlangıç skorlarından % 38.6 düzeyinde bir düzelme olduğu, 10 haftalık tedaviyi tamamlayan deneklerin % 75'inden fazlasında DEHB belirtilerinin % 25'in üzerinde düzeldiği gözlenmiştir (Kratochvil ve ark 2001). Benzer bir çalışmada da DEHB tanılı 153 çocuk ve ergenin 7 hafta boyunca atomoksetin tedavisine yanıtı değerlendirilmiş ve ölçek puanlarının plaseboya göre anlamlı oranda düzeldiği bildirilmiştir (Weiss ve ark. 2005).

Atomoksetinin uzun dönemli etkilerinin araştırıldığı ve 6-7 yaşlarındaki 272 çocuğun 2 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada; deneklerin % 25.7'sinde olumlu bir etki görülmediği için, % 4'ünde ise yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırıldığı bildirilmiştir. Çalışmayı tamamlayan deneklerin çoğunda ADHD-RS-IV total puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı oranda azalma olduğu saptanmıştır. Uzun dönemdeki yan etkiler değerlendirildiğinde kan basıncı ve kalp atım hızında artış, PR aralığında uzama olmasına rağmen bu değişikliklerin gerek klinik gerekse istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Kratochvil ve ark 2006).

DEHB'nda Atomoksetin tedavisinin metilfenidat tedavisi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ADHD-RS total puanlarında tedavi grupları arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada 7-15 yaş arasında 228 çocuk ve ergene rastgele metilfenidat (15-60 mg/gün, n= 44) ve atomoksetin (1.0 mg/kg/gün, n=184) tedavisi başlanarak 10 hafta boyunca izlenmiştir. ADHD-RS-IV başlangıç ortalama puanları atomoksetin grubunda 39.3, metilfenidat grubunda 37.6 iken 10 haftanın sonunda sırasıyla 20.0 ve 19.8 olarak saptanmış olup tedavi grupları arasında puan farkları açısından istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır (p=0.66). Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı da her iki grupta benzer bulunmuştur (atomoksetin tedavisinde %5.4, metilfenidat tedavisinde %11.4, p=0.175) (Kratochvil ve ark 2002). Benzer bir çalışmada DEHB tanılı 57 kız çocuğuna rastgele mikst amfetamin tuzları ve atomoksetin tedavisi başla-

narak 18 gün boyunca etki ve yan etki açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda her iki ilaç grubunda ölçek puanları başlangıç puanlarına göre anlamlı oranda azalma göstermiştir. Ancak her iki ilacın etkisi birbirleri ile karşılaştırıldığında mikst amfetamin tuzları ile sınıf içi davranışlar, dikkat ve akademik başarı alanlarında atomoksetine göre anlamlı oranda daha belirgin düzelme saptanmıştır. Her iki ilacın da iyi tolere edildiği ve mikst amfetamin tuzlarıyla en sık iştahsızlık yan etkisi ortaya çıkarken atomoksetin tedavisi ile uyku halinin ön planda olduğu bildirilmiştir (Biederman ve ark. 2006). Mikst amfetamin tuzları ile atomoksetin tedavisinin etkilerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (Wigal ve ark 2005).

Kemner ve arkadaşları 1323 DEHB tanılı çocuk ve ergende atomoksetin ve OROS-metilfenidat etkisini üç haftanın sonunda karşılaştırmışlar ve OROS-metilfenidat tedavisi ile ADHD-RS puanlarında atomoksetine göre anlamlı oranda düzelme bildirmişlerdir (2005). Starr ve Kemner bir başka çalışmalarında da 183 DEHB tanılı çocukta atomoksetin ve OROS-metilfenidat tedavisinin etkilerini araştırmışlar ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir (2005). Atomoksetinin üç haftada belirgin etkilerinin başlanmadığı düşünülünce bur karşılaştırmannın yöntem bilimsel olarak ne kadar doğru olduğu tartışma konusudur (Turgay 2006).

#### Eş tanılı durumlarda atomoksetin kullanımı

DEHB'ye eş tanılı bazı bozuklukların atomoksetin ile tedavisinde DEHB belirtileri yanında eşlik eden durumlarda da düzelme olduğunu bildiren çalışma ve olgu bildirimleri bulunmaktadır (Tablo 2).

DEHB'de Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB) en sık rastlanılan eş tanılardan biridir. KOKGB olan DEHB tanılı 7-13 yaşlarında 98 çocukta 1.6 mg/kg/gün (ortalama günlük doz 55.3mg) atomoksetin etkisinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ADHD-RS-IV, CGI-ADHD-S ve CPRS-R'in DEHB belirtilerini değerlendiren alt puanlarında plaseboya göre anlamlı azalma olmasına rağmen CPRS-R - KOKGB alt puanlarında belirgin bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (Kaplan ve ark 2004). Benzer bir çalışmada atomoksetin tedavisinin DEHB'na eşlik eden KOKGB belirtilerinin 10 hafta sonundaki relaps oranının plasebodan

Tablo 2 : Eş tanı durumlarda atomoksetin kullanımı

Yazar	tanı	n	süre	doz	etkinlik
Kaplan ve ark (2004)	DEHB ve KOKG	98	9 hft	2 mg/kg/gün	DEHB belirtilerinde düzelme, KOKG belirtilerinde düzelme yok
Newcorn ve ark(2005)	DEHB ve KOKG	293	8 hft	0.5, 1.2, 1.8 mg/kg/gün	DEHB ve KOKG belirtilerinde yüksek dozda belirgin düzelme
Allen ve ark(2005)	DEHB ve tik boz.	72	18 hft	0.5, 1.5 mg/kg/gün	Tiklerde alevlenme yok. Tik şiddetinde azalma
Hah ve Cheng (2005)	DEHB ve BAB	7	8-72 hft	20-80 mg/gün	Güvenli ve etkin bulunmuş.
Jou ve ark (2005)	YGB	20	52 hft	20-60 mg/kg/gün	YGB'un ikincil belirtilerinde etkin bulunmuş.
Shatkin (2004)	DEHB ve Noktürnal Entüresis	4	8-16 hft	1.0-1.6 mg/kg/gün	DEHB belirtileriyle birlikte enürezis şikayetleri de gerileme
Kratochvil ve ark (2005)	DEHB ve depresyon veya anksiyete	127	13 hft	Fluoksetin+atomoksetin Plasebo+atomoksetin	ADHD, depresyon , anksiyete belirtilerinde gerileme

üstün olmadığı bildirilmiştir (Hazell ve ark 2006).

Bir başka çalışmada 8-18 yaşlarındaki, % 39'unda KOKGB'nun eşlik ettiği DEHB tanılı 293 çocuğa 8 hafta boyunca rastgele atomoksetin ve plasebo tedavisi uygulanmıştır. DEHB ve KOKGB olan çocuk ve ergenlerde DEHB, KOKGB ve yaşam kalitesi ölçümlerinde plaseboya oranla anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır. KOKGB belirtileri 1.8 mg/kg/gün dozunda plaseboya göre anlamlı olarak azalırken 1.2 mg/kg/gün dozunda belirgin bir düzelme olmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada atomoksetin tedavisinin DEHB ve KOKGB belirtilerini düzelttiği, ancak KOKGB belirtileri açısından yüksek doz kullanımının gerekli olabileceği öne sürülmüştür (Newcorn ve ark 2005).

DEHB ile birlikte tik bozuklukları tanıları alan 7-17 yaş arasındaki 148 çocuk ve ergene rastgele olarak plasebo ve atomoksetin tedavisinin uygulandığı 18 haftalık bir çalışmada, atomoksetin tedavisinin plaseboya göre DEHB belirtileri ile birlikte tik şiddetini de belirgin düzeyde azalttığı saptanmıştır. Yale Global Tik Şiddeti ölçeğine göre tedavi sonunda tik şiddetinde azalma atomoksetin tedavisi ile  $-5.5 \pm 6.9$  iken plasebo ile  $-3.0 \pm 8.7$  olarak bulunmuştur

( $p=0.065$ ). CGI-tik şiddeti alt ölçeği puan ortalamaları da atomoksetin tedavisi ile anlamlı oranda düzelmiştir (sırasıyla  $-0.7 \pm 1.2$ ,  $-0.1 \pm 1.0$ ,  $p=0.002$ ) (Allen ve ark 2005).

Bir çalışmada DEHB ile birlikte depresyon veya anksiyete bozukluğu tanıları olan 173 ergene 8 hafta boyunca fluoksetin (20 mg/gün) ve plasebo tedavisi uygulanmış, tedavinin son 5 haftasında her iki gruba atomoksetin (1.2-1.8 mg/kg/gün) tedavisi eklenmiştir. Çalışmanın sonunda fluoksetin+atomoksetin grubu ile plasebo+atomoksetin grubu arasında DEHB belirtilerinin iyileşme oranı açısından fark bulunmamış, aynı zamanda her iki grupta da anksiyete veya depresyon belirtilerinde gerileme olduğu saptanmıştır. Ancak depresyon ve anksiyete düzeylerindeki iyileşme açısından iki grup arasında fark bulunmamış olması örneklem sayısının az olması nedeniyle açıklanamamıştır. Atomoksetin ve fluoksetin kombinasyonunun çocuk ve ergenler tarafından tolere edilebildiği bu çalışmanın sonucu olarak bildirilmiştir (Kratochvil ve ark 2005).

DEHB'na eşlik eden bipolar afektif bozukluğu olan 7 hastaya duygudurum düzenleyicilerine ek olarak atomoksetin tedavisinin uygulandığı bir olgu sunumu gözden geçirilmiştir. Bu bildiri-

de 6 hastanın DEHB belirtilerinin anlamlı oranda azaldığı, hiçbir hastada tedavi boyunca hipomani ya da mani atağının gelişmediği, atomoksetin tedavisinin bipolar afektif bozukluk tanılı çocukların eş tanı DEHB belirtilerinin tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Hah ve Chang 2005).

Yaygın gelişimsel bozukluk tanılı 20 çocuk ve ergende atomoksetinin etkinlik ve tolerabilitesini değerlendiren geriye dönük bir çalışmada atomoksetinin hiperaktivite, dikkatsizlik, davranış ve öğrenme güçlüklerinin tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir (Jou ve ark 2005).

Shatkin tarafından DEHB ve eş tanı olarak nokturnal enüresizi olan ve atomoksetin ile tedavi edilen 4 olgu bildirilmiştir. Bu çocukların DEHB belirtileri ile birlikte enüresiz belirtilerinin de gerilediği saptanmıştır (2004).

#### YAN ETKİLER

Yapılan birçok çalışmada atomoksetinin iyi tolere edildiği ve yan etki sıklığının az olduğu bulunmuştur (Michelson ve ark. 2002, Spencer ve ark. 2002, Michelson ve ark. 2001, Kelsey ve ark. 2004). Çocuk ve ergenlerde bildirilen en yaygın yan etkiler karın ağrısı, iştah azalması, kusma, uyku hali, sinirlilik, halsizlik, baş dönmesi ve dispepsidir (Spencer ve ark. 2001, Caballero ve Nahata 2003).

DEHB tanılı 322 çocuk ve ergende uzun süreli (ortalama 313 gün) atomoksetin kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada iştah azalması en önemli yan etki olarak bulunmuştur (Wernicke ve Kratochvil 2002). İştahta azalma yan etkisinin 30'uncu haftadan sonra yaklaşık % 50 oranında azalma gösterdiği bildirilmiş olup bu yan etkinin geçici olabileceği düşünülmüştür (Wernicke ve Kratochvil 2002). Kimi çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda yan etkilerden iştahsızlık ve uyku halinin doza bağlı olabileceği belirtilmiştir (Michelson ve ark. 2001).

Atomoksetin kullanımının kalp tepe atımı ve kan basıncında artmaya yol açabileceğini bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (Spencer ve ark. 2002, Michelson ve ark. 2001, Wernicke ve Kratochvil 2002). Wernicke ve Kratochvil DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde yaklaşık iki aylık atomoksetin kullanımı sonrasında kalp tepe atımında ortalama 8 atım/dk, sistolik kan

basıncında 3 mm/Hg ve diyastolik kan basıncında 2 mm/Hg'lık artışın olduğunu bildirmiştir (2002). Bir başka çalışmada ise DEHB tanılı erişkinlerde atomoksetin tedavisinin sistolik kan basıncında, çocuk ve ergenlerde ise diyastolik kan basıncında anlamlı bir artışa yol açtığı saptanmıştır (Wericke ve ark. 2003). Bu çalışmada kalp tepe atımı ve kan basıncındaki artışın ilaç dozu ile ilişkili olduğu, atomoksetin kullanıldığı süre boyunca devam ettiği ancak ilacın kesilmesi ile normale döndüğü bildirilmiştir. Sıvrda hipertansiyonu olan çocuk ve ergenlerde atomoksetinin kan basıncı üzerine olan etkisi bilinmemektedir. Bu hastalarda atomoksetinin aritmeye ya da QT aralığında uzamaya yol açtığı gösterilmemiştir (Wernicke ve Kratochvil 2002, Wericke ve ark. 2003).

Metilfenidat ve atomoksetinin yan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kusma ve uyku hali yan etkilerinin atomoksetin tedavisinde metilfenidata oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Kusma atomoksetin ile %12, metilfenidat ile % 0, uyku hali ise atomoksetin ile %10.9, metilfenidat ile %0 olarak bildirilmiştir (Kratochvil ve ark 2001). Atomoksetinin uzun dönemde büyüme üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada DEHB tanılı 412 çocuk ve ergen 2 yıl boyunca izlenmiştir. İki yılın sonunda kilo artışı beklenenden 2.7, boy uzaması beklenenden 2.2 pörsantil daha düşük saptanmış olup büyüme üzerine etkinin minimal düzeyde olduğu vurgulanmıştır (Spencer ve ark 2005).

Yazın gözden geçirildiğinde günümüze kadar atomoksetinin kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile ilgili bilginin olmadığı görülmektedir. Atomoksetinin nukleus akkumbens ya da striatumda bulunan dopamine etki etmemesinden dolayı kötüye kullanım potansiyelinin olmadığı düşünülmektedir (Bymaster ve ark. 2002).

#### SONUÇ

Atomoksetin, stimülan olmayan ve DEHB tedavisinde kullanılan bir ajandır. Çocuklarda önerilen tedavi edici doz aralığı 1.2-1.4 mg/kg/gün olup 100 mg/gün'ü geçmemesi önerilmektedir. Çocuk ve ergenlerle yapılan birçok çalışmada atomoksetinin plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. Atomoksetinin kötüye kullanım ve bağımlılık riskinin olmasından ötürü psikostimulan kullanmak istemeyen ebeveynlere önerilecek bir tedavi ajandır. Metilfenidat ile atomoksetin tedavi

Tablo 3 : Metilfenidat ve Atomoksetin tedavisinin karşılaştırılması

metilfenidat	atomoksetin
Psikostimulan bir ilaç	Nonstimulan bir ilaç
Reçetelenmesi kontrol altında	Kontrole tabi değil
Uyku bozukluğuna neden olur	Uykusuzluğa neden olmaz. Ancak başlangıçta uyuşukluk hali yapabilir
Etki süresi 3-6 saat	Etki süresi uzun (akşam saatlerinde etki devam etmekte)
Etki başlama zamanı 30-60 dakika	Etkinlik tedavinin 1. haftasının sonunda çıkar
Madde kötüye kullanımında kontrendikedir	Bağımlılık etkisi olmadığından kullanılabilir
10 mg'lık tablet formu mevcut	10, 18, 25 ve 40 mg'lık tabletleri mevcut

sinin farklılıkları Tablo-3'de gösterilmiştir. Ayrıca Atomoksetinin anksiyete, depresyon ve tik bozukluklarında belirti şiddetini belirgin olarak azaltması psikostimülanlara göre bir üstünlük olarak değerlendirilebilir. Buna ek olarak günde tek dozla uzun süreli etkiye sahip olması, akşam saatlerinde de belirti kontrolü yaparak DEHB belirtilerinin düzelmesine yardımcı olma özelliği taşımaktadır. Birçok çalışmanın verileri gözden geçirildiğinde atomoksetin kullanımı ile ortaya çıkabilecek yan etkiler ve tedavinin sürdürülme oranı metilfenidat ile benzer bulunmuştur. Atomoksetin ile meydana gelebilecek yan etkiler baş ağrısı, iştahta azalma, kusma, uyku hali ve baş dönmesidir. Özellikle aşırı doz atomoksetin alımı sonrası gelişebilecek ciddi yan etkiler ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Ülkemizde çok yakında kullanıma sunulacak olan Atomoksetin, tüm çalışmalar göz önüne alındığında DEHB tedavisinde psikostimulan ve trisiklik antidepresanlar için iyi bir alternatif ilaç olarak düşünülmektedir. Türk çocuklarında henüz klinik deneyimlerimizin olmaması nedeniyle etkinlik ve yan etki açısından uzun süreli gözleme ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazın gözden geçirildiğinde DEHB tedavisinde umut vadeden bir ajan olarak görülen Atomoksetinin gün içerisinde kullanım sıklığı, metilfenidat dışındaki diğer psikostimülanlarla karşılaştırılması, etkinlik, güvenilirlik düzeyi ile ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL ve ark (2005) Atomoksetin treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 65:1941-1949.
- Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE ve ark (2002) efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with ADHD. *Pediatrics* 110(6):e75.
- Biederman J, Wigal SB, Spencer TJ ve ark (2006) A post hoc subgroup analysis of an 18-day randomized controlled trial comparing the tolerability and efficacy of mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine in school-age girls with attention deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther* 28(2):280-293.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL ve ark. (2002) Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27: 699-711.
- Caballero J, Nahata MC (2003) Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder 25:3065-3083.
- Chalon S, Desager JP, DeSante K ve ark (2003) Effect of liver impairment on the pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 73:178-191.
- Guengerich FP (1995) Human cytochrome P450 enzymes. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry* içinde, Ortiz de Montellano PR (ed). New York: Plenum Press, s:473-535.
- Hah M, Chang K (2005) Atomoxetine for the treatment of ADHD in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15(6):996-1004.

- Hazell P, Zhang S, Wolanczyk T ve ark (2006) Comorbid oppositional defiant disorder and the risk of relapse during 9 months of atomoxetine treatment for attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15(2):105-110.
- Jain U, Hechtman L, Declan Q ve ark (2006) CADDRA, Canadian ADHD Practice Guidelines. Published by Canadian ADHD Resource Alliance, Toronto, Canada.
- Jou RJ, Handen BL, Hardan BY (2005) Retrospective assesment of atomoxetine in children and adolescents with pervasive deavlopmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15(2):325-330.
- Kaplan S, Heiligenstein J, West S ve ark (2004) Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention deficit hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *J Atten Disord* 8(2):45-52.
- Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD ve ark (2004) Once-daily atomoksetin treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behaviour. A double blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 114:e1-e8.
- Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE ve ark (2005) Outcomes of OROS-methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized propective study. *Adv Ther* 22(59):498-512.
- Kratochvil CJ, Bohac D, Harrington M ve ark (2001) An open-label trial of atomoksetine in pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11(2):167-170.
- Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R ve ark. (2002) Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: A prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:776-784.
- Krotchvil CJ, Newcorn JH, Eugene Arnold L ve ark (2005) Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(9):915-924.
- Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL ve ark (2006) Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(8):919-927.
- Michelson D, Allen Aj, Busner J ve ark (2002) Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with ADHD:a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 41:776-784.
- Michelson D, Faries D, Wernicke J ve ark. (2001) Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo controlled, dose response study. *Pediatrics* 108:1-9.
- Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J ve ark (2005) Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(3):240-8.
- Sauer JM, Ponsler GD, Mattuiz EL ve ark (2003) Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metab Dispos* 31:98-107.
- Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW (2005) Clinical pharmacokinetics of atomoxetin. *Clin Pharmacokinetics* 44(6):571-587.
- Shatkin JP (2004) Atomoxetine fort he treatment of pediatric nocturnal enüresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14(3):443-447.
- Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J ve ark (2001) An open- label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child adolesc Psychopharmacol* 11(3):251-265.
- Spencer T, Heiligenstein JH, Biderman J ve ark (2002) Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 63:1140-1147.
- Spencer TJ, Newcorn JH, Kratochvil CJ ve ark (2005) Effects of atomoxetine on growth after 2 year treatment among pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 116(1):e74-80.
- Starr HL, Kemner J (2005) Multicenter, randomized, open-label study of OROS- methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. *J Natl Med Assoc* 97(10 suppl):11S-16S.
- Turgay A (2006). Atomoxetine in the treatment of children, adolescents and adults with ADHD. *Future Drugs* 3 (1):19-38.
- Unni JC (2006) Atomoxetine. *Indian Pediatrics* 43(17):603-607.
- Weiss M, Tannock R, Kratochvil C ve ark (2005) A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children withADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(7):647-655.
- Wernicke JF, Kratochvil CJ (2002) Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 63(12):50-55.
- Wernicke JF, Faries D, Girtod D ve ark. (2003) cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf* 26:729-740.
- Wigal SB, McGough JJ, McCracken JT ve ark (2005) A laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord* 9(1):275-89.
- Zhou J (2004) Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future* 29(12):1235-1244.